

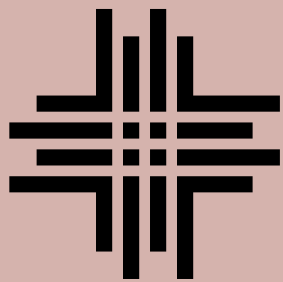
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

EXTRA
TÉ



VOLUME 3

A SÉRIE BRANCA



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 3

HEMATOLOGIA

2019

A SÉRIE BRANCA

Cap. 1 – Leucemias Agudas e Crônicas, Síndromes Mieloproliferativas

– As Leucemias Agudas

Patogênese

Tipagem e Imunofenotipagem

Citogenética

Classificação da OMS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Manifestações Clínicas

Achados Laboratoriais

Diagnóstico

Tratamento e Prognóstico

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Manifestações Clínicas

Diagnóstico e Tipagem

Tratamento e Prognóstico

TRANSPLANTE DE CÉL. HEMATOPOIÉTICAS

– As Leucemias Crônicas

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

OUTRAS LEUCEMIAS CRÔNICAS

– As Síndromes Mieloproliferativas Crônicas

Classificação das Neoplasias Hematológicas

POLICITEMIA RUBRA VERA

MILOFIBROSE IDIOPÁTICA

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Cap. 2 – Linfomas e Discrasias Plasmocitárias

– Os Linfomas Não Hodgkin

Introdução

Epidemiologia

Etiopatogenia

Classificação

Manifestações Clínicas

Prognóstico

Tipos Específicos

Tratamento

– Linfoma de Hodgkin

Introdução, Patologia e Patogênese

Apresentação Clínica e Laboratório

Diagnóstico e Estadiamento

Tratamento e Prognóstico

– Mieloma Múltiplo

Introdução – Gamopatas Monoclonais

MIELOMA MÚLTIPLO

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Cap. 3 – Neutropenia Febril

Introdução

Definições

Etiologia e Epidemiologia

Avaliação Inicial

Tratamento Antimicrobiano Empírico

Cobertura Antifúngica

Fatores Hematopoiéticos Exógenos

Infecção do Cateter Venoso Profundo

Precauções Ambientais

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais

em Clínica Médica

Cap. 1

LEUCEMIAS AGUDAS E CRÔNICAS
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS



AS LEUCEMIAS AGUDAS



Fig. 1: Hiperplasia gengival na LMA-M5.

Segundo estatísticas norte-americanas, um em cada 10.000 indivíduos desenvolve *leucemia aguda*, uma neoplasia maligna extremamente agressiva, que possui elevada letalidade. Em nosso meio, no ano de 2014, tivemos algo em torno de 11.370 casos novos. As leucemias são responsáveis por cerca de 3% dos cânceres nos EUA, e no Brasil ocupam a 9ª posição no *ranking* de neoplasias em homens e a 10ª em mulheres (excluídos os tumores de pele “não melanoma”). A forma mais comum de leucemia no mundo como um todo é a LMA (*Leucemia Mieloide Aguda*), devido a sua maior incidência em populações orientais. Em países ocidentais, entretanto, a forma mais comum de leucemia é a LLC (*Leucemia Linfocítica Crônica*) – é por este motivo que quase todas as referências de prova citam a LLC como leucemia mais comum, mas saiba que no mundo como um todo (em números absolutos) este posto pertence à LMA... Na criança com menos de 15 anos de idade as leucemias costumam ser AGUDAS, sendo a mais frequente a LLA (*Leucemia Linfoblástica Aguda*) – na realidade, a LLA é o tipo mais comum de câncer (em geral) da criança...

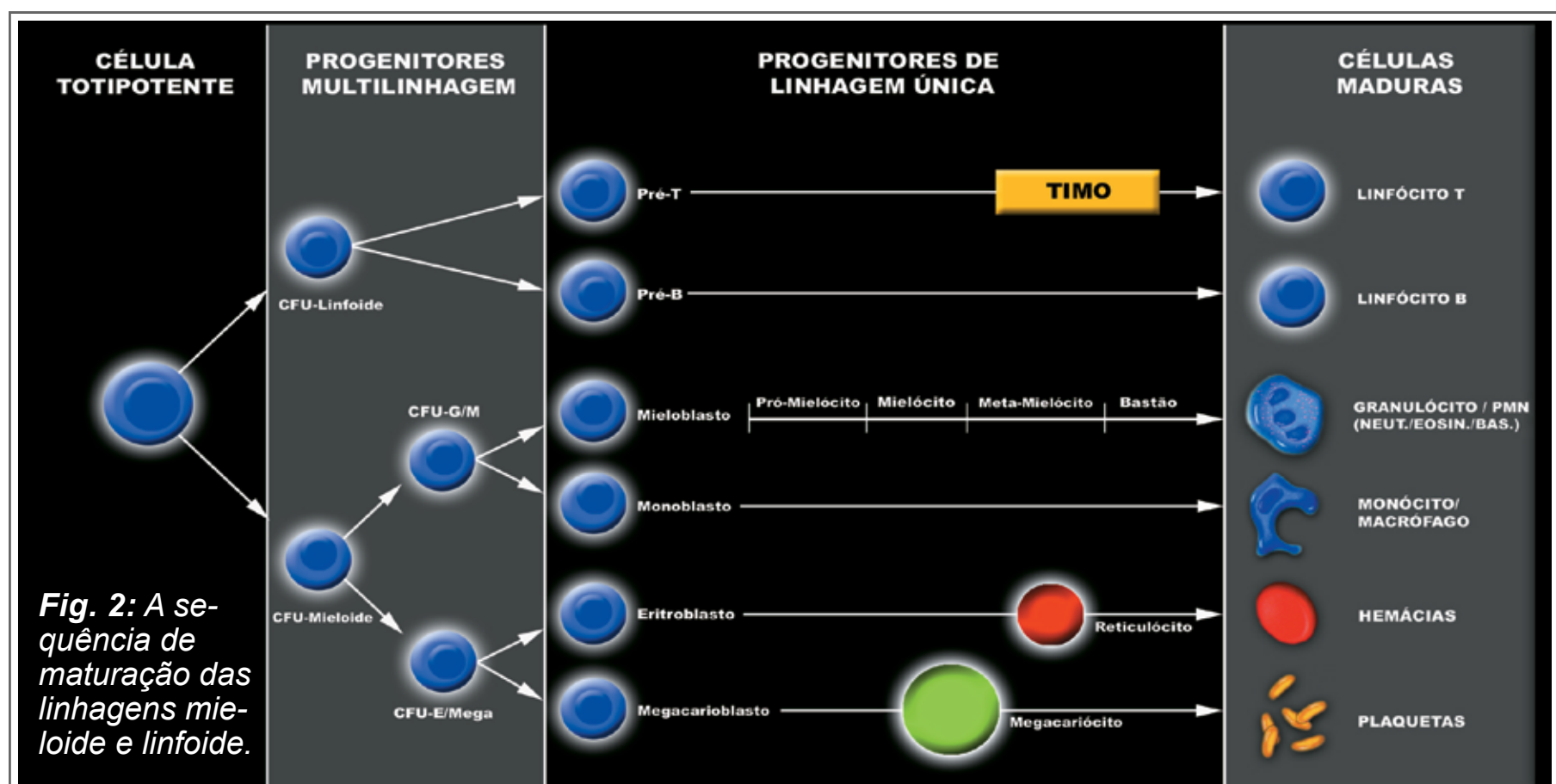
O que caracteriza as leucemias como “agudas” é o acúmulo de progenitores de linhagem linfóide ou mieloide, células que recebem a denominação de **blastos** (blasto = célula jovem). Os blastos leucêmicos são incapazes de se diferenciar em células maduras, devido a um

bloqueio de maturação, o grande marco fisiopatológico da doença. As leucemias crônicas, em contrapartida, são caracterizadas pelo acúmulo de células maduras ou quase maduras. Estas podem ser derivadas de clones neoplásicos mais jovens, que seguiram o processo normal de maturação.

PATOGÊNESE

De onde vem o clone neoplásico da leucemia aguda?

A doença começa assim que uma determinada célula progenitora (ao sofrer mutações genéticas) se torna incapaz de prosseguir na diferenciação hematopoiética. Esta célula não vai além da forma “jovem” (blasto) e começa a se proliferar descontroladamente, ocupando a medula óssea e impedindo o crescimento e a diferenciação das células normais. Devemos lembrar os passos da hematopoiese, a fim de compreender melhor a fisiopatologia da leucemia aguda (ver **FIGURA 2**)... A célula-tronco (célula totipotente ou *stem cell*) inicialmente se diferencia em dois tipos celulares (progenitores multilinhagem ou “CFU” – *Colony Forming Units*): um comprometido com a linhagem linfóide (formação dos linfócitos), e outro comprometido com a linhagem mieloide (formação de granulócitos, monócitos, hemácias e plaquetas).



Os progenitores multilinhagem se diferenciam em progenitores de linhagem única, os quais se destinam a produzir um tipo celular específico. Qualquer uma dessas células pode sofrer uma transformação neoplásica, inviabilizando o processo normal de maturação e resultando em proliferação e acúmulo de um “clone” (população de células idênticas). Na LMA, o clone pode ter origem: na célula-tronco, CFU-mieloide, CFU-GM ou CFU-E/mega, mieloblasto/pró-mielócito, monoblasto, eritroblasto ou megacarioblasto, entre outras células intermediárias... Repare que não citamos os precursores “linfoides”, pois a leucemia aguda derivada destes é designada LLA (Leucemia Linfóide Aguda). De forma bem simples, podemos entender que cada subtipo morfológico de LMA corresponde ao tipo de célula que sofreu transformação. Assim, a morfologia do blasto irá caracterizar 8 subtipos de LMA, segundo a classificação da FAB (**Tabela 1**).

Na LLA, como vimos, o clone neoplásico deriva de um progenitor linfóide, uma célula pré-T ou pré-B “precoce”, uma célula pré-T ou pré-B ou mesmo um linfócito B que assume características de blasto. Todas essas células são consideradas *linfoblastos*. Em 80% das LLA, a origem da neoplasia é na linhagem B. No restante (20%), a fonte é a linhagem de células T. Neste último caso, a leucemia pode cursar com proliferação de linfoblastos do timo, levando a uma entidade análoga ao linfoma linfoblástico, um tipo de linfoma não Hodgkin de alto grau de malignidade, típico de crianças. Pela classificação da FAB, são 3 os subtipos morfológicos de LLA (**Tabela 2**).

Como veremos adiante, a identificação precisa do subtipo de LMA ou LLA é fundamental, pois tem implicações no quadro clínico, prognóstico e tratamento...

Tab. 1 Subtipos de LMA, segundo a Classificação da FAB (French-American-British)			
Subtipo	Freq (%)*	Nome	Características do Blasto
M0	2-3%	Leucemia aguda indiferenciada	Blastos indiferenciados, sem grânulos citoplasmáticos
M1	20%	Leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima	Mieloblastos com poucos grânulos azurófilos no citoplasma Mais de 3% positivos para mieloperoxidase ou <i>Sudan Black B</i>
M2	30-40%	Leucemia mieloide aguda com diferenciação (mieloblastos)	Mieloblastos com grânulos azurófilos Mieloperoxidase e <i>Sudan Black B</i> positivos Bastonetes de Auer Translocação t(8;21)
M3	5-10%	Leucemia promielocítica aguda (promielócitos)	Promielócitos hipergranulares Mieloperoxidase e <i>Sudan Black B</i> positivos Bastonetes de Auer Translocação t(15;17)
M4	15-20%	Leucemia mielomonocítica aguda (mieloblastos, monoblastos) M4E: M4 com eosinófilos	Mieloblastos, Monoblastos Mieloperoxidase e <i>Sudan Black B</i> positivos (mieloblastos) Esterase não específica positiva (monoblastos) Eosinofilia medular – associada à anomalia inv 16 ou t(16;16)
M5	10%	Leucemia monocítica aguda (monoblastos)	M5a – Sem maturação (monoblastos) M5b – Com maturação (pró-monócitos) Esterase não específica positiva
M6	5%	Eritroleucemia aguda (eritroblastos)	Precursores eritroides megaloblásticos
M7	1%	Leucemia megacariocítica aguda (megacarioblastos)	Megacarioblastos Fator de VWB e Gp130 na membrana

*Percentual entre as LMA dos adultos.

Tab. 2 SUBTIPOS DE LLA, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DA FAB (French-American-British)				
Subtipo	Crianças	Adultos	Nome	Características do Blasto
L1	80%	25%	LLA – Variante Infantil.	Célula Pré-B Precoce, Célula Pré-B, Célula T Blastos pequenos, com citoplasma escasso e sem nucléolo.
L2	17%	70%	LLA – Variante do Adulto.	Célula Pré-B Precoce, Célula Pré-B, Célula B, Célula T. Blastos maiores, irregulares, com nucléolo.
L3	3%	5%	LLA – Variante Burkitt-símile.	Célula B do Linfoma de Burkitt. Blastos maiores, nucléolo proeminente, citoplasma vacuolado e basofílico (azulado).

Como evolui a leucemia aguda?

Os blastos leucêmicos primeiramente infiltram a medula óssea, ocupando **mais de 20%** (pela OMS) ou **mais de 30%** (pela FAB) do total de células nucleadas, podendo chegar a 80-100% de ocupação! A primeira consequência, portanto, é a supressão da hematopoiese normal... Essa expansão do clone neoplásico ocupa o espaço necessário à produção das células hematológicas normais, culminando em **pancitopenia** (anemia, leucopenia e plaquetopenia), o grande marco clínico da doença.

Os blastos anormais também secretam fatores inibitórios e indutores de fibrose, tornando a disfunção medular ainda mais grave do que o esperado somente pela ocupação de espaço... Esses blastos podem ser lançados na corrente sanguínea, justificando o termo *leucemia* (“células brancas no sangue”), com frequência atingindo um número suficientemente grande a ponto de determinar **leucocitose**. E como tais células não são capazes de “amadurecer”, elas não exercem qualquer função fisiológica! As defesas do organismo continuam dependendo dos poucos neutrófilos e monócitos existentes... Uma vez na corrente sanguínea, os blastos também podem infiltrar órgãos, com preferência para linfonodos, baço, fígado, gengiva, órbita, sistema nervoso central, meninges, testículos, pele etc. O paciente vai a óbito pela infiltração tecidual maciça (que leva à falência orgânica), e/ou pela pancitopenia grave e suas consequências (anemia, infecção, hemorragia)...

QUADRO DE CONCEITOS I

O termo “leucemia” é aplicado às neoplasias hematológicas originárias da medula óssea, nas quais o clone leucocitário aparece no sangue periférico (leucemia = “células brancas no sangue”). No entanto, eventualmente o diagnóstico é feito numa fase em que a neoplasia ainda se encontra restrita à medula (“leucemia aleucêmica”).

TIPAGEM E IMUNOFENOTIPAGEM

Os blastos da LMA são um pouco maiores que os da LLA e geralmente apresentam **grânulos azurófilos** em seu citoplasma (**FIGURA 3**), o que define a linhagem granulocítica (M2, M3, M4). A presença no citoplasma de filamentos eosinofílicos – os **bastonetes de Auer** (**FIGURA 4**) – é patognomônica de LMA, embora presente apenas nos subtipos M1, M2, M3 e M4. Analisando apenas os aspectos morfológicos, um hematologista experiente consegue diferenciar a LMA da LLA em até 70% dos casos... A **citoquímica** ajuda nessa diferenciação! A coloração positiva para *mieloperoxidase* ou *Sudan Black B* indica LMA mieloblástica (M1, M2, M3, M4), e para *esterases não específicas* indica LMA monoblástica (M4, M5). A coloração positiva para PAS (*ácido*

periódico de Schiff) sugere LLA derivada de células B. Já a coloração positiva para *fosfatase ácida* indica LLA derivada de células T... Utilizando apenas a citoquímica, cerca de 15-20% dos blastos ainda continuam sem definição da origem!!!

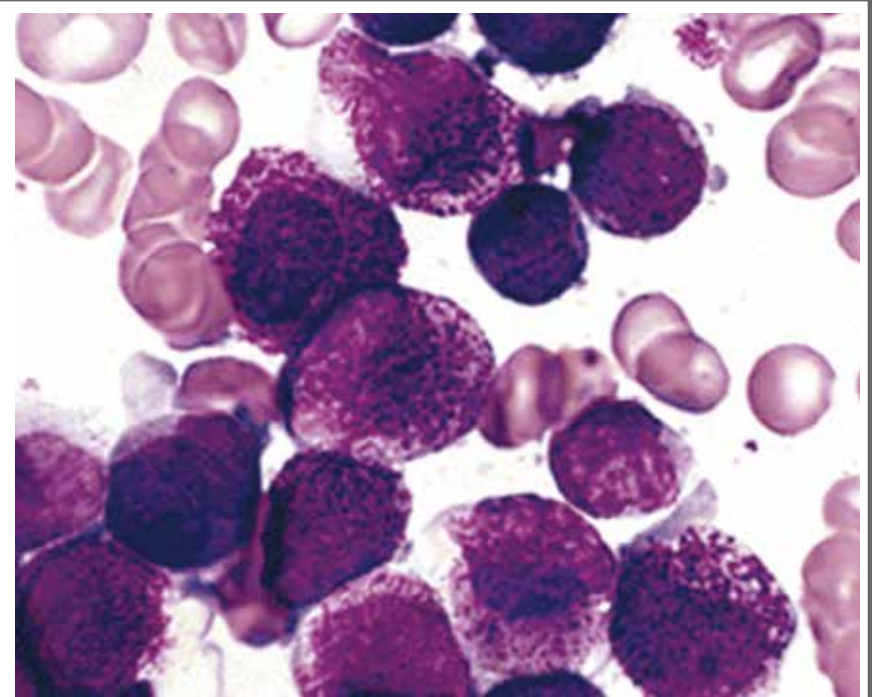


Fig. 3: Aspirado de medula óssea na LMA-M3 (Leucemia Promielocítica Aguda). O citoplasma dos blastos mieloides contém abundante granulação azurofílica.

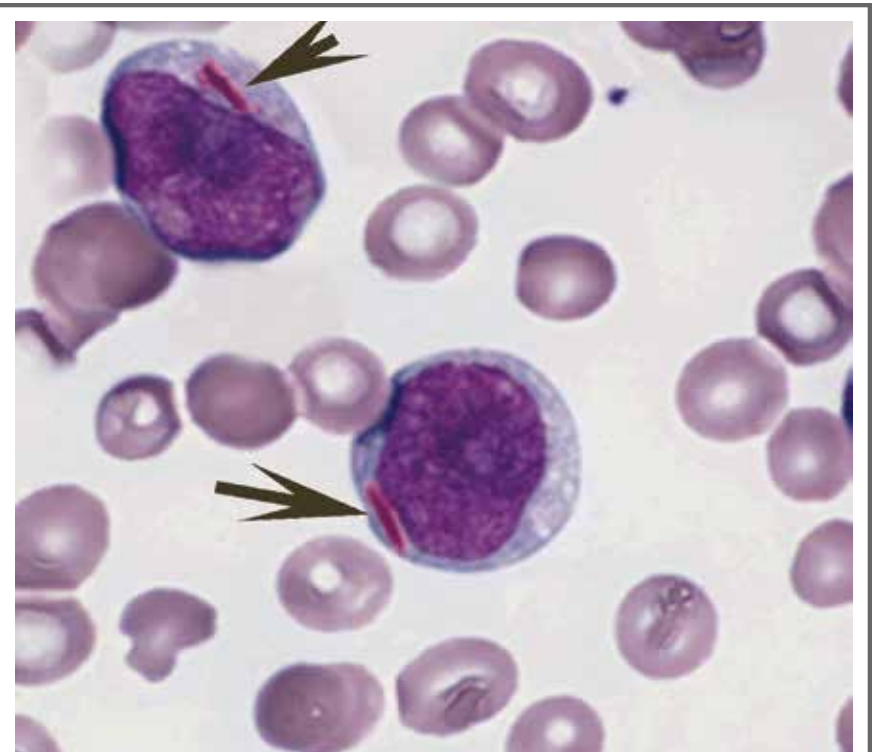


Fig. 4: Esfregaço do sangue periférico de um paciente com LMA. Dois blastos mieloides estão marcados pelas setas pretas. Estas células são grandes, têm uma relação núcleo-citoplasmática aumentada e dois ou mais nucléolos proeminentes. O citoplasma contém os bastonetes de Auer – inclusões eosinofílicas em forma de agulha (patognomônicas da LMA).

SAIBA MAIS...

O que são exatamente os “bastonetes de Auer”?

Trata-se de agregados de grânulos azurofílicos, que adquiriram o peculiar formato “em agulha”. São compostos por lisossomos fundidos, cujo interior contém mieloperoxidase e outras enzimas da linhagem granulocítica.

Para definir com precisão o subtipo de célula leucêmica criou-se a **imunofenotipagem**, método considerado “padrão-ouro” para tipar as leucemias! O desenvolvimento dessa técnica foi uma das maiores revoluções no diagnóstico das neoplasias hematológicas!!! Consiste na pesquisa de marcadores na membrana ou citoplasma do blasto, através da admi-

nistração de anticorpos específicos ligados a substâncias fluorescentes. A positividade para um determinado marcador é vista pela presença de atividade fluorescente na membrana ou citoplasma da célula neoplásica, diretamente ao microscópio, ou então – de preferência – por um processo automatizado chamado **citometria de fluxo (FIGURA 5)**. Esses marcadores são nomeados pela sigla CD (*Cluster Designation*). Cada subtipo de leucemia apresenta uma combinação própria de marcadores que o caracteriza. Por exemplo: os marcadores de membrana **CD13**, **CD14** e **CD33** definem a origem mieloide do blasto. O **CD34** é um marcador da célula-tronco (*stem cell*) e confere pior prognóstico... Já o marcador **TdT** citoplasmático é detectado nos linfoblastos. Os marcadores de membrana **CD10** (CALLA = *Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen*), **CD19** e

CD20 caracterizam o blasto linfoide. A presença do **Fator de Von Willebrand** e **Glicoproteína IIb/IIIa** na superfície do blasto caracteriza a LMA-M7 (megacariocítica).

Tab. 3: Principais marcadores das leucemias agudas.

Subtipo (FAB)	Marcadores
LMA (M0, M1)	CD13, CD14, CD33, CD34
LMA (M2, M3, M4, M5)	CD13, CD14, CD33
LMA (M6)	glicoforina, espectrina
LMA (M7)	fator vWB, GP IIb/IIIa, CD41, CD61
LLA (célula-B) 80%	CD10, CD19, CD20, CD22, CD79
LLA (célula-T) 20%	CD10, CD2, CD3, CD5, CD7

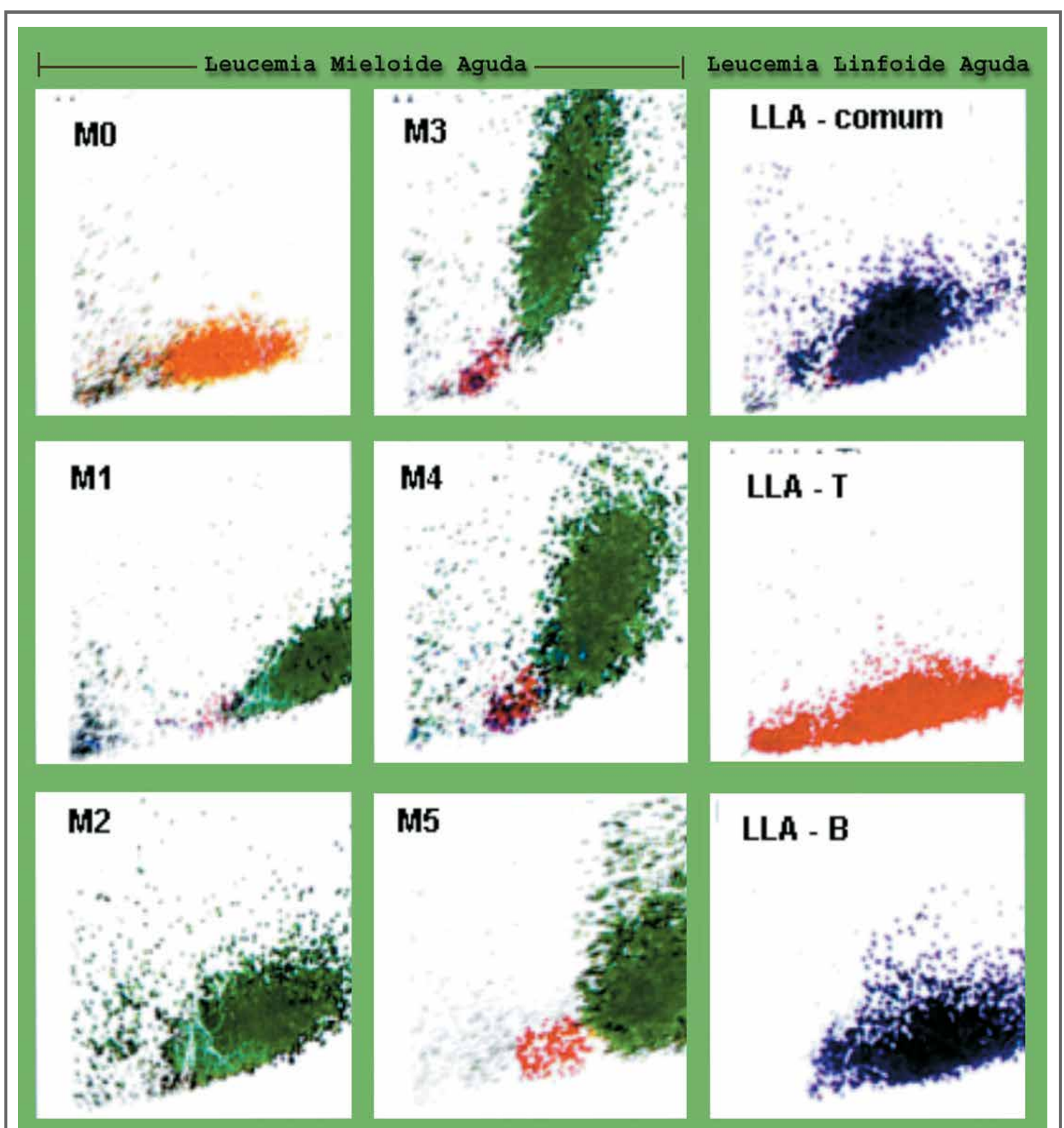


Fig. 5: Citometria de fluxo. Neste exame, o material a ser estudado (no caso, o aspirado da medula óssea) passa por um aparelho capaz de fazer as células correrem em fila única numa coluna líquida, na qual incide um feixe de laser. Ao encontrar este feixe, os leucócitos dispersam a luz. O grau de dispersão (obtido por dois sensores – frontal e lateral) depende do tipo de leucócito, sendo representado pelas “manchas” dispostas nos diagramas acima. Anticorpos monoclonais específicos para determinados marcadores de membrana leucocitária (CDs) são ligados a pigmentos fluorescentes, cada um representado por uma cor diferente. Os marcadores CD13 e CD33 estão com a cor verde, presentes nos subtipos granulocíticos e monocíticos da LMA (M1-M5). O marcador CD19 está em azul escuro, presente nos blastos da LLA de células B. O marcador CD7 está em laranja, presente nos blastos da LLA de células T.

CITOGENÉTICA

O que origina uma leucemia aguda?

Hoje se sabe que por trás da maioria das neoplasias está a expressão de um ou mais *oncogenes*, isto é, genes responsáveis pela reprodução celular desordenada ou bloqueio da apoptose (morte celular programada). Normalmente, oncogenes se localizam em regiões inativas do genoma, sendo denominados *proto-oncogenes*. Diversas formas de mutação podem “transformar” os proto-oncogenes em oncogenes... Os *antioncogenes* (“genes supressores de tumor”), por outro lado, são responsáveis pela síntese de fatores que inibem a expressão dos oncogenes. Eles podem ser inativados, o que facilita a expressão dos oncogenes.

Mutações frequentemente identificadas nas leucemias agudas se associam a desarranjos estruturais nos cromossomos, e recebem a denominação genérica de “anomalias citogenéticas”. Os principais exemplos são as deleções (perda de fragmentos), inversões (um fragmento cromossomial se inverte), translocações (troca de fragmentos entre dois cromossomos), ganhos cromossomiais (trissomias, hiperploídia) e perdas cromossomiais completas. O resultado final de tais fenômenos pode ser a ativação de oncogenes ou supressão de antioncogenes...

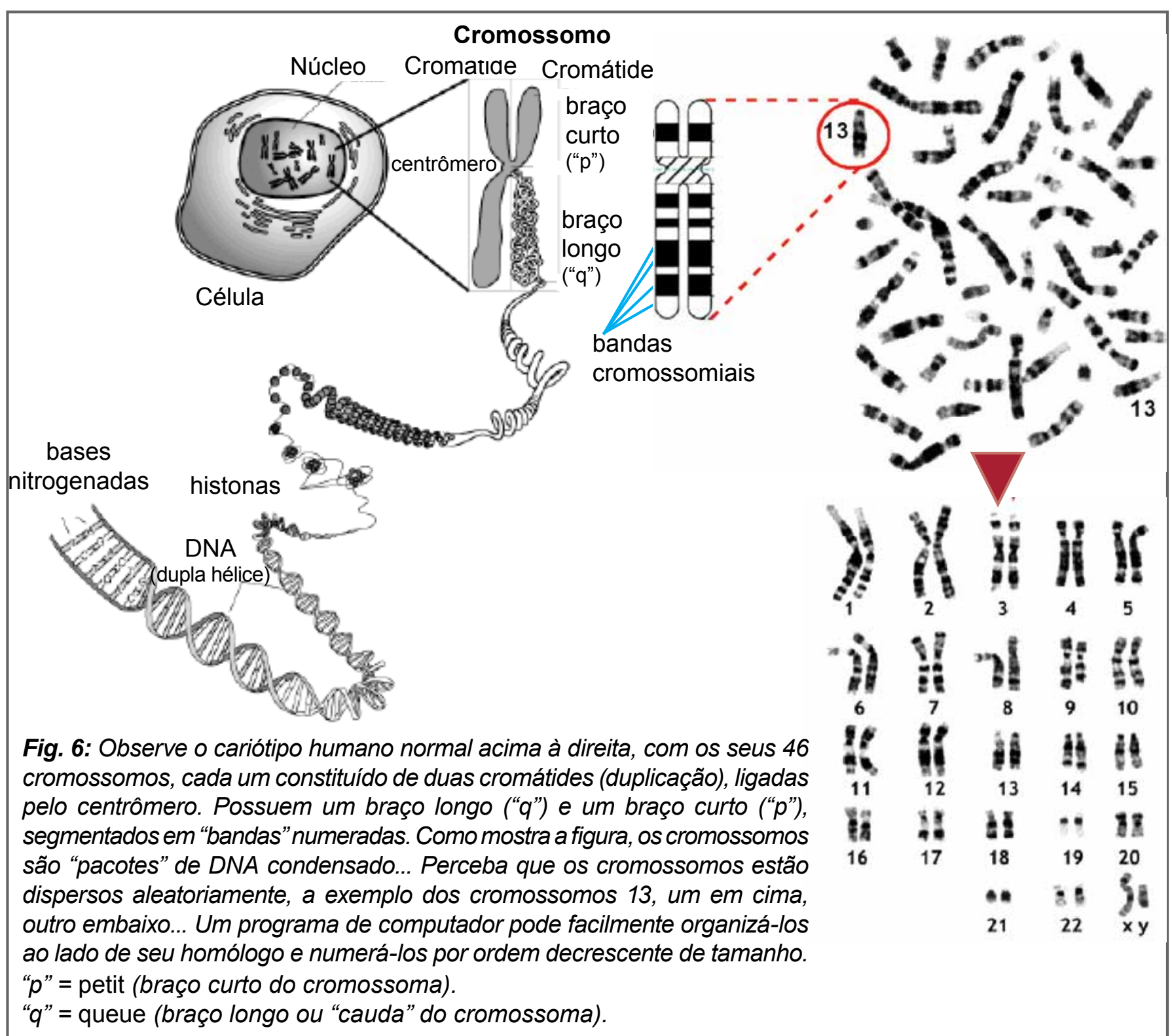
Anomalias citogenéticas podem ser visualizadas no **exame do cariótipo** (citogenética convencional) ou através da técnica **FISH** (*Fluorescence In Situ Hybridization*). Esta última, mais sensível e específica, consiste na aplicação de uma sonda fluorescente de DNA complementar que se combina à se-

quência do DNA genômico que contém a alteração buscada, como por exemplo, a t(15;17)... Acontece que nem sempre as anomalias citogenéticas poderão ser vistas no cariótipo ou no FISH, ainda que elas de fato existam e ocorra expressão de seu produto... Para tais casos, podemos lançar mão de técnicas de amplificação do RNAm – como a RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). Por exemplo: o que caracteriza a leucemia promielocítica (LMA M3) é o oncogene PML-RAR α (fusão entre o gene PML do cromossomo 15 com o gene RAR α do cromossomo 17). Esta anomalia pode ser detectada pela RT-PCR mesmo que a translocação (15;17) não seja visível nos exames de citogenética e FISH...

Alterações citogenéticas nas leucemias agudas não são mera curiosidade... Na prática, representam os principais parâmetros prognósticos para guiar a escolha da melhor terapia!!!



Nas leucemias agudas, o exame do cariótipo é realizado com blastos obtidos no mielograma (aspirado de medula óssea). Em pessoas normais, o cariótipo pode ser realizado pelo estudo de linfócitos do sangue periférico... Os cromossomos se formam na fase que antecede a mitose celular, com o DNA já replicado (por isso, cada cromossomo possui duas cromátides). Os cromossomos têm um braço curto (“p”) e um braço longo (“q”), ligados pelo centrômero. Ver **FIGURA 6**. Cada braço cromossomial possui diversas posições ou “bandas” (listras pretas ou brancas), cada uma identificada por um número. Por exemplo: cromossomo 9q34 = banda 34 do braço longo do cromossomo 9... Assim, o



cariótipo humano normal é composto por 46 cromossomos, isto é, há 23 pares cromossômicos, sendo 22 de “autossomos” e um de “cromossomos sexuais”.

As deleções são simbolizadas por “del”, as inversões por “inv” e as translocações por “t”, com os cromossomos envolvidos entre parênteses. Como já dissemos, de um modo geral estas são as anomalias citogenéticas mais encontradas nas leucemias agudas.

Alterações Citogenéticas na LMA

Em mais de **50%** dos casos de LMA são observadas alterações cromossômicas no clone leucêmico. As mais importantes e mais cobradas em provas de residência são as *translocações* e as *inversões*... Algumas são específicas para determinado subtipo de leucemia, por exemplo: **t(15;17)** na M3 (promielocítica), **inv(16)** ou **t(16;16)** na M4 (mielomonocítica) com eosinófilos, e **t(8;21)** na M2 (mieloide diferenciada). Observe na **Tabela 4** uma relação das principais alterações citogenéticas na LMA e sua estratificação prognóstica.

Tab. 4: Categorias de risco citogenético na LMA.

Cariótipo	Principais Anomalias
Favorável	t(8;21), t(15;17), inv16
Intermediário	Cariótipo normal, trissomia do 6 (ou simplesmente “+6”), +8, +21, +22-Y, del(9q)
Desfavorável	-5/del(5q), -7/del(7q), t(6;9), t(9;22) ou cromossomo Filadélfia e cariótipo “complexo” (≥ 3 alterações), monossomias cromossômicas.



Fig. 7: Hiperploídia observada na LLA infantil (prognóstico favorável), neste caso com 58 cromossomos.

Alterações Citogenéticas na LLA

Na LLA as alterações cromossômicas são bastante frequentes, sendo observadas em mais de **85%** dos casos. A **hiperploídia (FIGURA 7)** descreve um número de cromossomos superior a 46 (que pode chegar a > 60), e é uma alteração típica da forma infantil desta leucemia, indicando bom prognóstico. Em contrapartida, a trans-

locação **t(9;22)** – ou **cromossomo Filadélfia** – e as translocações t(4;11), t(8;14) e t(1;19) denotam prognóstico reservado, sendo mais comuns nos adultos. A translocação **t(12;21)** é a única translocação de bom prognóstico, sendo a anormalidade citogenética mais comum nas crianças, porém rara em adultos. Veja a **Tabela 5**.

É claro que você não precisa decorar todas as anomalias citogenéticas das leucemias, até porque hoje em dia a literatura já cita mais de 100 alterações diferentes... No entanto, vale a pena guardar algumas associações consideradas “clássicas”, que quase sempre caem em provas... Dê uma olhada na **Tabela 6**.

Tab. 5: Categorias de risco citogenético na LLA.

Cariótipo	Principais Anomalias
CRIANÇAS	
Baixo Risco	HIPERploídia (principalmente trissomia do 4, 10 e 17), t(12;21), t(10;14)
Alto Risco	t(1;19)
Muito Alto Risco	HIPOploídia, t(9;22) ou cromossomo Filadélfia, e alterações no 11q23
ADULTOS	
Baixo Risco	Hiperploídia, del(9p)
Alto Risco	Hipoploídia, t(9;22) ou cromossomo Filadélfia, t(4;11), t(8;14) e cariótipo complexo (≥ 5 alterações)

Tab. 6: Principais associações citogenéticas nas leucemias agudas.

Categoria FAB	Alteração Citogenética
LMA - M2	t(8;21)
LMA - M3 (promielocítica)	t(15;17)
LMA - M4 com eosinófilos	inv 16 ou t(16;16)
LLA - L1 (alguns casos)	Hiperploídia
LLA - L2 (alguns casos)	t(9;22) – Cromossomo Filadélfia (mau prognóstico)
LLA - L3 (tipo Burkitt)	t(8;14) – mau prognóstico

Fatores de Risco

As leucemias agudas podem ser **primárias**, quando surgem em um paciente sem nenhuma doença hematológica e sem uso prévio de quimioterápicos leucemogênicos, ou **secundárias**, quando surgem em pacientes com (1) doenças hematológicas pré-leucêmicas, tais como as síndromes mielodisplásicas (importante causa de LMA em idosos), síndromes mieloproliferativas (ex.: LMC, *P. vera*, hemoglobinúria paroxística noturna); ou (2) uso prévio de certos quimioterápicos, como os agentes alquilantes (clorambucil, bussulfan, mostarda nitrogenada, melfalan etc.) e os inibidores da topoisomerase II (etoposídeo, tenoposídeo). **Toda leucemia “secundária” possui um prognóstico reservado, pois em geral seu clone neoplásico tende a ser mais resistente ao tratamento!!!** As leucemias secundárias são normalmente do tipo LMA.

Os fatores de risco para as leucemias agudas fazem parte da sua etiopatogenia:

- **Radiação ionizante:** geralmente doses altas em indivíduos jovens, como na radioterapia para tumores sólidos (LLA). Devemos lembrar que a incidência de leucemia aguda (LMA) aumentou muito no Japão após a explosão das bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki.

- **Exposição a benzeno e derivados do petróleo, pesticidas e herbicidas** (LMA).

- **Agentes alquilantes** (LMA): a leucemia se apresenta 4-6 anos após a exposição à droga e é quase sempre precedida por uma síndrome mielodisplásica.

- **Inibidores da topoisomerase II** (LMA): a leucemia se apresenta precocemente (1-2 anos após a exposição à droga) e não se associa à síndrome mielodisplásica. Esses fármacos também são chamados de *epipodofilotoxinas*.

- **Distúrbios hereditários** (LMA): aqueles que levam à instabilidade cromossômica (anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, síndrome de Kostman ou neutropenia congênita).

- **Anomalias citogenéticas congênitas: síndrome de Down** (trissomia do 21), síndrome de Patau (trissomia do 13) e síndrome de Klinefelter (XXY). A síndrome de Down aumenta em 10-18 vezes a chance de leucemia aguda (com uma incidência absoluta de 1%), concentrando seu pico etário na primeira infância. Até três anos de idade, predomina a LMA (subtipo M7); daí em diante, a LLA.

Obs.: Não existem evidências que a LMA possa ser causada por infecções virais, porém, alguns estudos sugerem associação entre infecção pelo Epstein-Barr (EBV) e LLA.

CLASSIFICAÇÃO DA OMS

As leucemias agudas foram inicialmente classificadas pela FAB (*French-American-British cooperative group*), num esquema baseado em características morfológicas e citoquímicas dos blastos. Sua acurácia foi posteriormente reforçada com o advento da imunofenotipagem (citometria de fluxo). Atualmente, entretanto, as decisões terapêuticas nas leucemias são bastante dependentes de características não contempladas pela classificação da FAB, como as anomalias citogenéticas e moleculares (que representam síndromes leucêmicas específicas), a relação com síndrome mielodisplásica prévia, uso de agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II.

Por isso, a OMS reclassificou (em 2008) as leucemias agudas sob uma ótica distinta, definindo grupos de prognóstico e tratamento diferenciados. Cita também leucemias mais raras que não participam da classificação da FAB (ex.: leucemia basofílica aguda). Em suma, esta é a classificação mais utilizada nos dias atuais! Estude a **Tabela 7**.

Tab. 7: Classificação das leucemias agudas pela OMS.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

LMA com anomalias citogenéticas recorrentes

LMA com t(8;21) – M2

LMA com t(15;17) – M3 (leucemia promielocítica aguda)

LMA com inv(16) ou t(16;16) – M4 com eosinófilos

LMA com translocação (9;11)

LMA com t(6;9)

LMA com inv 3 ou t(3;3)

LMA com t(1;22) – megacarioblástica

LMA com NPM1 (nucleofosmina) mutada

LMA com CEBPA mutada

LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia

sem mielodisplasia prévia

com mielodisplasia prévia

LMA relacionada a tratamento quimioterápico

associada aos agentes alquilantes

associada aos inibidores da topoisomerase II

LMA não categorizada acima

LMA M0 (indiferenciada)

LMA M1 (diferenciação mínima)

LMA M2 (mieloide diferenciada), sem t(8;21)

LMA M4 (mielomonocítica), sem inv(16) ou t(16;16)

LMA M5 (monocítica)

LMA 6 (eritroleucemia aguda)

LMA M7 (leucemia megacariocítica aguda)

Leucemia basofílica aguda

Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide

Proliferações mieloides relacionadas a S. de Down

Mielopoiese anormal transitória (leucemia transitória)

LMA associada a S. de Down

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides

Leucemia aguda de linhagem ambígua (também chamada de “bifenotípica”)

Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

LLA célula-B sem anomalia citogenética

LLA célula-B com anomalias citogenéticas específicas

LLA com t(9;22) – cromossomo *Filadélfia*

LLA com 11q23 (MLL)

LLA com t(1;19)

LLA com t(12;21)

LLA com hiperdiploidia

LLA com hipodiploidia

LLA com t(5;14)

LLA célula-T

*LLA L3 (leucemia tipo Burkitt) – atualmente classificada dentro das neoplasias de células B maduras como leucemia/linfoma de Burkitt.

Você não precisa memorizar toda a classificação da OMS, mas deve compreender o sentido dessa classificação e saber que é uma ótima orientação para os hematologistas no momento da decisão terapêutica!

Definidos os conceitos iniciais e a classificação das leucemias agudas, vamos agora nos ater aos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de tais doenças (a parte mais fácil!!).

Recente artigo de revisão publicado em 2015 na revista *New England Journal of Medicine* afirma que a classificação da OMS está em vias de mudar... Dado o reconhecimento cada vez maior do papel da hereditariedade em muitos casos de LMA, uma nova categoria deverá ser acrescentada à tabela anterior: **LMA familiar**. Nos últimos anos, mais de 10 genes já foram implicados no compartilhamento hereditário de um maior risco para o desenvolvimento dessa doença. Tal definição seria extremamente importante, por exemplo, para a melhoria das diretrizes terapêuticas: portadores de “LMA familiar” não poderiam receber um transplante de células hematopoiéticas oriundo de um parente de primeiro grau, haja vista a maior chance de recidiva pós-transplante nesses casos!!! O esclarecimento acerca da influência da hereditariedade no risco de LMA poderia ajudar também na criação de uma estratégia de *screening* para parentes assintomáticos de um indivíduo acometido.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

A LMA é a leucemia mais comum no mundo como um todo, devido à sua maior incidência em populações orientais. No entanto, tornamos a lembrá-los que, em países do Ocidente, a forma mais comum de leucemia é a LLC, e por isso muitas fontes de referência acabam afirmando que a LLC seria a leucemia “mais frequente”... De qualquer modo, a LMA é a leucemia *aguda* mais comum! Sua incidência começa a se elevar **a partir dos 15 anos** e tende a **aumentar progressivamente com a idade**. Assim, um adulto com leucemia aguda provavelmente tem LMA! Sabemos que a doença possui ligeira preferência pelo sexo masculino...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

É fundamental que todo médico esteja familiarizado com o quadro clínico de apresentação de uma leucemia aguda! A evolução dos sintomas pode ser aguda (dias) ou subaguda (semanas), embora metade dos pacientes apresente queixas inespecíficas nos últimos três meses... A tríade sintomática da leucemia aguda é: (1) **astenia**; (2) **hemorragia**; e (3) **febre**, todos sintomas relativos à insuficiência hematopoiética medular. Essa tríade é a mesma da anemia aplásica, sendo este o diagnóstico diferencial mais importante, principalmente quando não houver leucocitose no hemograma. Doenças infecciosas graves, tais como a meningococemia, também podem se apresentar de forma semelhante.

A astenia (ou fadiga) é o sintoma inicial em metade dos casos (nesse momento, o diagnóstico geralmente não é suspeitado, pela falta de outros comemorativos). A astenia, na verdade, é o principal componente da síndrome anêmica. Estes pacientes normalmente desenvolvem uma anemia moderada a grave de instalação rápida. Os outros comemorativos da síndrome anêmica também podem estar presentes: dispnéia, cefaleia e tontura postural.

O sangramento reflete a plaquetopenia grave e, eventualmente, um distúrbio da coagulação (ex.: *Coagulação Intravascular Disseminada* (CIVD) na LMA M3 – promielocítica). Quando o distúrbio é secundário apenas à plaquetopenia, manifesta-se com sangramento cutâneo (petéquias, equimoses) e mucoso (sangramento gengival, epistaxe, metrorragia, hemorragia digestiva). Portadores de LMA M3 que cursam com CIVD podem manifestar sangramentos orgânicos graves (ex.: hemorragia intracraniana, pulmonar). Em alguns casos, a diátese hemorrágica é desproporcional ao grau de plaquetopenia, em razão da coexistência de disfunção das plaquetas circulantes...

A febre pode ser decorrente de dois mecanismos: (1) neutropenia ou disfunção neutrofílica, que favorece infecções bacterianas e fúngicas sistêmicas – mecanismo mais comum; (2) febre neoplásica, conseqüente à rápida proliferação clonal. Aqui vale ressaltar que, como regra geral, todo portador de leucemia aguda que se apresenta com febre deve ser avaliado e tratado – a princípio – como se possuísse uma infecção grave...

Outros sinais e sintomas são decorrentes da infiltração leucêmica de órgãos e tecidos. Vejamos alguns exemplos... A **hepatoesplenomegalia** é uma manifestação frequente e pode diferenciar clinicamente a leucemia aguda de uma anemia aplásica (que não cursa com hepatoesplenomegalia). A esplenomegalia das leucemias agudas não é tão proeminente quanto a da LMC... A **linfadenopatia** pode ocorrer, embora seja mais comum na LLA. A **dor óssea** (também mais comum na LLA) é um sintoma decorrente da expansão medular pela proliferação dos blastos ou da invasão do periósteo.

Algumas manifestações infiltrativas são características de certos subtipos. O exemplo mais clássico é o da **hiperplasia gengival** (**FIGURA 1**), comum nos subtipos M4 e M5 (monocíticos). A infiltração cutânea pode levar ao aparecimento de placas eritematosas ou violáceas (*leukemia cutis*). O sarcoma granulocítico (**cloroma**) é uma tumoração extramedular de blastos, que pode se apresentar como um tumor de órbita (**FIGURA 8**) ou em outros locais, como ossos, pulmões, SNC, ovário, útero etc. *Esta última apresentação pode ocorrer em qualquer subtipo de LMA, embora seja mais frequente nos casos com a translocação t(8;21).*



Fig. 8: Tumor de órbita (cloroma) na LMA.

Quando a leucometria alcança valores exorbitantes (> 50.000 ou $> 100.000/\text{mm}^3$, dependendo da referência) – uma condição conhecida como *hiperleucocitose*, mais comum nos subtipos M4 e M5 – a síndrome da **leucostase** pode se instalar. Os leucócitos (neste caso, os blastos) aumentam a viscosidade sanguínea e podem se aderir ao endotélio das vênulas pulmonares e outros órgãos, como o cérebro. O paciente apresenta sintomas neurológicos (cefaleia, borramento visual, parestesias, torpor, coma, crise convulsiva), pulmonares (dispneia, taquipneia, insuficiência respiratória com hipoxemia grave) e geniturinários (priapismo, insuficiência renal aguda). Esta condição deve ser imediatamente tratada com *leucoaférese (retirada de leucócitos do sangue) + quimioterapia*.

ACHADOS LABORATORIAIS

O hemograma de uma leucemia aguda é caracterizado pela presença de **anemia + plaquetopenia** (“bicitopenia”), com leucometria variável. A anemia é um achado quase universal, sendo geralmente moderada a grave (Hb entre 5-9 g/dl), normocítica, normocrômica e sem reticulocitose. O grau de plaquetopenia varia, com cerca de 25% dos pacientes possuindo plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$.

A leucocitose é um achado comum, embora alguns casos abram com leucopenia... Em termos estatísticos, cerca de 50% apresenta leucócitos entre 5.000 - $50.000/\text{mm}^3$, 25% acima de $50.000/\text{mm}^3$ e 25% abaixo de $5.000/\text{mm}^3$ (leucopênicos). A média oscila em torno de $15.000/\text{mm}^3$ (variando de 1.000 a $400.000/\text{mm}^3$). A leucocitose é representada por blastos na periferia, geralmente associada à neutropenia. Cerca de 10-20% dos pacientes apresenta leucócitos $> 100.000/\text{mm}^3$, com alto risco de leucostase.

Quase sempre os blastos são encontrados no esfregaço de sangue periférico, podendo ser contados no hemograma. Entretanto, numa minoria ($< 5\%$ dos casos), os blastos estão ausentes na periferia, sendo encontrados apenas na medula óssea, uma condição denominada “leucemia aleucêmica”.

O aparelho *Coulter*, usado para a quantificação dos leucócitos, pode não reconhecer corretamente os blastos. Por esta razão, é fundamental que o esfregaço do sangue periférico seja examinado por um hematologista experiente. É comum um predomínio superior a 70% de blastos sobre os outros leucócitos! A presença de mais de 5% de blastos no sangue periférico indica leucemia aguda. Os blastos são leucócitos de maior tamanho, com cromatina nuclear imatura (mais clara) e, na maioria das vezes, contendo mais de um nucléolo. Como você já aprendeu, a presença dos **bastonetes de Auer** é patognomônica da LMA!

A **hiperuricemia** está presente em 50% dos pacientes, pelo aumento na produção de ácido

úrico decorrente da hiperproliferação celular. A **síndrome de lise tumoral** é uma temida complicação da quimioterapia e deve ser devidamente prevenida (ver Nefrologia vol. II). O aumento dos níveis séricos de **lisozima** (substância presente nos grânulos dos monócitos e monoblastos) é característico dos subtipos M4 e M5 e pode ter consequências clínicas, como a lesão tubular renal, levando à insuficiência renal aguda. A pseudo-hipercalcemia e a pseudo-hipoglicemia podem ocorrer especialmente quando o sangue colhido demora a ser processado no laboratório (os blastos no tubo de ensaio liberam potássio e consomem glicose...).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve sempre ser confirmado pelo mielograma (**aspirado de medula óssea**), obtido geralmente da crista ilíaca. É necessária a presença de mais de **20%** de blastos (critério da OMS) entre as células nucleadas do aspirado. O aspirado deve ser analisado do ponto de vista morfológico, citoquímico, imunofenotípico (citometria de fluxo), citogenético (cariótipo, FISH) e molecular (RT-PCR). Logo, além de confirmar uma leucemia aguda, os exames devem tipar e subtipar a leucemia, definindo dados prognósticos. A **biópsia de medula óssea** também deve ser realizada para análise das alterações displásicas e do grau de mielofibrose associada...

Qual é a diferença entre aspirado e biópsia de medula óssea???

Assista agora ao vídeo que aborda de forma prática este tópico.



LMA-M3 (“UM CASO À PARTE”)

Os promielócitos neoplásicos secretam fatores pró-coagulantes, tais como o próprio **fator tecidual** (desencadeador da via extrínseca da coagulação), induzindo uma síndrome de **CIVD** (Coagulação Intravascular Disseminada). Estes pacientes apresentam um quadro clínico marcado principalmente pelo sangramento, desproporcional ao grau de plaquetopenia. Até pouco tempo atrás, este era um dos subtipos de LMA de pior prognóstico, pois os pacientes apresentavam quadros graves de hemorragia (inclusive AVE hemorrágico) nos primeiros dias ou semanas. A própria quimioterapia induzia a CIVD, ao liberar fatores pró-coagulantes quando da destruição dos blastos neoplásicos... Felizmente, com o advento da terapia com **ácido transretinoico (ATRA)**, também chamado de *tretinoína*, hoje estes pacientes apresentam um prognóstico muito mais favorável, tornando-se, na verdade, o subtipo de LMA de melhor prognóstico!!!

O ATRA induz a maturação dos promielócitos neoplásicos por um mecanismo peculiar... A translocação $t(15;17)$ – que define o subtipo M3 – resulta na formação de um gene híbrido (chamado PML-RAR-alfa), que codifica um receptor nuclear de baixa afinidade para o ácido reti-

noico; a inatividade desse receptor determina um bloqueio da maturação celular... Altas doses de ATRA são capazes de reativar esse receptor nuclear, permitindo a maturação dos promielócitos que, então, desaparecem paulatinamente do sangue e da medula...

SAIBA MAIS...

Exceção à regra: diagnóstico de LMA com < 20% de blastos na MO!!!

A classificação da OMS aceita o diagnóstico de LMA em pacientes com < 20% de blastos na MO quando existe um **sarcoma mieloide**, ou quando certas alterações citogenéticas são identificadas, como **t(8;21)**, **inv(16)** e **t(15;17)**.

T RATAMENTO E PROGNÓSTICO

1- Tratamento das Complicações (“Tratamento de Suporte”)

Pacientes com leucemia aguda com grande frequência complicam, tanto pela própria leucemia como pelo tratamento instituído. A correta abordagem de tais complicações é de extrema importância para garantir a sobrevivência desses indivíduos...

1.1- Neutropenia Febril

Dada a grande importância deste tema para os concursos médicos, o mesmo será abordado num capítulo à parte (Cap. 3).

1.2- Plaquetopenia

A plaquetopenia (ou trombocitopenia) é bastante comum em pacientes com leucemia aguda e pode surgir ou piorar nos primeiros dias de quimioterapia. O risco de sangramento potencialmente fatal aparece quando há menos de 10.000 plaquetas por mm^3 no hemograma. A transfusão de plaquetas está indicada nos seguintes casos:

- *Transfusão terapêutica*: sangramento mucoso ou orgânico, com plaquetometria inferior a **50.000/ mm^3** .

- *Transfusão profilática*: todo paciente com plaquetometria inferior a **10.000/ mm^3** (ou **20.000/ mm^3** na presença de febre ou infecção).

A dose é de 1 unidade a cada 10 kg de peso, sendo a média no adulto em torno de 06 unidades de concentrado de plaquetas ou 1 unidade extraída por aférese (único doador). Deve-se colher o sangue para contagem plaquetária 1h após a infusão dos concentrados, para avaliar a resposta. Num adulto de constituição média (aproximadamente 2 m^2 de superfície corporal), espera-se que a transfusão de plaquetas na dose citada produza um incremento na contagem plaquetária de cerca de 30.000 células/ mm^3 .

Do ponto de vista prático, considera-se plaquetopenia refratária à transfusão quando o incremento após 1h é inferior a 10.000 células/ mm^3 após a transfusão de 06 unidades ou 1 unidade extraída por aférese, ou se o incremento for **inferior a 2.000 células/ mm^3 por cada unidade de plaquetas transfundida**. A causa mais comum de refratariedade à transfusão de plaquetas é a *aloimunização* por anticorpos anti-HLA da superfície plaquetária. Esse problema ocorre em 30-50% dos pacientes, especialmente após múltiplas transfusões plaquetárias. A conduta é passar a transfundir plaquetas HLA-compatíveis. Uma forma de prevenir a aloimunização contra o HLA é sempre utilizar hemocomponentes *leucodepletados* em todos os pacientes com LMA (leucodepleção = durante a infusão se utiliza um filtro de leucócitos que remove essas células). Os hemocomponentes também devem ser *irradiados*: o objetivo desta medida (ver vol. IV) é evitar a *doença enxerto-versus-hospedeiro transfusional*...

1.3- Anemia

A transfusão de concentrados de hemácia é indicada especialmente nos pacientes com anemia sintomática. Recomenda-se manter a Hb acima de **8,0 g/dl**.

1.4- CIVD

Este problema é específico da leucemia promielocítica aguda (M3). O uso do ácido transretinoico (ATRA) é capaz de controlar a CIVD em cerca de três dias, por reduzir a quantidade de blastos promielocíticos, havendo, portanto, menor produção de fatores pró-coagulantes. Durante o sangramento, a transfusão de plaquetas deve ser prescrita para manter a contagem plaquetária acima de 50.000/ mm^3 e a de *crioprecipitado* (rico em fibrinogênio), para manter o fibrinogênio sérico superior a 100 mg/dl. Alguns estudos demonstraram benefício com o uso de baixas doses de heparina 5-10 U/kg/h, em infusão contínua.

1.5- Prevenção da Síndrome de Lise Tumoral

Pelo aumento do metabolismo do DNA nos blastos hiperproliferativos, é comum a hiperuricemia em pacientes com LMA, ocorrendo em 50% dos casos. Durante a quimioterapia, ocorre liberação aguda de ácido úrico pela lise dos blastos, com risco de *síndrome de lise tumoral*, uma nefropatia aguda por obstrução intratubular pelos cristais de ácido úrico. A fim de prevenir esta complicação, todos os pacientes com leucemia aguda devem receber hidratação venosa e drogas hipouricemiantes antes do início da quimioterapia. Estas podem ser o tradicional *alopurinol* (inibidor da xantina-oxidase, que diminui a síntese de ácido úrico) ou a moderna *rasburicase* (urato-oxidase recombinante, que transforma o ácido úrico em alantoína, uma substância inócua). A QT po-

derá ser feita com segurança se a uricemia estiver abaixo de 8 mg/dl e a creatinina sérica abaixo de 1,6 mg/dl... Se ocorrer a síndrome de lise tumoral, a insuficiência renal oligúrica deve ser tratada com hidratação venosa e, nos casos mais graves, diálise.

1.6- Leucostase

Alguns pacientes com LMA (especialmente os subtipos monocíticos M4 ou M5) podem apresentar hiperleucocitose à custa de blastos, como mais de 100.000 células por mm³ (mais de 50.000/mm³, para alguns autores). A síndrome da leucostase é provocada pela formação de *plugs* de blastos, obstruindo a microvasculatura... O paciente se apresenta com taquidispneia, hipoxemia, distúrbios neurológicos e predisposição à hemorragia. Por aumentar a viscosidade sanguínea, a transfusão de hemácias pode agravar os sintomas da síndrome e, portanto, deve ser evitada, se possível, ou pelo menos realizada com infusão bem lenta. A transfusão de plaquetas deve ser realizada se houver hemorragia, mesmo com plaquetometria relativamente elevada, visto que a contagem plaquetária encontra-se superestimada (fragmentos de blastos são contados como plaquetas)... O tratamento da leucostase deve ser feito com a própria quimioterapia para remissão da LMA, ou com **hidroxiureia** em altas doses (3 mg/m²/dia, via oral). A resposta costuma ser muito boa... A **leucoaférese** é reservada para os casos em que a quimioterapia não pode ser iniciada de imediato (ex.: hiperuricemia grave, insuficiência renal).

2- Terapia Específica da LMA

A terapia específica da LMA deve ser feita com quimioterapia de alto poder mielotóxico, para tentar destruir completamente o clone mieloblástico. O transplante alogênico de células hematopoiéticas é um importante item da terapia, sendo a única chance de cura em alguns pacientes. A terapia é dividida em duas fases:

1- Indução da Remissão

2- Terapia Pós-Remissão (ou “consolidação”)

2.1- Indução da Remissão

A indução da remissão tem o objetivo de “exterminar” o clone neoplásico (população de blastos). A *Remissão Completa (RC)* é definida por: (1) desaparecimento dos blastos do sangue periférico; (2) medula óssea com menos de 5% de blastos; (3) ausência de células com bastonetes de Auer; e (4) recuperação hematopoiética (hemograma com mais de 1.000/mm³ neutrófilos e mais de 100.000/mm³ plaquetas – a contagem de hemácias não entra nesse critério). A avaliação quanto à ocorrência ou não de RC geralmente é feita **1 semana** após o término da QT, através da realização de um novo mielograma e uma nova hematoscopia.

O esquema padrão utiliza um único ciclo de dois potentes agentes citotóxicos: **arabinosídeo-C** (citarabina ou ara-C) + **daunorrubicina** (uma antraciclina), nas doses 100 mg/m² de ara-C em infusão contínua de 7 dias (ara-C) + 40-60 mg/m² IV 1x/dia de daunorrubicina por 3 dias, o chamado **esquema 7 + 3**. Em pacientes jovens, tem-se substituído a daunorrubicina pela idarrubicina 13 mg/m² IV 1x/dia por 3 dias, pelo maior índice de remissão completa. Outros esquemas acrescentam o etoposídeo 75 mg/m² IV 1x/dia por 7 dias, aumentando a duração da remissão, ou utilizam altas doses de ara-C (3 g/m² IV 2x/dia no total de 12 doses), aumentando o índice de remissão. Tais vantagens são acompanhadas, evidentemente, de maior toxicidade... Se após a administração do primeiro ciclo não houver remissão completa, repete-se mais um ciclo com o mesmo esquema, sendo o ara-C administrado em cinco dias e a daunorrubicina ou a idarrubicina em 2 dias (**esquema 5 + 2**).

SAIBA MAIS...

Estudos estão sendo feitos com o acréscimo de novas drogas experimentais à quimioterapia tradicional, por exemplo: a associação do anticorpo monoclonal **gentuzumab ozogamicina (anti-CD33)** ao esquema de indução “7 + 3” demonstrou não aumentar a taxa de RC, porém, parece reduzir as taxas de recidiva.

A remissão completa é atingida em **60-80%** dos casos (2/3 com o primeiro ciclo e o 1/3 restante com dois ciclos). O prognóstico dos pacientes que não remitem inicialmente é muito ruim, porém eles ainda podem se beneficiar do transplante alogênico de células hematopoiéticas.

2.2- Terapia Pós-Remissão (Consolidação *versus* Transplante)

A terapia pós-remissão é a terapia administrada após o paciente atingir a remissão completa. É obrigatória e tem por objetivo prolongar a remissão completa, através da prevenção da recaída da doença, maximizando a chance de cura. Sem este componente da terapia a recidiva da doença é certa, ocorrendo em poucos meses. Existem três possibilidades: (1) quimioterapia de consolidação; (2) transplante alogênico de células hematopoiéticas; (3) transplante autólogo de células hematopoiéticas.

(1) Quimioterapia de consolidação: é indicada para os pacientes com cariótipos de bom prognóstico, como t(8;21) no subtipo M2 e inv(16) ou t(16;16) no subtipo M4, e nos pacientes sem condições de receber o transplante de células hematopoiéticas. O melhor esquema utiliza **altas doses de ara-C** (3g/m² IV 2x/dia no total de 6 doses), por 4 ciclos (ou 2 ciclos seguidos de transplante autólogo). Uma remissão duradoura (> 5 anos) é atingida em **30-50%** dos pacientes com cariótipo favorável que haviam atingido a remissão completa, com grande chance de cura. A taxa é inferior nos casos sem cariótipo favo-

rável... Pacientes idosos não costumam tolerar o esquema de altas doses de ara-C e, portanto, devem receber a consolidação com 2 a 4 ciclos do mesmo esquema da indução (ara-C na dose padrão + daunorrubicina, no esquema 7 + 3). A chance de cura é menor...



*Um dos principais efeitos colaterais da ara-C em altas doses é a **toxicidade cerebelar**, que tende a ocorrer com maior frequência em idosos e pode deixar sequelas irreversíveis.*

(2) Transplante de Células Hematopoiéticas: o transplante “alógeno” de células hematopoiéticas (células-tronco) é considerado a terapia mais eficaz da LMA, em termos de cura, embora possua alta toxicidade, com mortalidade em torno de **20%**. Quando utilizado logo após a primeira remissão a chance de cura oscila entre **50-60%**. O transplante alógeno deve ser fortemente considerado como primeira opção de terapia pós-remissão (em vez da quimioterapia de consolidação) em pacientes **sem cariótipo favorável** ou com outros fatores de mau prognóstico (ex.: hiperleucocitose), principalmente se a idade for < 55-60 anos e existir um doador HLA compatível. Pacientes mais velhos e sem doadores compatíveis devem ser submetidos ao transplante “autólogo”... O transplante (seja qual for a modalidade) também é a terapia de escolha na recidiva da LMA, com chance de cura em torno de **30-50%** se a recidiva ocorreu após seis meses da primeira remissão e de **20%**, se ocorreu antes de seis meses da primeira remissão. Por fim, o transplante é a única terapia eficaz nos casos refratários à quimioterapia indutora de remissão (20-40% dos pacientes com LMA), alcançando sobrevida livre de doença (provável cura) em **5-15%** dos casos. Ao final deste capítulo revisaremos conceitos básicos acerca das diferentes modalidades de transplante de células hematopoiéticas.

Tab. 8: Opções terapêuticas na LMA pós-remissão.

Grupo prognóstico	Primeira escolha
Cariótipo favorável	Quimioterapia de consolidação
Sem cariótipo favorável Idade < 60 anos Doador HLA compatível	Transplante alógeno
Sem cariótipo favorável Sem doador HLA compatível ou idade > 60 anos	Transplante autólogo

2.3- Terapia da Recidiva

A recidiva da LMA quase sempre ocorre na medula óssea, com novo aumento do percentual de blastos. A recidiva da LMA após QT de consolidação ainda pode ser curável com o transplante alógeno de células hematopoiéticas, com taxas de cura que variam de 20%, se a recidiva ocorrer antes de seis meses (recidiva precoce) até 30-50%, se ocorrer após seis meses (recidiva tardia). Por isso o transplante alógeno é a terapia de escolha na recidiva em pacientes com idade inferior a 60 anos e doador HLA-compatível. Nos demais pacientes, pode-se tentar o transplante autólogo ou novas terapias

experimentais, como o anticorpo monoclonal anti-CD33 (**gentuzumab ozogamicina**), com taxas de remissão completa com duração de um ano em torno de 30%. A recidiva pós-transplante alógeno tem uma chance menor de cura... Porém, ainda há duas opções terapêuticas: (1) segundo transplante alógeno; (2) infusão dos leucócitos do doador, cujas células-T citotóxicas podem destruir os blastos leucêmicos remanescentes pelo efeito enxerto-versus-leucemia. As taxas de remissão completa duradoura oscilam entre 10-40%. Sem essas terapias, esse tipo de recidiva tem péssimo prognóstico, com sobrevida média de alguns meses.

2.4- Terapia da Leucemia Promielocítica Aguda (subtipo M3)

Até bem pouco tempo atrás, este subtipo de LMA possuía péssimo prognóstico. Os pacientes acabavam falecendo de CIVD, apesar da quimioterapia. Felizmente, hoje em dia esta leucemia tem um dos melhores prognósticos dentro do grupo da LMA, com o advento de uma terapia específica, utilizando o **Ácido Transretinoico (ATRA)**, também chamado de **tretinoína**. O cariótipo t(15;17), marcador genético da doença, atualmente é considerado bastante favorável! O ATRA é uma droga não quimioterápica que age induzindo a maturação dos promielócitos neoplásicos, ao ativar o receptor defeituoso do ácido retinoico dessas células. A CIVD melhora após uma média de 3 dias. Embora induza remissão completa, a chance de recidiva é grande se a droga for utilizada isoladamente. Portanto, o tratamento recomendado para a LMA-M3 é a associação do ATRA com uma antraciclina (daunorrubicina). O esquema mais indicado é composto por ATRA 45 mg/m² 1x ao dia, via oral, até a remissão completa (média 30-90 dias) + daunorrubicina ± ara-C. A remissão completa é atingida em **80-95%** dos casos. Os casos de falência terapêutica são decorrentes da mortalidade precoce relacionada à CIVD (hemorragia). Após a remissão, segue-se a quimioterapia de consolidação com dois ciclos mensais de daunorrubicina ± ara-C. Após a consolidação, segue-se a fase de manutenção durante um ano, composta por três drogas: ATRA 45 mg/m² 1x ao dia, via oral, em cursos intermitentes (15 dias a cada 3 meses ou 7 dias a cada 2 semanas) + 6-mercaptopurina 60 mg/m² 1x ao dia, via oral + metotrexate 20 mg/m² 1x por semana, via oral. Com esse protocolo, a chance de sobrevida livre de doença em 5 anos (provável cura) oscila entre **65-80%** dos casos.

Embora não seja mielotóxico, o ATRA pode provocar um importante efeito adverso: a **síndrome da diferenciação da leucemia promielocítica**, presente em 25% dos casos dentro das primeiras três semanas de tratamento. Surgem febre, edema periférico, taquidispnéia, hipoxemia, infiltrado pulmonar, polissosseosite, disfunção renal e hepática, com metade dos pacientes apresentando hiperleucocitose. Sua fisiopatogênese é explicada pela adesão das células neoplásicas recém-diferen-

ciadas ao endotélio da microcirculação (principalmente pulmonar), causando um “entupimento” semelhante àquele observado na síndrome de leucostase. O quadro se resolve de forma rápida com a suspensão provisória do ATRA e dexametasona 10 mg IV 12/12h por 3-5 dias.

Tab. 9: Terapêutica da LMA-M3.

Indução da remissão	ATRA via oral 1x/dia até atingir a remissão completa + Daunorrubicina ± Ara-C (1 ciclo)
Consolidação	Daunorrubicina ± Ara-C (2 ciclos)
Manutenção (1 ano)	ATRA via oral 1x/dia (15 d em 3 meses ou 7 d em 2 semanas) + 6-Mercaptopurina via oral 1x/dia + Metotrexate via oral 1x/semana

A recidiva da LMA-M3 ocorre em 20% dos casos. Tais pacientes em geral têm RT-PCR positiva para a presença de transcritos do oncogene PML/RAR-alfa (produto da translocação 15;17), mesmo que não existam sintomas clínicos ou outras alterações laboratoriais. Esta é a chamada Doença Residual Mínima (DRM), e sua identificação após o término do tratamento indica a instituição precoce da terapia de resgate... Desse modo, já faz parte da rotina de acompanhamento pós-terapêutico da LMA-M3 a monitoração regular do aspirado de medula óssea com RT-PCR para o gene PML-RAR-alfa (isto é, o rastreamento de DRM já é uma realidade nesta doença – em outras formas de leucemia esse tipo de rastreamento ainda está sendo estudado)! O esquema de resgate dos casos recidivantes ou refratários de LMA-M3 utiliza outra droga, o **trióxido de arsênio** 0,15 mg/kg, 1x ao dia, via oral, durante 25 dias, seguido do **transplante autólogo ou alogênico** de células hematopoiéticas.

3- Fatores Prognósticos na LMA

Você já percebeu vários fatores que determinam a mortalidade e a chance de cura na LMA. Agora vamos listá-los (e acrescentar mais alguns) na **Tabela 10**.

O fenótipo MDR-1 (Multidroga Resistente) significa a presença de uma bomba na membrana nos blastos leucêmicos que retira o quimioterápico da célula, tornando a doença “resistente” à quimioterapia.

Os **idosos** formam o grupo de pior prognóstico! Vários são os motivos: maior incidência de LMA pós-mielodisplasia, marcador CD34, maior incidência do fenótipo MDR-1, menor tolerância às doses da quimioterapia, mortalidade proibitiva no transplante alogênico.

Status de performance: uma espécie de esti-

mativa do “estado geral” do paciente oncológico. Veja a pontuação:

Status de performance:

- 0:** paciente assintomático
- 1:** sintomático, ambulatorial
- 2:** sintomático, menos de 50% do tempo acamado
- 3:** sintomático, mais de 50% do tempo acamado
- 4:** acamado o tempo todo

Tab. 10: Fatores de prognóstico desfavorável na LMA.

Idade > 60 anos	Subtipos “da ponta” (M0, M1, M6, M7)
“Status de performance” ruim	
Hiperleucocitose	Cariótipos del (5q) ou (7q) ou envolvendo 11(q23), t(6;9), t(9;22) ou cromossomo Filadélfia e cariótipo “complexo” (≥ 3 alterações).
Citopenias no hemograma há mais de 1 mês	Mutação do gene FLT3
LMA pós-agentes citotóxicos	Marcador CD34 positivo
LMA pós-mielodisplasia	Fenótipo MDR-1
Doença extramedular (ex.: cloroma)	
Leucemia bifenotípica (blastos com marcadores mieloides e linfoides)	

Por fim, devemos enfatizar mais uma vez que, na atualidade, diversas drogas novas estão sendo estudadas no tratamento da LMA, em todas as suas etapas (indução, consolidação, recidiva/refratariedade). Já citamos o papel do anti-CD33 (gentuzumab ozogamicina), mas podemos mencionar ainda os *inibidores de tirosina-quinase*, os *agentes desmetilantes do DNA*, os *inibidores da histona-deacetilase*, além de outros *anticorpos monoclonais* e substâncias diversas... O entendimento do significado biológico das mutações que aparecem nessa doença (isto é, que função os produtos dos genes mutantes exercem), aliado ao desenvolvimento da chamada *molecular targeted therapy* (“terapia contra alvos moleculares”) tem se mostrado altamente promissor! É provável que em questão de pouco tempo tenhamos a nossa disposição múltiplas opções terapêuticas mais eficazes e menos tóxicas, permitindo uma terapia verdadeiramente *individualizada*, planejada de acordo com o conjunto de alterações genéticas específicas que a doença de cada paciente apresenta.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

A LLA é a leucemia mais comum na infância (90% dos casos). Um pico de incidência entre **2-10 anos** (maior aos quatro anos) é registrado. É mais comum na raça branca e tem discreta predominância no sexo masculino (57%). A LLA infantil responde muito bem à quimioterapia, com chance de cura em torno de **90%**. A LLA também pode ocorrer no adulto. Nesse caso, a doença apresenta pior prognóstico, com uma taxa de cura de apenas 25 a 40%. Os adultos respondem bem à quimioterapia de indução

com até 90% de remissão completa. No entanto, a maioria experimenta recaída da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da LLA é muito semelhante ao da LMA. Contudo, algumas diferenças devem ser destacadas: (1) a dor óssea é muito frequente – 80% dos casos; (2) adenomegalia cervical ou generalizada é mais frequente – 75% dos casos; (3) podem ocorrer massas mediastinais no subtipo de células-T do timo; (4) o acometimento do sistema nervoso central e dos testículos (especialmente na recidiva) é mais comum (**FIGURA 9**); (5) a febre neoplásica é mais comum – 70% dos casos; (6) a hiperplasia gengival não faz parte do quadro clínico.



Fig. 9: Infiltração testicular em uma criança de seis anos com LLA-L1.

DIAGNÓSTICO E TIPAGEM

O critério diagnóstico para LLA é a presença de linfoblastos na medula óssea em proporção $\geq 25\%$ do total de células nucleadas... A diferenciação entre linfoblastos e blastos da LMA (mieloblastos) é feita por critérios morfológicos, citoquímicos e imunofenotipagem. A ausência de grânulos azurófilos e bastonetes de Auer, a coloração positiva para PAS (célula B) ou fosfatase ácida (célula T) na citoquímica, e a presença do TdT citoplasmático (ver **FIGURA 11**) e dos antígenos CD10 (CALLA), CD5, CD19 e CD20 na membrana caracterizam a linhagem linfoide imatura. Pelos critérios da FAB, existem três subtipos de LLA. O subtipo L1 é o mais comumente encontrado na LLA infantil (80% dos casos), apresentando o melhor prognóstico e resposta à terapêutica. O linfoblasto possui núcleo arredondado e citoplasma escasso (**FIGURA 10**). O subtipo L2 é a forma mais comum no adulto (70% dos casos). O linfoblasto é maior que o L1, tem nucléolos, mais citoplasma e núcleos irregulares. O subtipo L3 é o menos comum ($< 5\%$ dos casos) e representa a forma leucêmica do linfoma de Burkitt, caracterizado por linfoblastos de tamanho intermediário, com citoplasma proeminente, basofílico e cheio de vacúolos. A LLA de células T é menos frequente. Nesse caso, o clone neoplásico é idêntico ao do linfoma linfoblástico, e geralmente se apresenta com massa mediastinal (origem no timo).

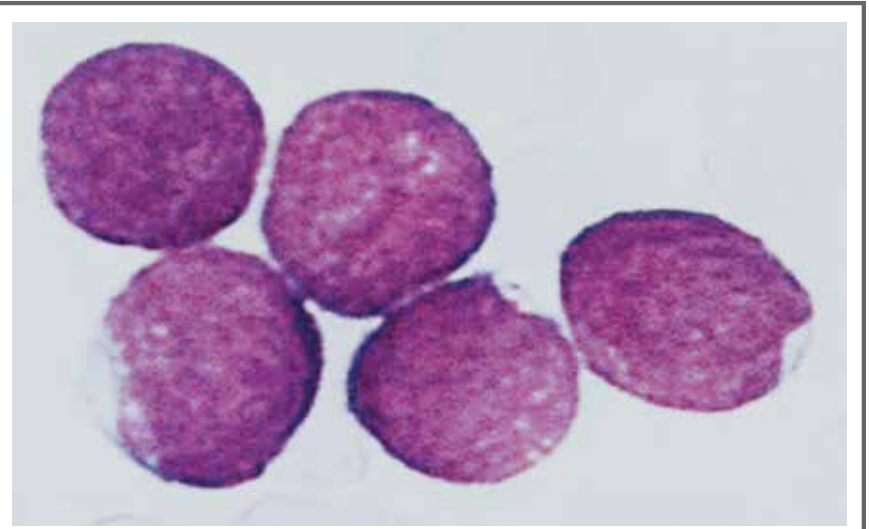


Fig. 10: Linfoblastos subtipo L1: observe o núcleo arredondado, o citoplasma escasso e a paucidade de nucléolos.

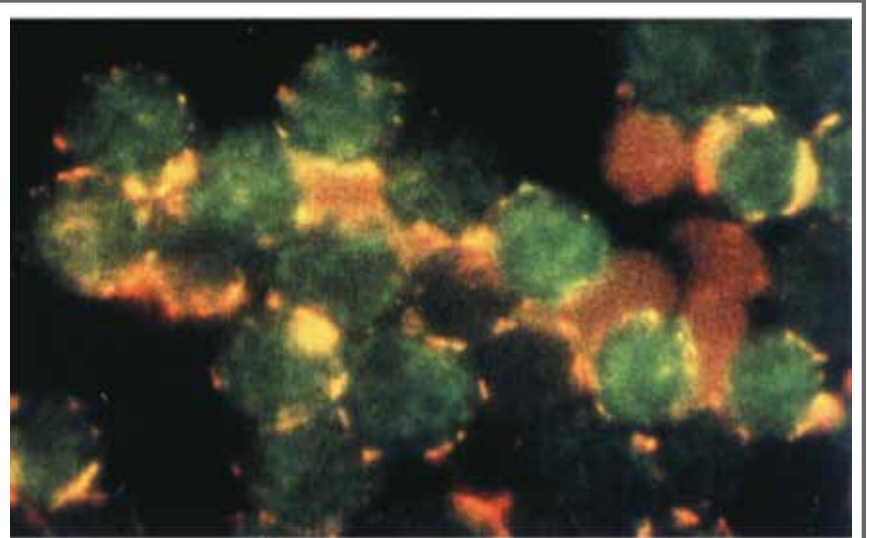


Fig. 11: Aspirado de medula óssea na LLA, utilizando-se a imunofenotipagem para TdT. Onde há fluorescência verde (núcleos), ligaram-se os anticorpos anti-TdT, confirmando a linhagem linfoide desta leucemia.

RESUMINDO...

Para a abordagem diagnóstica do paciente com LLA, devemos inicialmente realizar anamnese e exame físico minuciosos, com atenção para presença de edema testicular e sinais meníngeos, pois, como dito anteriormente, o acometimento destes “santuários” é muito mais comum na LLA do que na LMA!!!

Os exames laboratoriais devem incluir hemograma completo, análise do sangue periférico, coagulograma, dosagem de fibrinogênio, provas de função renal e hepática, tipagem sanguínea ABO e fator Rh além de tipagem HLA do paciente e seus irmãos (caso haja necessidade de transplante alogênico).

Deve ser realizado RX ou TC de tórax em busca de adenomegalias (comum nos casos de “leucemização” do linfoma linfoblástico). A punção lombar é necessária como parte do tratamento para a administração de quimioterapia intratecal (profilaxia do SNC), porém, na primeira punção lombar deve ser coletado liquor para análise de invasão por blastos. Tal procedimento deve ser feito com muito cuidado, pois uma punção lombar traumática (com hemorragia importante) pode causar a contaminação do espaço subaracnoide com blastos presentes no sangue extravasado...

Finalmente, para confirmação diagnóstica, tipagem, e avaliação de fatores prognósticos citogenéticos e moleculares, devemos realizar o aspirado e a biópsia de medula óssea, com envio de material para imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular e histopatológico/imuno-histoquímica.

T RATAMENTO E PROGNÓSTICO

A terapia de suporte é exatamente a mesma descrita para a LMA. A diferença é a menor mielotoxicidade do esquema indutor de remissão da LLA infantil com critérios prognósticos favoráveis (não usa antraciclinas nem ara-C), e a necessidade de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim contra a *pneumocistose*, devido ao uso de altas doses de corticoide.

1. Terapia Específica

Aqui vamos abordar a terapia específica, que é totalmente diferente da terapia da LMA. A quimioterapia da LLA divide-se em quatro fases:

- 1- Indução da remissão
- 2- Profilaxia do SNC
- 3- Consolidação da remissão
- 4- Manutenção

1.1- Indução da remissão

O esquema padrão para induzir a remissão da LLA infantil é composto por pelo menos três drogas: **corticosteroide**, em três tomadas diárias por via oral (*prednisona* 40 mg/m²/dia ou *dexametasona* 8 mg/m²/dia) por 28 dias + **vincristina** 1,5 mg/m² IV semanal por 4 doses + **L-asparaginase** 6.000 U/m² 3x/semana por 12 doses. O esquema dura **4 semanas**. Esse esquema é utilizado para a LLA infantil com prognóstico favorável. No adulto e nas crianças com prognóstico desfavorável, deve-se acrescentar uma antraciclina ao esquema, como a **daunorrubicina** 30-50 mg/m² IV semanal por quatro doses. Nos esquemas que usam antraciclina, é controversa a necessidade da L-asparaginase. O esquema mais usado nos adultos (**HyperCVAD**) acrescenta também a ciclofosfamida 300 mg/m² 12/12h nos primeiros três dias (seis doses). As altas doses de prednisona levam a uma deficiência parcial da imunidade celular, predispondo à pneumocistose; a vincristina é neurotóxica, podendo causar neuropatia periférica sensitiva altamente sintomática; a L-asparaginase pode provocar reação anafilática, sintomas neurológicos e trombose; a daunorrubicina e a ciclofosfamida são mielotóxicas; essa combinação exige o acréscimo do G-CSF para reduzir o período de neutropenia...

Com a terapia de indução, cerca de **90-95%** das crianças e **75%** dos adultos atinge a remissão completa, cuja definição é a mesma para a LMA.

1.2- Profilaxia do SNC

Ao contrário da LMA, a LLA possui grande tendência à recidiva no SNC (meningite leucêmica) após a quimioterapia. O SNC funciona como um “santuário” para os linfoblastos, pois os quimioterápicos da indução e consolidação não passam pela barreira hematoencefálica. A profilaxia é iniciada junto com o esquema de indução, sendo feita com **metotrexate (MTX) intratecal** (infundido por

punção lombar), na dose 10 mg/m² a cada 20 dias por 8 doses (duração do tratamento: **3-6 meses**). Alguns protocolos utilizam um esquema intratecal triplo com **MTX + ara-C + prednisona**, ou MTX + ara-C + dexametasona (MADIT). A radioterapia craniana com 12 Gy (1.200 rads) é acrescentada no 8º mês de tratamento nos pacientes de alto ou intermediário risco de recidiva. A radioterapia com 24 Gy (2.400 rads) tem sido abandonada pelo maior risco de sequelas neuropsiquiátricas e tumor intracraniano. Antes de se iniciar a profilaxia, deve-se colher o liquor para avaliar a presença de leucemia meníngea (observada em 5% dos casos e definida como presença de mais de 5 blastos/mcL de liquor), pois neste caso, deve-se fazer radioterapia craniana com 24 Gy.

1.3- Consolidação da remissão

Sem esta fase, virtualmente todos os casos recidivam em poucos meses... A consolidação da remissão é realizada com esquemas contendo drogas diferentes das utilizadas na indução, geralmente **MTX em doses intermediárias** (1-2 g/m² IV quinzenal). O uso do metotrexato exige o chamado “resgate” com ácido fólico (*leucovorin*), para diminuir a toxicidade medular (pancitopenia) e mucosa (mucosite e translocação bacteriana). Outras drogas utilizadas são: ciclofosfamida, ara-C, doxorubicina, dexametasona, vincristina, L-asparaginase, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, etoposídeo, vindesina. Os esquemas de consolidação costumam durar **2-8 meses**, e são divididos em (1) intensificação precoce; (2) ínterim; e (3) intensificação tardia.

O esquema mais usado em crianças é o do grupo **BFM** (Berlin-Frankfurt-Munster), com uma intensificação precoce de 4 semanas com ciclofosfamida (2 doses de 1.000 mg/m² IV) + ara-C (75 mg/m² por 4 dias semanal) + 6-mercaptopurina (60 mg/m²/dia VO), um ínterim de 8 semanas com MTX venoso quinzenal (com ou sem 6-mercaptopurina) e uma intensificação tardia com uma espécie de “reindução” de 4 semanas (dexametasona, vincristina, L-asparaginase, doxorubicina) e uma “reintensificação” de 4 semanas com ciclofosfamida, ara-C e 6-tioguanina). Total = 5 meses. Nos adultos, um esquema muito usado é o **HyperCVAD**, alternando ciclos de ciclofosfamida (300 mg/m² 12/12h por 6 doses) + vincristina (2 mg IV 1x) + doxorubicina (50 mg/m² 1x) + dexametasona (40 mg/dia por 14 dias) com ciclos de MTX (1g/m² IV 1x) + ara-C (3 g/m² 12/12h por 4 doses) + metilprednisolona (50 mg 12/12h por 3 dias), vincristina, doxorubicina ou adriamicina (curso completo com 14 dias). Total = 8 ciclos ou 6 meses.

1.4- Manutenção

Deve ser feita com **6-mercaptopurina** 50 mg/m²/dia, via oral + **metotrexate** 30 mg/m² semanal num período total de **2-3 anos**. Muitos pro-

tocolos acrescentam pulsos mensais de vincristina (uma dose) + prednisona (por 5 dias).

1.5- Chance de cura com a quimioterapia

Com as quatro fases da quimioterapia, a LLA pode ser curada em **90%** das crianças e em cerca de **30-40%** dos adultos. A chance de cura depende dos fatores prognósticos (ver adiante).

1.6- Recidiva da LLA

É observada em 15-30% dos casos de LLA em crianças e em 60-70% dos adultos. Cerca de 25% dos adultos com LLA não atingem a remissão completa com a primeira quimioterapia. A maioria das recidivas ocorre na medula óssea... Um novo curso de quimioterapia pode curar as recidivas que ocorreram após dois anos da primeira quimioterapia. Entretanto, se ocorrerem nos primeiros dois anos (durante a terapia), especialmente se durante a fase de consolidação, as chances de cura com uma nova quimioterapia são precárias... Nas recidivas precoces (geralmente a regra em adultos) e nos casos de não remissão, a melhor terapia é o **transplante alogênico** de células hematopoiéticas, com chance de cura entre **20-40%**, em alguns centros. Na ausência de irmãos HLA-compatíveis, deve-se tentar o transplante alogênico não aparentado HLA compatível. O transplante alogênico também tem sido indicado como terapia de consolidação primária na LLA em lactentes, ou com translocação t(9;22) ou t(4;11), subgrupos de prognóstico bastante reservado.

O anticorpo monoclonal **blinatumomab** (*Blin-cyto*, anti-CD19) recentemente foi aprovado para tratamento da LLA recidivada ou refratária, com excelentes taxas de resposta, servindo como “ponte” para a realização de um transplante de células hematopoiéticas.

As recidivas no SNC (meningite leucêmica) são suspeitadas pela ocorrência de cefaleia, náuseas e vômitos e outros sinais de hipertensão intracraniana, além de paralisias de nervos cranianos. O diagnóstico é feito pelo exame do liquor revelando blastos. Estes pacientes devem ser tratados com radioterapia craniana com 24 Gy + quimioterapia intratecal + quimioterapia sistêmica com drogas de maior penetrância no SNC, como altas doses de metotrexate e citarabina. Outro local de recidiva é o testículo, devendo ser tratado com radioterapia. As recidivas extramedulares geralmente vêm acompanhadas de recidiva medular, que deve ser devidamente reconhecida e tratada...

1.7- Complicações tardias da quimioterapia

O **declínio neurocognitivo** das crianças, com *deficit* de aprendizado, é relativamente comum naquelas que receberam radioterapia craniana ou quimioterapia intratecal tripla na profilaxia do SNC ou tratamento da leucemia meníngea. Esse mesmo grupo de pacientes possui um

risco maior de **tumores intracranianos**, como astrocitomas ou tumores benignos (ex.: meningioma). Pacientes que receberam quimioterapia de consolidação mais intensiva possuem risco de 5% de desenvolver **leucemia mieloide aguda** (LMA). A **cardiotoxicidade** (cardiomiopatia dilatada) pode ocorrer com altas doses cumulativas de antraciclina (raramente usadas nos esquemas atuais). Um **deficit de crescimento** é relatado em algumas crianças.

1.8- Tratamento da LLA-L3

Responde mal ao esquema tradicional de quimioterapia da LLA... O tratamento deve ser o mesmo do linfoma de Burkitt, utilizando esquemas de rodízio com ciclofosfamida, metotrexate em altas doses e antraciclina. Um estudo recente demonstrou uma chance de cura próxima a **80%**, retirando este subtipo de LLA do grupo de mau prognóstico.

1.9- Tratamento da LLA Cromossomo Filadélfia (Ph) Positivo

A LLA Ph+ ocorre em pelo menos 20% dos casos em adultos, sendo associada a pior prognóstico. A experiência mostrou que poucos pacientes têm remissões duradouras com o tratamento quimioterápico isolado... Assim, devido a um prognóstico extremamente reservado, era recomendada a consolidação do tratamento com o transplante alogênico após a primeira remissão completa, pois esta era a única maneira de aumentar de forma significativa a sobrevida.

No entanto, após o surgimento dos inibidores de tirosina-quinase (ex.: *imatinibe*, *dasatinibe* entre outros), utilizados na LMC (ver adiante), a abordagem terapêutica da LLA Ph+ mudou radicalmente, obtendo-se grande melhoria no prognóstico! A taxa de resposta agora chega a 70%... O esquema padrão envolve associação de inibidores de tirosina-quinase ao tratamento quimioterápico convencional (remissão completa = 96%; sobrevida livre de doença = 87% em dois anos). Essa terapia combinada também pode servir de ponte para o transplante alogênico em pacientes com outros fatores de mau prognóstico.

2- Fatores prognósticos na LLA

A **Tabela 11** lista os principais fatores de prognóstico desfavorável na LLA. Os de maior peso são a idade < 1 ano ou > 10 anos, a hiperleucocitose e o cromossomo Filadélfia ou t(9;22). Os lactentes costumam ter a translocação t(4;11).

Tab. 11: Fatores de prognóstico desfavorável na LLA.

Idade > 10 anos (especialmente > 30 anos)	Cromossomo Filadélfia t(9;22) - prognóstico muito ruim
Idade < 1 ano (lactentes)	t(4;11) - prognóstico muito ruim
Hiperleucocitose (> 50.000/mm ³)	t(1;19) - prognóstico moderadamente ruim

Os pacientes de prognóstico favorável são as crianças entre **1-10 anos** com cariótipo apresentando **hiperplóidia**, ou t(12;21), ou trissomias dos cromossomos 4, 10 ou 17.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS

O termo “transplante de medula óssea” foi abandonado e substituído por “transplante de células hematopoiéticas”, já que as células-tronco transplantadas podem ser extraídas não só da medula óssea do doador, mas também do sangue periférico ou do cordão umbilical de um recém-nascido. O termo “transplante de célula-tronco” também não é o mais adequado, pois junto com as células-tronco são transfundidas outras células progenitoras e linfócitos T citotóxicos, estes últimos responsáveis pela doença enxerto-*versus*-hospedeiro e pelo efeito terapêutico enxerto-*versus*-neoplasia...

1. Tipos de transplante

Transplante alogênico: o doador é outro ser humano, considerado o melhor tipo de transplante para se obter a cura de uma neoplasia hematológica! **O ideal é que seja um parente de primeiro grau (irmão) com HLA totalmente compatível**, mas quando isso não é possível, pode ser um doador aparentado com HLA parcialmente (50%) compatível ou não aparentado HLA totalmente compatível (da mesma raça), selecionado no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME). Quando o doador é um irmão gêmeo univitelino, chamamos o transplante de “**singênico**”.

Atualmente, o Brasil possui o 3º maior “banco de medula óssea” do mundo, com cerca de 3,2 milhões de doadores voluntários!!! Estamos atrás apenas dos EUA (7 milhões) e Alemanha (5 milhões)... Cerca de 70% dos transplantes realizados em nosso meio já são viabilizados através do REDOME. Existem 70 centros especializados em transplante de células hematopoiéticas no território nacional, sendo que 26 deles são capazes de realizar o procedimento com doadores não aparentados.

A grande vantagem do transplante alogênico é que ele propicia o efeito enxerto-*versus*-neoplasia; suas grandes desvantagens, em contrapartida, são os riscos de “falha de enxertia” (rejeição do hospedeiro ao enxerto) e doença enxerto-*versus*-hospedeiro (rejeição do enxerto ao hospedeiro). Maiores explicações adiante.

Transplante autólogo: o doador é o próprio paciente. A extração é realizada e as células-tronco são criopreservadas para serem infundidas após a quimiorradioterapia mieloablativa. Essa forma de transplante não acarreta risco de falha da enxertia nem doença enxerto-*versus*-hospedeiro, porém, seu grande problema é a maior chance de recidiva da leuce-

mia (contaminação da coleta com células neoplásicas + ausência do efeito enxerto-*versus*-neoplasia).

SAIBA MAIS...

Existem diversos protocolos experimentais de “expurgação” do material coletado para transplante autólogo (ex.: separação das células-tronco normais com anticorpos anti-CD34 em colunas de adesão, uso de anticorpos contra antígenos neoplásicos ligados a complemento, citotoxinas ou “sementes” magnéticas na tentativa de destruir ou separar especificamente as células do clone neoplásico). As evidências indicam que todas essas estratégias diminuem o número de células tumorais presentes na amostra coletada em 1.000 a 10.000 vezes, no entanto, até agora nenhum ensaio clínico prospectivo e randomizado demonstrou aumento na sobrevida livre de doença ou queda na mortalidade geral...

2. Técnica do transplante

O objetivo do transplante de células hematopoiéticas é **CURAR** a neoplasia hematológica. O principal mecanismo para erradicar o clone neoplásico é a **quimiorradioterapia mieloablativa**, capaz de exterminar todas ou quase todas as células hematopoiéticas do paciente que, em seguida, recebe células novas para garantir a recuperação hematológica. Um segundo mecanismo, específico do transplante alogênico, é o efeito **enxerto-*versus*-neoplasia**, no qual as células-T citotóxicas do doador destroem imunologicamente as células neoplásicas.

2.1- Transplante alogênico

As células do doador são extraídas geralmente de sua medula óssea, na crista ilíaca, sob efeito de anestesia geral ou raquianestesia. Devem ser retirados 10-15 ml/kg de fluido medular (cerca de 150 aspirações). O risco é muito pequeno, com complicações registradas em menos de 1% dos casos. O doador **não** precisa ter o mesmo grupo sanguíneo do receptor! Se houver compatibilidade ABO, a medula extraída deve passar apenas por um filtro para a retirada das espículas ósseas e glóbulos de gordura. Por outro lado, se houver incompatibilidade ABO, as hemácias e o plasma também têm que ser removidos... Outras alternativas para extração de células-tronco do doador são: (1) do sangue periférico, por aférese, após injeções subcutâneas de fatores estimuladores de colônia para aumentar o número de células-tronco (CD34+) circulantes – a chamada “estratégia de mobilização”; (2) do cordão umbilical de um recém-nascido.

Com a “mobilização” e coleta no sangue periférico, o número de células-tronco é relativamente baixo em comparação com a coleta na medula. Por sua vez, a proporção de linfócitos do doador presentes na amostra é maior

na coleta em sangue periférico... Assim, dois problemas sobressaem nesta modalidade: (1) maior chance de falha de enxertia (pelo menor número de células-tronco, o que diminui a probabilidade de “pegar” do enxerto); (2) maior risco de doença enxerto-*versus*-hospedeiro (pelo maior número de linfócitos do doador, que agredem os tecidos do hospedeiro). Por tais motivos, recomenda-se não utilizar a coleta em sangue periférico quando o doador não for parente do receptor, mesmo que o HLA seja compatível! A coleta em sangue periférico deve ser reservada para o transplante autólogo ou transplante alogênico de doador aparentado.

O sangue de cordão umbilical possui uma quantidade ainda menor de células-tronco, o que explica o tempo prolongado até a recuperação hematológica do paciente (isto é, as células-tronco precisam de mais ciclos replicativos até conseguir repopular a medula). Lembre-se que durante esse período o paciente fica totalmente “desprotegido”, com risco de infecções e hemorragias (neutrófilos < 500 e plaquetas < 20.000). Por tal motivo, até pouco tempo atrás o transplante utilizando sangue de cordão era restrito a receptores pediátricos ou adultos de baixo peso, nos quais o sucesso e a velocidade da enxertia tendem a ser maiores... Não obstante, já existem indícios de que a utilização concomitante de dois cordões umbilicais diferentes (porém compatíveis) é perfeitamente factível e acarreta maiores taxas de sucesso (maior número de células-tronco infundidas = maior chance de “pegar” do enxerto). A chance de doença enxerto-*versus*-hospedeiro também é menor com o sangue de cordão umbilical, haja vista o baixo número de linfócitos presente na amostra. Logo, tal modalidade de coleta pode ser indicada para o transplante entre indivíduos não aparentados.

Independente do modo como as células hematopoiéticas são coletadas, antes de recebê-las o paciente deve se submeter a um “regime de condicionamento” com **quimiorradioterapia mieloablativa e imunossupressora**, geralmente utilizando doses elevadíssimas de quimioterápicos, com ou sem radioterapia de corpo inteiro. Os esquemas mais utilizados são: **ciclofosfamida + bussulfan**, ou ciclofosfamida + radioterapia de corpo inteiro. A ciclofosfamida tem efeito apenas imunossupressor, o bussulfan é mieloablativo e a radioterapia é imunossupressora e mieloablativa. A mieloablação serve para curar a neoplasia hematológica e a imunossupressão tem o objetivo de evitar a rejeição ao enxerto.

Para a profilaxia da doença enxerto-*versus*-hospedeiro aguda, utiliza-se um esquema imunossupressor adicional com **ciclosporina** (iniciada 2 dias antes do transplante e mantida até 6 meses) + **metotrexate** IV (15 mg/m² no dia 1 e 10 mg/m² nos dias 3, 6 e 11). Outro agente profilático eficaz é o **tacrolimus**.

SAIBA MAIS...

Condicionamento de “baixa intensidade”

Pacientes idosos ou com comorbidades toleram muito mal a quimiorradioterapia mieloablativa, sendo esta a grande limitação ao transplante de células hematopoiéticas em tais indivíduos. Nos dias de hoje, alguns centros de referência utilizam “regimes de condicionamento” menos intensos, de modo que o enxerto consegue “pegar” sem que necessariamente toda a medula do paciente seja destruída... Ainda que algumas células malignas persistam na medula, o efeito “enxerto-*versus*-neoplasia” dá conta de eliminá-las. Contudo, apesar de menos tóxicos (e, por conseguinte, apresentarem menor morbimortalidade associada ao tratamento), os regimes de baixa intensidade acarretam chance de cura comparativamente inferior a da terapia mieloablativa tradicional. Na prática, esta última sempre será preferível em indivíduos jovens e previamente hígidos.

2.2- Transplante autólogo

Após uma quimioterapia inicial de indução de remissão, associada à injeção de fatores estimuladores de colônia, as células-tronco do próprio paciente são extraídas do sangue periférico. Após a quimioterapia mieloablativa, as células extraídas são reinfundidas no paciente.

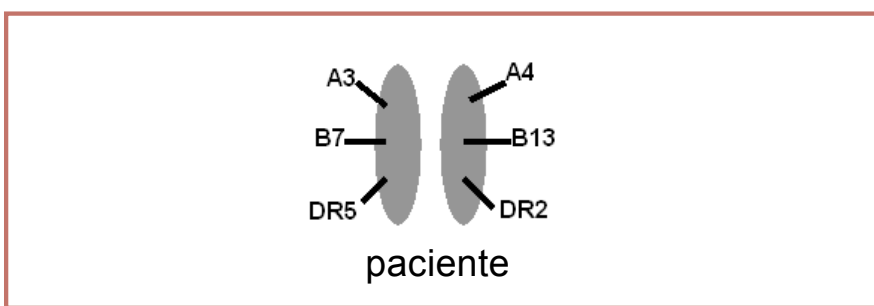
3. Compatibilidade HLA

O HLA (*Human Leucocyte Antigen*) representa um grupo de proteínas presentes na membrana das células reconhecidas pelos linfócitos T. As células-T de um indivíduo possuem receptores que se ligam com perfeita especificidade ao HLA de suas próprias células, um mecanismo utilizado para apresentação de antígenos necessária à resposta imunológica normal. Contudo, se as células-T interagirem com um HLA diferente, como o das células de outra pessoa, estas proteínas passam a ser reconhecidas como verdadeiros antígenos, incitando uma resposta imunológica. Esse é o mecanismo da rejeição de transplantes de órgãos. Para o transplante alogênico de células hematopoiéticas, o que importa é a reação das células-T do doador com o HLA das células do receptor, o mecanismo da tão temida doença enxerto-*versus*-hospedeiro.

No transplante autólogo não existe esse problema, pois as células infundidas são do próprio paciente...

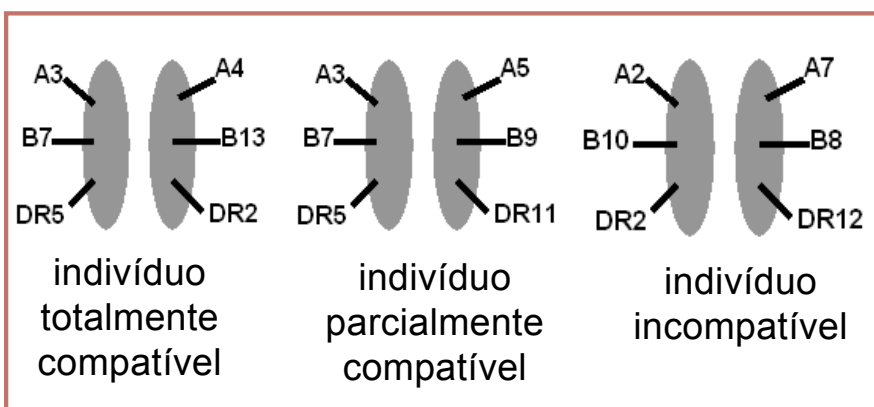
Para que a reação enxerto-*versus*-hospedeiro não aconteça (ou aconteça com menos intensidade), o transplante alogênico deve ser feito com células de um doador HLA compatível. Cada indivíduo possui seis genes que codificam o HLA (de importância para o transplante de células hematopoiéticas), representados por dois grupos de três alelos (A, B e DR), cada um herdado de um progenitor (três do

pai e três da mãe). Cada grupamento de três alelos é denominado *haplótipo do HLA*. Por exemplo, o indivíduo exemplificado abaixo possui o seguinte par de haplótipos:



Dizemos que o doador é HLA totalmente compatível se ele tiver exatamente os mesmos haplótipos do receptor. O doador é HLA parcialmente (50%) compatível se tiver apenas um dos haplótipos do receptor.

Em relação ao paciente que receberá o transplante alogênico, podemos ter um indivíduo totalmente HLA compatível, um indivíduo HLA parcialmente (50%) compatível e um indivíduo totalmente incompatível. Veja a figura seguinte.



A chance de um irmão ser HLA totalmente compatível é de **25%**, de ser HLA parcialmente (50%) compatível é de **50%** e de ser incompatível é de **25%**.

A tipagem HLA do doador e do receptor é, portanto, obrigatória. É realizada rotineiramente por exame sorológico (HLA A e B) e pela cultura de linfócitos misturados (HLA DR). Aí você se pergunta: é possível ocorrer reação enxerto-*versus*-hospedeiro após um transplante alogênico de doador HLA totalmente compatível? A resposta é sim, embora a reação seja bem menos comum e de menor gravidade. A razão é a possibilidade de mutações dos genes HLA que tornam-se ligeiramente diferentes, uma diferença não detectada pelos exames padronizados. A isso chamamos “incompatibilidade menor”.

Outro aspecto da compatibilidade HLA é a rejeição ao enxerto, causada não por linfócitos T, mas por anticorpos anti-HLA do receptor. Uma pessoa pode adquirir anticorpos anti-HLA quando o seu sangue entra em contato com um sangue HLA incompatível, durante transfusões de sangue, gestações anteriores ou transplantes prévios. Para evitar esse problema, deve-se proceder ao **exame do “crossmatch”**, misturando-se o soro do receptor com os leucócitos do doador, para ver se ocorre aglutinação. Se o exame for positivo, a chance de rejeição ao enxerto é considerável...

4. Complicações do transplante

4.1- Rejeição ao enxerto, falha de enxertia

A recuperação hematopoiética esperada ocorre após uma média de três semanas após o transplante bem-sucedido, definida como contagem neutrofílica absoluta $> 500/\text{mm}^3$ e de plaquetas $> 20.000/\text{mm}^3$. A ausência de recuperação hematopoiética esperada (falha de enxertia) é descrita em **5%** dos casos de transplante alogênico. Com incompatibilidade HLA ou *crossmatch* positivo, o índice aumenta para 10-15%. Uma causa de falha de enxertia também pode ser uma extração insuficiente ou mal conservada de células hematopoiéticas. A infecção por CMV pode contribuir para a disfunção medular...

O tratamento inclui a suspensão de qualquer droga mielotóxica, o uso de fatores estimuladores de colônia e a reinfusão das células-tronco do doador. Se o motivo foi a rejeição ao enxerto, a resposta é ruim, necessitando de um curso de imunossuppressores diferente do padrão, como a associação de altas doses de esteroide + anticorpo monoclonal anti-CD3.

4.2- Reações adversas não infecciosas imediatas

Decorrem da toxicidade direta dos agentes utilizados na terapia mieloablativa. As mais frequentes são: náuseas, vômitos, diarreia, enterite e estomatite, isto é, uma **síndrome de mucosite** (que pode causar muita dor e requerer o uso de analgésicos opioides), além de alopecia e convulsões (pelas altas doses de bussulfan). Um esquema profilático de fenitoína é administrado para evitar esta última, e o fator de crescimento de queratinócitos (*palifermina*) é eficaz em reduzir a duração da mucosite. Complicações menos comuns, porém mais graves, são: cistite hemorrágica (causada pela ciclofosfamida e prevenida pelo uso de MESNA), pneumonite intersticial idiopática (5% dos casos), hemorragia pulmonar, pericardite, miocardite. Uma das mais temidas complicações é a **síndrome de oclusão sinusoidal (SOS)**, antigamente chamada de *doença hepática veno-oclusiva*, consequência direta da lesão tóxica ao endotélio dos sinusoides e vênulas hepáticas, que evoluem com oclusão trombótica aguda. A síndrome se manifesta dentro do primeiro mês do transplante (geralmente ao final da segunda semana), com hepatomegalia dolorosa, icterícia, ascite e retenção de fluidos. A mortalidade é de 30% (por falência hepática progressiva e síndrome hepatorenal terminal) e nenhuma estratégia terapêutica(ex.: anticoagulação, trombolíticos) demonstrou eficácia consistente! Uma droga ainda em estudo, porém promissora para o tratamento da SOS, é o *defibrotide*.

4.3- Infecções

Juntamente com a reação enxerto-*versus*-hospedeiro aguda, são as maiores responsáveis pela

mortalidade relacionada ao transplante de células hematopoiéticas, que oscila atualmente em torno de **20%**, em pacientes com menos de 55 anos.

Logo após a terapia mieloablativa, surge neutropenia e plaquetopenia graves. A contagem neutrofílica está quase sempre abaixo de 50-100/mm³, recuperando-se em média após três semanas do transplante para níveis superiores a 500/mm³. Durante esse período, o paciente encontra-se bastante suscetível a infecções bacterianas e fúngicas, que frequentemente culminam em sepse e morte se não forem tratadas precocemente. Os micro-organismos responsáveis e a conduta apropriada serão estudados no capítulo de Neutropenia Febril...

Após a recuperação hematopoiética, as infecções mais comuns continuam sendo as bacterianas e fúngicas (*Aspergillus sp.*), embora nesse momento comecem a aparecer outros germes relacionados à imunossupressão celular: citomegalovírus (CMV), vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e o fungo *Pneumocystis jiroveci*. A infecção por CMV é um grande problema, manifestando-se como febre de origem obscura, pneumonite e enterocolite hemorrágica. Os pacientes soropositivos para CMV devem receber profilaxia com ganciclovir (ver adiante), pois sem esse esquema a chance de reativação da infecção é de 70%. Pacientes soronegativos para CMV idealmente devem receber transplante de um doador soronegativo, além de transfusões de hemocomponentes também anti-CMV negativos ou, pelo menos, leucodepletados (o CMV vive em estado latente dentro dos leucócitos). Caso nada disso seja possível o paciente soronegativo pode receber transplante de um indivíduo soropositivo, mas a profilaxia com ganciclovir tem que ser instituída nesses casos... Nos pacientes soropositivos para o HSV-1, sem profilaxia, a reativação do vírus ocorre em 70% dos casos, manifestando-se eventualmente com mucosite ulcerativa e esofagite. Indica-se profilaxia com aciclovir. A pneumocistose é observada em 5-10% dos pacientes, devendo ser prevenida com *Bactrim* (sulfametoxazol + trimetoprim).

As complicações começam a decair após três meses do transplante, a não ser nos casos de doença enxerto-*versus*-hospedeiro crônica, quando os agentes imunossupressores são continuados.

Após o transplante o paciente precisa ser **revacinado** contra múltiplas doenças... As vacinas contra tétano, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, pólio e pneumococo são ministradas após 12 meses do transplante. Já as vacinas contra varicela, sarampo, caxumba, rubéola e coqueluche (vacina acelular) são ministradas após 24 meses do transplante.

A **profilaxia** contra os principais agentes infecciosos oportunistas é parte obrigatória nos protocolos de transplante de células hematopoiéticas.

Esquemas de profilaxia recomendados: Tabela 12.

Tab. 12: Profilaxia contra infecções pós-transplante.

Germe	Esquema preconizado
<i>P. carinii</i>	SMZ-TMP durante toda a terapia imunossupressora.
HSV-1	Aciclovir 800 mg VO 12/12h por 30 dias.
VZV (varicela-zóster)	Aciclovir 800 mg VO 12/12h por 1 ano.
CMV	Ganciclovir 5 mg/kg IV 12/12h por 5 dias, depois 5 mg/kg/dia, durante 5 dias por semana, por 100 dias.
<i>Candida sp.</i>	Fluconazol 400 mg/dia VO por 75 dias.
Bactérias	Levofloxacino 750 mg/dia VO ou IV (enquanto durar neutropenia).

4.4- Doença enxerto-*versus*-hospedeiro aguda

É uma das principais causas de mortalidade após o transplante alogênico, ocorrendo em **30%** dos casos quando o doador é um irmão HLA compatível (mesmo com o esquema profilático com ciclosporina + metotrexate) e em até **60%** dos casos quando o doador é HLA parcialmente compatível ou não aparentado. **A idade > 45 anos e, especialmente, maior que 55-60 anos, é um fator de risco considerável!!** Como vimos, é causada pela reação das células-T citotóxicas do doador com as células teciduais do receptor. Para ser considerada aguda, deve ocorrer em **até três meses** do transplante (em geral, entre 2-4 semanas). Nos casos moderados a graves, a mortalidade pode chegar a **50%**.

A remoção de células-T alorreativas do aspirado de células-tronco (transplante alogênico com células-T depletadas), embora teoricamente reduza o risco de doença enxerto-*versus*-hospedeiro, aumenta a chance de recidiva da neoplasia (pela perda da reação enxerto-*versus*-neoplasia) e o risco de infecções. Os estudos não comprovaram benefício deste método!

As manifestações da doença refletem o comprometimento em graus variados da pele, fígado e trato gastrointestinal, além de febre alta. O paciente se apresenta com febre, *rash* cutâneo maculopapular (ou eritrodérmico ou descamativo-bolhoso), anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, icterícia com elevação das enzimas hepáticas (aminotransferases e fosfatase alcalina). A gravidade da doença é classificada conforme a **Tabela 13**.

Tab. 13: Estadiamento da doença enxerto-versus-hospedeiro aguda.

Estágio	Pele	Fígado (bilirrubina)	Intestino (diarreia)
Grau 1	Rash < 25% da superfície corporal	2-3 mg/dl	500-1.000 ml/dia
Grau 2	Rash 25-50% da superfície corporal	3-6 mg/dl	1.000-1.500 ml/dia
Grau 3	Eritrodermia generalizada	6-15 mg/dl	> 1.500 ml/dia
Grau 4	Descamação e bolhas	> 15 mg/dl	Íleo metabólico

A doença enxerto-versus-hospedeiro aguda deve ser diferenciada da sepse. O diagnóstico é confirmado pela biópsia de um órgão acometido, revelando lesão endotelial e infiltrado linfocítico. Infecção deve ser sempre afastada pelas culturas, inclusive do tecido biopsiado.

O tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro aguda é indicado nos graus II, III e IV, ou seja, quando há comprometimento hepático e intestinal. A terapia é feita com **metilprednisolona** 2 mg/kg/dia. Somente metade dos pacientes apresenta resposta e a mortalidade continua alta, especialmente no estágio IV. O paciente acaba evoluindo com insuficiência orgânica múltipla.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS


- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Hunger, SP; Mullighan CG. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. *N Engl J Med* 2015;373:1541-52.
- Döhner, H; Weisdorf DJ. *Acute Myeloid Leukemia*. *N Engl J Med* 2015;373:1136-52.
- Bassan, R et al. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5): 532-43.
- Fernandez, HF. *New trends in the standard of care for initial therapy of acute myeloid leukemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:56-61.
- Gupta, V et al. *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns*. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2307-18.
- Lo-Coco, F et al. *Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia*. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111-21.
- Patel, JP et al. *Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med* 2012;366:1079.
- Patel, JP et al. *How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia?* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:28-34.
- Peyrade, F et al. *Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma*. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):e344-52.
- Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016.
- Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
- Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Greer, JP.; Foerrster, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Williford, SK, Salisbury, PL 3d, Peacock, JE Jr, et al. *The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies*. *J Clin Oncol* 1989; 7:798.
- Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997*. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
- Baer, MR, Stewart, CC, Dodge, RK, et al. *High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361)*. *Blood* 2001; 97:3574.
- Bennett, JM, Catovsky, D, Daniel, MT, et al. *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group*. *Ann Intern Med* 1985; 103:620.
- Bene, MC, Bernier, M, Casasnovas, RO, et al. *Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients*. *Br J Haematol* 2001; 113:737.
- Tallman, MS, Neuberg, D, Bennett, JM, et al. *Acute megakaryocytic leukemia: the eastern cooperative oncology group experience*. *Blood* 2000; 96:2405.
- Grimwade, D, Howe, K, Langabeer, S, et al. *Establishing the presence of the t(15;17) in suspected acute promyelocytic leukaemia: cytogenetic,*

4.5- Doença enxerto-versus-hospedeiro crônica

Ocorre em **20-50%** dos pacientes que sobreviveram após três meses do transplante alogênico. São os mesmos fatores de risco para a forma aguda, como a idade avançada, a não compatibilidade total HLA e o doador não aparentado. A doença assemelha-se a uma doença autoimune multissistêmica, manifestando-se com *rash* malar, poliartrite, síndrome de Sjögren, colestase intra-hepática e bronquiolite obliterativa. Os sinais e sintomas costumam resolver com a terapia imunossupressora, composta por **prednisona** + **ciclosporina**. A terapia deve ser mantida por 1-3 anos.

4.6- Outras complicações tardias

A maioria dos pacientes evolui com **disfunção gonadal** (amenorreia, esterilidade) e muitos desenvolvem **hipotireoidismo** subclínico ou clínico, necessitando de hormônios tireoidianos. Outras complicações tardias possíveis são: fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica. Há também um aumento da incidência de **linfomas não Hodgkin** relacionados ao **vírus Epstein-Barr**, ocorrendo em **5-10% dos pacientes**.

- molecular and PML immunofluorescence assessment of patients entered into the M.R.C. ATRA trial. M.R.C. Adult Leukaemia Working Party. Br J Haematol 1996; 94:557.*
24. Byrd, J, Lawrence, D, Arthur, D, et al. *Patients with isolated trisomy 8 in acute myeloid leukemia are not cured with cytarabine-based chemotherapy: Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Clin Cancer Res 1998; 4:1235.*
25. Bloomfield, CD, Lawrence, D, Byrd, JC, et al. *Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998; 58:4173.*
26. Ma, Z, Morris, SW, Valentine, V, et al. *Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. Nat Genet 2001; 28:220.*
-
- 

AS LEUCEMIAS CRÔNICAS

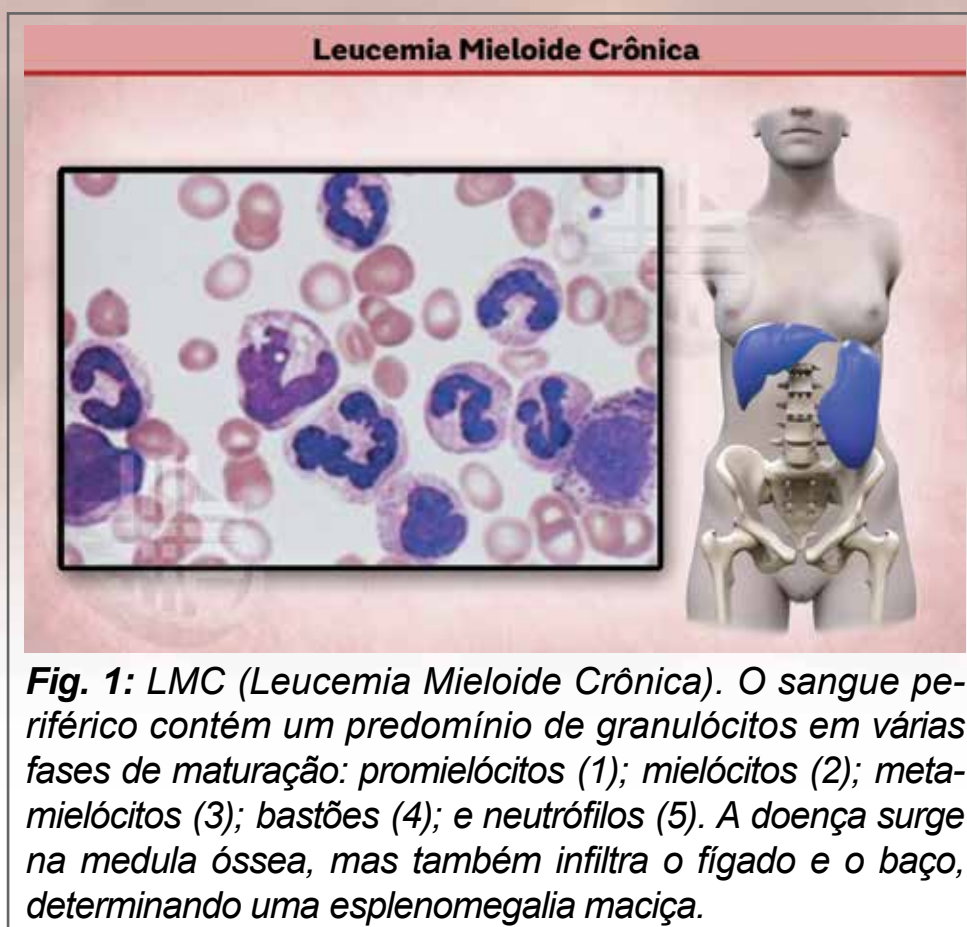


Fig. 1: LMC (Leucemia Mieloide Crônica). O sangue periférico contém um predomínio de granulócitos em várias fases de maturação: promielócitos (1); mielócitos (2); meta-mielócitos (3); bastões (4); e neutrófilos (5). A doença surge na medula óssea, mas também infiltra o fígado e o baço, determinando uma esplenomegalia maciça.

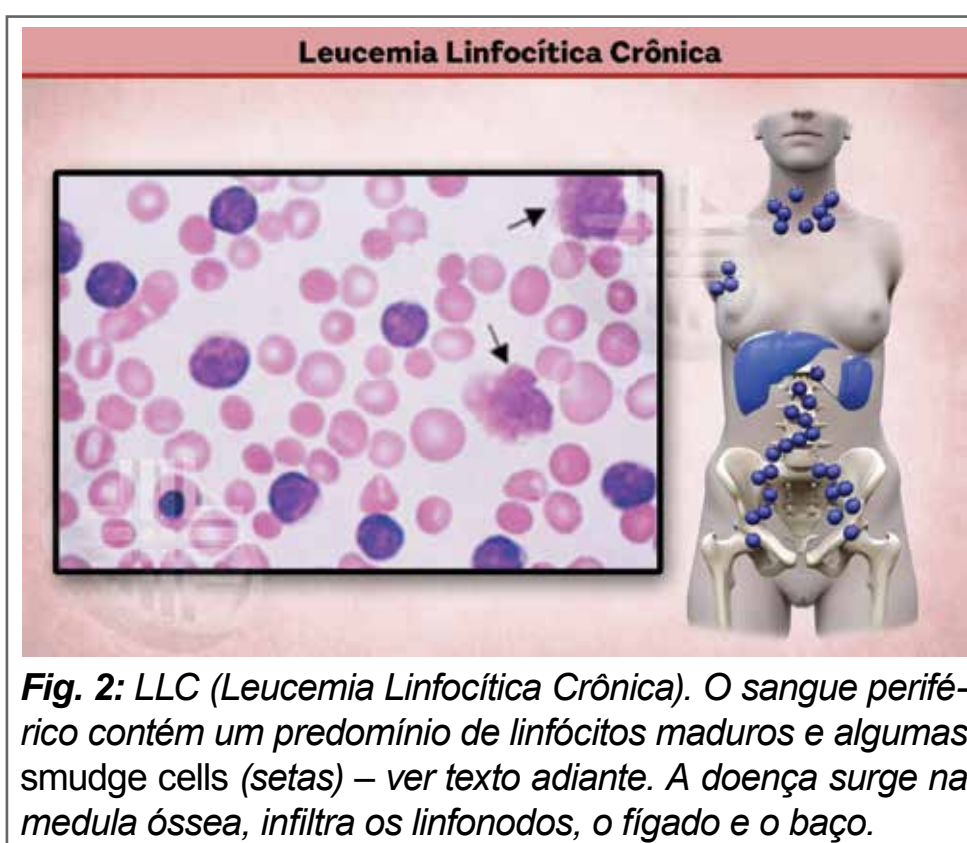


Fig. 2: LLC (Leucemia Linfocítica Crônica). O sangue periférico contém um predomínio de linfócitos maduros e algumas smudge cells (setas) – ver texto adiante. A doença surge na medula óssea, infiltra os linfonodos, o fígado e o baço.

As leucemias crônicas caracterizam-se pelo acúmulo lento e gradativo de leucócitos neoplásicos na medula óssea e no sangue. Ao contrário das leucemias agudas, as células que se acumulam estão numa fase tardia de maturação (**FIGURA 1** e **FIGURA 2**). Embora apresentem um curso clínico insidioso, as leucemias crônicas, se não tratadas, acarretam importante redução da sobrevivência. Na LMC esta gira em torno de 2-5 anos. Na LLC, dependendo do estágio, 1-10 anos.

As leucemias crônicas são representadas pela **LMC** (Leucemia Mieloide Crônica), **LLC** (Leucemia Linfocítica Crônica), **leucemia de células pilosas** (*tricoleucemia*), além de outros tipos muito raros. Vimos que a leucemia mais comum no mundo como um todo é a LMA (Leucemia Mieloide Aguda), porém, considerando os apenas países ocidentais, a leucemia mais comum passa a ser a LLC (~ 30% das leucemias). De qualquer forma, dentro do grupo das leucemias *crônicas* a LLC é sempre a principal, ficando a LMC em segundo lugar (~15% das leucemias). A leucemia de células

pilosas (“*hairy cell leukemia*”) é uma entidade bem mais rara, contribuindo com menos de 1% dos casos.

Nos últimos anos, a introdução de novos medicamentos direcionados contra alvos moleculares (inibidores de tirosina-quinase, anticorpos monoclonais) revolucionou o tratamento dessas doenças, propiciando um grande aumento na sobrevivência! Vamos nos aprofundar nesses conceitos a partir de agora...

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

A LMC é uma **Síndrome Mieloproliferativa Crônica**, juntamente com a policitemia vera, mielofibrose idiopática e a trombocitemia essencial – que serão abordadas no próximo capítulo. As síndromes mieloproliferativas formam um grupo de neoplasias hematológicas que se originam da célula-tronco (*stem cell*) ou de um progenitor próximo a

esta em sua maturação. Porém, ao contrário das leucemias agudas, esse clone segue o curso normal de maturação até as células finais (granulócitos, hemácias, plaquetas) – **logo, não há bloqueio de maturação!**

O pico de incidência da LMC é na fase adulta, por volta dos **55 anos**, porém pode ocorrer em crianças (até 2% das leucemias da infância). Existe um discreto predomínio no sexo masculino.

PATOGÊNESE

O clone neoplásico da LMC provavelmente é uma célula-tronco (*stem cell*). Por razões desconhecidas essas células adquirem uma anomalia citogenética denominada *cromossomo Filadélfia* que, na verdade, é uma translocação entre os braços longos do cromossomo 9 (banda 34) e 22 (banda 11), representada por **t(9;22)** (q34; q11) – **FIGURA 3**. Essa simples translocação aproxima o gene *c-abl*, presente no cromossomo 9, a um gene do cromossomo 22 denominado *bcr* (*breakpoint cluster region*).

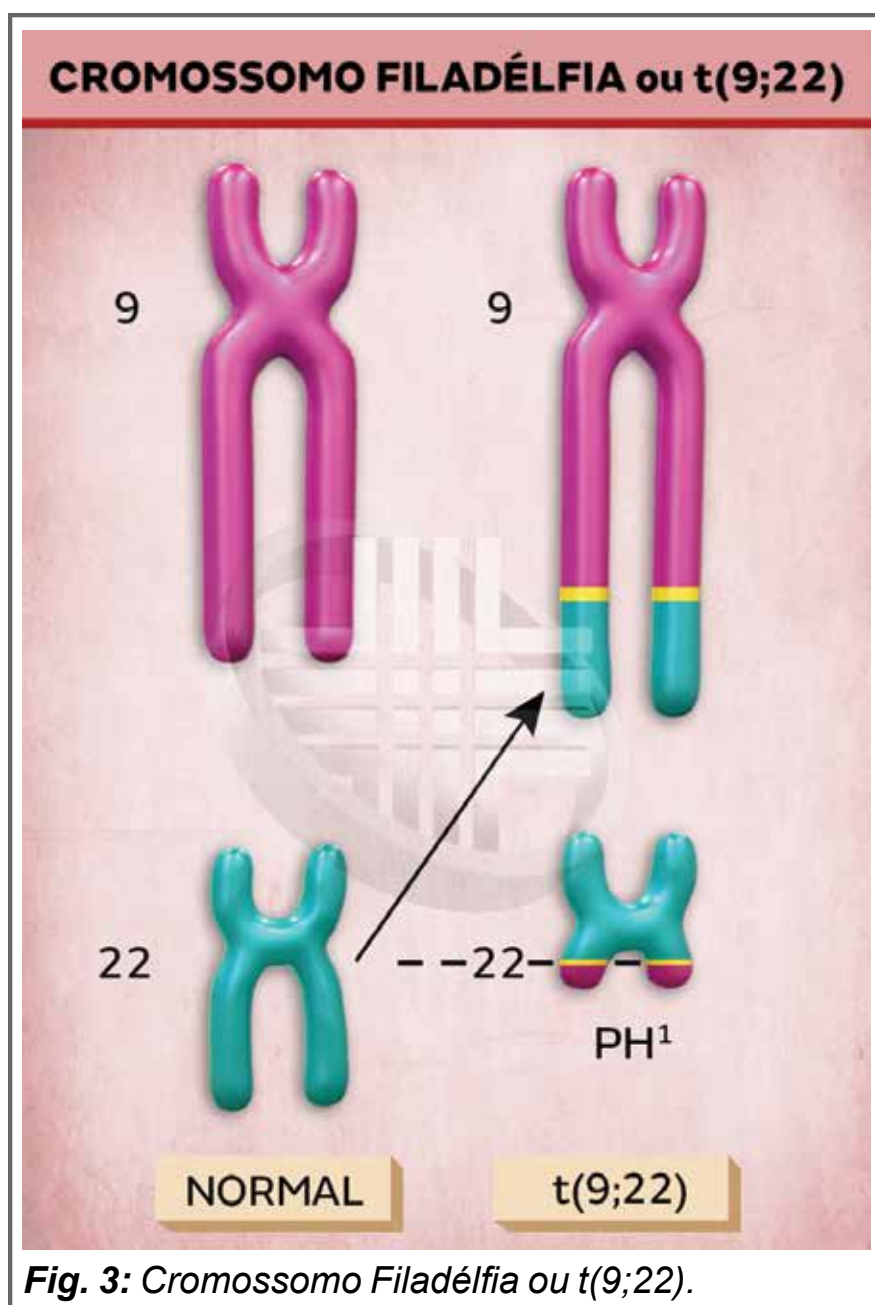


Fig. 3: Cromossomo Filadélfia ou t(9;22).

A posição desses genes forma um oncogene híbrido, chamado *bcr/abl*, responsável pela síntese da proteína P210 (uma tirosina quinase com peso molecular de 210 KDa) incriminada no aumento da divisão celular e no bloqueio da apoptose (morte celular programada) – *alternativamente, a fusão do gene BCR-ABL pode ocorrer em outras duas regiões diferentes, dando origem a proteínas com pesos moleculares distintos, como a P190 (encontrada em pacientes com LLA cromossomo Ph +, implicada em pior prognóstico nesta patologia) ou a P230 (encontrada na LMC variante – casos com curso mais indolente).*

Cerca de **95%** dos pacientes com LMC apresenta o cromossomo *Filadélfia* ou t(9;22), de-

tectável na análise do cariótipo das células do aspirado de medula óssea. Dos 5% restantes, na maior parte das vezes, detecta-se o oncogene *bcr/abl* através de técnicas moleculares de análise do DNA (FISH) ou RNAm (RT-PCR). A detecção molecular do *bcr/abl* pode ser realizada em amostras de aspirado de medula óssea ou no sangue periférico.

O clone neoplásico é capaz de se diferenciar em células maduras, diferente do encontrado nas leucemias agudas. A diferenciação ocorre preferencialmente para a **série granulocítica**, levando ao acúmulo na medula óssea e no sangue periférico de neutrófilos, bastões, metamielócitos, mielócitos e, eventualmente, raros mieloblastos (< 5%). Os eosinófilos e basófilos encontram-se elevados, pois também são granulócitos. Os monócitos e as plaquetas podem se elevar (monocitose, trombocitose), porém a hematimetria tende a se reduzir (anemia) por conta da ocupação medular neoplásica, inibindo a eritropoiese.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Muitos pacientes com LMC são descobertos em uma fase assintomática da doença, através de exame físico mostrando esplenomegalia e/ou hemograma revelando leucocitose neutrofílica acentuada, com desvio para esquerda até mielócito ou mieloblasto (**FIGURA 1**). O marco da LMC é justamente a associação:

Leucocitose Neutrofílica Acentuada com desvio à esquerda
+
Esplenomegalia de Grande Monta

Os sintomas mais comuns de apresentação da doença são decorrentes do estado hipercatabólico, da esplenomegalia, da anemia e/ou da disfunção plaquetária, tais como: febre, perda ponderal, astenia, sudorese noturna, desconforto abdominal no hipocôndrio esquerdo, saciedade precoce, palpitação, dispnéia, equimoses... As infecções na LMC não são frequentes, nem caracterizam a doença. O clone neoplásico é capaz de se diferenciar até o neutrófilo maduro (segmentado). Este neutrófilo possui função normal ou levemente diminuída.

O exame físico da LMC demonstra **esplenomegalia** em 60-80% dos casos, que pode ser de grande monta (> 5 cm do RCE), e algumas vezes com o baço palpável na fossa ilíaca esquerda. A esplenomegalia pode ser indolor ou dolorosa. Existem relatos de rotura esplênica espontânea, um quadro bastante dramático, capaz de levar rapidamente ao óbito por choque hemorrágico. Outros achados são muito pouco comuns (ex.: dor óssea por expansão da medula). Hepatomegalia indolor pode estar presente em até 50% dos casos.

O quadro laboratorial da doença caracteriza-se pela acentuada **leucocitose neutrofílica**, invariavelmente presente. A contagem leucocitária pode atingir valores altíssimos, de até 1.000.000/mm³, sendo comuns valores acima de 100.000/mm³ (hiperleucocitose) e quase sempre acima de 50.000/mm³. Em geral, existe uma flutuação do nível da leucocitose.

O diferencial revela intenso “**desvio para esquerda**” (**FIGURA 1**), havendo muitas formas jovens granulocíticas na periferia: bastões, metamielócitos, mielócitos e até mieloblastos. A contagem absoluta de eosinófilos e basófilos está tipicamente alta (eosinofilia e basofilia). **A LMC é uma das poucas causas de basofilia proeminente e persistente.**

Uma **anemia** normocítica normocrômica está presente na apresentação em 50% dos casos. Em relação às plaquetas, a regra é a **trombocitose** (plaquetometria > 400.000/mm³), ocorrendo em metade dos casos já na apresentação clínica. A regra, portanto, na LMC é:

Anemia + Hiperleucocitose + Trombocitose

Como diferenciar a LMC de uma “reação leucemoide”?

O diagnóstico diferencial da neutrofilia acentuada, com ou sem trombocitose, inclui: infecções e inflamações sistêmicas importantes (ex.: sepse, trauma, cirurgia, queimadura) – constituindo o que se chama de “reação leucemoide” (leucocitose neutrofílica > 25.000/mm³ não associada à leucemia), e também outras condições como asplenia, efeitos colaterais de medicamentos (corticoide, lítio), malignidades não hematológicas (ex.: necrose tumoral) e as demais doenças mieloproliferativas (policitemia vera, mielofibrose idiopática, trombocitemia essencial).

O que aponta para o diagnóstico de LMC é a existência de **esplenomegalia** e, de forma patognomônica, a detecção da **mutação bcr/abl** (ver adiante, em “diagnóstico”). Por outro lado, o encontro de granulações tóxicas grosseiras nos neutrófilos, com vacuolização citoplasmática (os chamados **corpúsculos de Döhle**) aponta para o diagnóstico de reação leucemoide, pois indica que os neutrófilos circulantes foram “ativados” pelo estímulo infeccioso/inflamatório. Outro parâmetro laboratorial que também reflete a ocorrência de “ativação” neutrofílica é o **aumento da fosfatase alcalina leucocitária** (atenção: esta enzima é diferente da fosfatase alcalina sérica)... Na LMC, a fosfatase alcalina leucocitária está baixa para o grau de leucocitose, ao passo que na reação leucemoide (e também nas outras síndromes mieloproliferativas) ela está tipicamente aumentada! Por fim, mais um dado que auxilia na diferenciação é a presença de **eosinofilia** e, principalmente, **basofilia** na LMC. Nas reações leucemoides (que são respostas a um estresse agudo), espera-se **eosinobasopenia**...

Apesar da contagem de plaquetas alta, os pacientes estão propensos ao sangramento, pois existe disfunção plaquetária. Ao mesmo tempo, têm um risco aumentado de trombose, pela leucostase e pela trombocitose acentuada.

Apesar da contagem total de leucócitos ser maior na LMC do que na LMA, a **síndrome da leucostase** é mais frequente nesta última. Os **blastos** aumentam mais a viscosidade sanguínea do que os neutrófilos maduros, considerando a mesma contagem na periferia (os blastos são “grandes” e “pouco deformáveis”)... Na LMC, como as células leucêmicas são relativamente maduras, a hiperleucocitose por si só não costuma causar sintomas! Sendo assim, a leucostase começa a ocorrer nessa doença apenas com leucometrias acima de 200.000/mm³, enquanto que na LMA a leucostase já pode ocorrer com leucometrias entre 50.000-100.000/mm³. Tal síndrome – vale lembrar – se caracteriza por dispneia, hipoxemia, sangramento, desorientação, cefaleia, borramento visual e ataxia, sendo ocasionada por uma lentidão do fluxo microvascular em múltiplos órgãos e tecidos, devido ao “entupimento” dos capilares pelas células malignas em grande número. Nos casos mais graves pode haver priapismo e complicações neurológicas do tipo crise convulsiva e coma.

Outros achados laboratoriais são: hiperuricemia (maior risco de gota); aumento dos níveis séricos de vitamina B₁₂ (maior produção das proteínas de transporte transcobalamina I e III); aumento de LDH e lisozima.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é inicialmente suspeitado diante da presença de leucocitose acentuada (> 25.000-50.000/mm³) num paciente com esplenomegalia. O diagnóstico diferencial deve ser feito com reação leucemoide, outras síndromes mieloproliferativas (*P. vera*, mielofibrose idiopática, trombocitemia essencial) e LMMC (Leucemia Mielomonocítica Crônica – um tipo de síndrome mielodisplásica).

A confirmação é dada pela **detecção do RNAm da mutação bcr/abl**, o que atualmente pode ser feito através da técnica de RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) **no sangue periférico**. Logo, um aspirado/biópsia de medula óssea não é indispensável para o diagnóstico... No entanto, este último exame sempre acaba sendo realizado no portador de LMC, pois auxilia na estratificação prognóstica (ex.: ao permitir a identificação de outras anomalias como o aumento na contagem de **blastos** e a presença de alterações cromossômicas adicionais) e também no acompanhamento da resposta terapêutica. Histopatologicamente, a medula apresenta hiperplasia mieloide acentuada, com relação mieloide-eritroide entre 15:1 e 20:1 (o normal é de no máximo 3:1). Pode ocorrer algum grau de mielofibrose, que eventualmente pode ser acentuada. O cro-

mosso *Filadélfia* pode ser encontrado na avaliação citogenética das células do aspirado/biópsia, e tem o mesmo significado da detecção do gene bcr/abl no sangue. Esta mutação também pode ser diretamente pesquisada no aspirado/biópsia por RT-PCR ou FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*). Uma avaliação **quantitativa** dos transcritos bcr/abl não é importante para fins de diagnóstico, mas se torna uma ferramenta imprescindível no monitoramento do paciente durante a terapia. Como veremos, o tratamento com mesilato de imatinibe ou drogas correlatas (os “inibidores de tirosina-quinase”) promove o desaparecimento do cromossomo *Filadélfia*.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A maioria (90-95%) dos pacientes com LMC é diagnosticada ainda na fase crônica da doença. Após um período médio **3-5 anos**, virtualmente todos os pacientes com LMC não tratada evoluem para a chamada **crise blástica** – uma leucemia aguda rapidamente fatal (sobrevida média de três meses); a causa mais comum de óbito na doença. Se a leucemia for do tipo LMA, denomina-se *crise blástica mieloide* (a mais comum); se for do tipo LLA, chama-se *crise blástica linfoide*. Um terço dos pacientes evolui diretamente para a crise blástica, enquanto que os dois terços restantes, antes de chegar à crise blástica, passam por uma **fase acelerada** da LMC, caracterizada por uma alta contagem granulocítica (neutrófilos, basófilos) e esplenomegalia refratárias à terapia mielosupressora e pela perda progressiva da capacidade de diferenciação do clone neoplásico, surgindo maior número de blastos na medula e sangue periférico. Estes pacientes logo irão complicar com leucemia aguda – crise blástica – e têm uma sobrevida média de 18 meses. A explicação para a progressão para as fases acelerada e blástica da doença está na aquisição de anomalias citogenéticas ou moleculares adicionais pelo clone leucêmico da LMC (fenômeno chamado de “evolução clonal”). A **Tabela 1** lista os critérios diagnósticos da fase acelerada e da crise blástica da LMC.

Tab. 1: Critérios da fase acelerada e da crise blástica da LMC (pela OMS).

Fase acelerada da LMC – pelo menos um dos seguintes:
Leucocitose progressiva não responsiva à terapia
Esplenomegalia progressiva não responsiva à terapia
Trombocitose > 1.000.000/mm ³ não responsiva à terapia
Plaquetopenia < 100.000/mm ³ não relacionada à terapia
Basofilia ≥ 20%
Blastos entre 10-19%* (medula óssea ou sangue periférico)
Evolução citogenética (surgimento de novas anomalias)
Crise blástica – pelo menos um dos seguintes:
Blastos ≥ 20%* (medula óssea ou sangue periférico)
Grandes focos ou grupamentos de blastos na medula óssea
Cloroma ou sarcoma mieloblástico (tumor extramedular)

*Por outros critérios que não os da OMS, a crise blástica é definida por um número ≥ 30% de blastos na medula e periferia.

O “**Sokal**” é um modelo prognóstico que divide os pacientes em categorias de risco baixo, intermediário e alto, a partir de seis variáveis (idade, tamanho do baço, contagem plaquetária, de basófilos, de eosinófilos e de blastos). Apesar de ter sido desenvolvido há bastante tempo (antes da introdução do tratamento moderno), este índice é útil em prever a probabilidade de resposta citogenética completa nos pacientes tratados com inibidores de tirosina-quinase (ver adiante).

T RATAMENTO

1. Terapia medicamentosa “específica” (Inibidores da Tirosina-Quinase)

O **mesilato de imatinibe** (*Gleevec*) revolucionou a terapêutica da LMC ao propiciar taxas impressionantes de remissão da doença. Este tem sido o tratamento de primeira linha, ficando o *transplante alogênico de células hematopoiéticas* em segundo plano. Estudos clínicos demonstraram a enorme superioridade do *Gleevec* em relação a todas as terapias medicamentosas anteriores, como interferon-alfa, hidroxiureia, bussulfan, entre outros.

Como o Gleevec age? Trata-se de um *inibidor específico da tirosina-quinase “mutante” codificada pelo gene bcr/abl*. Logo, ele atua apenas nas células neoplásicas, bloqueando o estímulo hiperproliferativo, o que evita seu acúmulo no organismo! Em geral os efeitos adversos são leves a moderados, incluindo anasarca, náuseas, diarreia, hemorragias, câibras e *rash* cutâneo. A dose padrão é **400 mg/dia**, via oral.

O principal objetivo da terapia com *Gleevec* é a obtenção de uma **RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA**. Esta é definida pelo *desaparecimento das células carregadoras do cromossomo Filadélfia no estudo citogenético do aspirado de medula óssea* (isto é, “0% de células Ph+ no AMO”), o que em geral ocorre após 12-18 meses de tratamento. De acordo com a literatura atual, a resposta citogenética completa é o único parâmetro terapêutico que se associa de forma consistente com aumento da sobrevida! Pacientes que alcançam tal desfecho apresentam uma sobrevida próxima a da população de mesma faixa etária não portadora de LMC. A título de comparação, na época do tratamento com bussulfan, por exemplo, a sobrevida não passava de 3-4 anos.

Outros parâmetros também devem ser monitorados, e geralmente acompanham a resposta citogenética completa: (1) “Resposta Hematológica Completa” = normalização do hemograma e da esplenomegalia; (2) “Resposta Molecular” = redução do número de transcritos do gene bcr-abl conforme avaliação por PCR quantitativa no sangue periférico. Existem várias graduações da “resposta molecular”, sendo esta última considerada “completa” quando nenhum transcrito do bcr-abl puder ser encontrado.

Em casos de intolerância ou falência terapêutica devemos trocar o *Gleevec* por outro inibidor de tirosina-quinase mais potente, ou então, encaminhar o paciente para o transplante de células hematopoiéticas. Se decidirmos pela troca do medicamento, é preciso antes realizar uma análise mutacional do bcr/abl, a fim de identificar a melhor opção farmacológica. Em geral, a escolha recai sobre algum dos inibidores de tirosina-quinase de 2ª geração, como o **dasatinibe** (*Sprycel*, 300-400 mg/2x dia) ou o **nilotinibe** (*Tasigna*, 100 mg/dia). Tais drogas são bem mais potentes que o *Gleevec* (30-300x mais), sendo capazes de “salvar” até 90% dos pacientes em falência terapêutica... Outro inibidor de tirosina-quinase de 2ª geração (de desenvolvimento mais recente), o **bosutinibe** (*Bosulif*, 500 mg/dia), vem sendo empregado em pacientes que não respondem ou não toleram o dasatinibe e o nilotinibe.

Com o tempo alguns pacientes tornam-se refratários a todos os inibidores de tirosina-quinase de 1ª e 2ª geração, e raros pacientes já se mostram refratários desde o início do tratamento... Tais indivíduos geralmente possuem uma **mutação T315I** no gene bcr/abl, o que acarreta resistência cruzada a todas essas drogas! Felizmente, para estes casos já foi desenvolvida uma droga de 3ª geração: o **ponatinibe** (*Iclusig*, 45 mg/dia). O grande problema do ponatinibe é que ele aumenta o risco de trombose arterial (ex.: IAM, AVC)...

Por fim, pacientes que não respondem a nenhum inibidor de tirosina-quinase – evoluindo com progressão da doença – devem ser avaliados para o **transplante alogênico de células hematopoiéticas**.

Perceba que até agora só falamos sobre os pacientes que iniciam o tratamento na fase *crônica* da doença. Quando o diagnóstico e o tratamento são iniciados na fase *acelerada* ou mesmo na fase *blástica*, a abordagem consiste numa associação entre inibidores de tirosina-quinase (geralmente com doses mais altas do que aquelas utilizadas na fase crônica) e quimioterapia mielossupressora. Esperam-se taxas de resposta mais baixas e menos duradouras para esses indivíduos, devendo-se, sempre que possível, proceder ao transplante alogênico de células hematopoiéticas. *O transplante pode curar até 40% dos portadores de LMC em fase acelerada, mas na fase blástica a chance de cura com qualquer abordagem se torna muito reduzida (≤ 15%)...*

Recentemente, um novo medicamento foi incorporado ao arsenal terapêutico da LMC: trata-se do **omacetaxine** (*Synribo*), um inibidor de síntese proteica que bloqueia *preferencialmente* a transcrição do oncogene bcr-abl nas células do clone neoplásico. Tal droga foi aprovada como terapia de resgate para os pacientes em fase crô-

nica ou acelerada que apresentaram falha terapêutica a pelo menos dois inibidores de tirosina-quinase. Deve ser ministrada pela via parenteral, na dose de 1.25 g/m² de 12/12h por 21 dias.

2. Transplante

Como vimos, o transplante alogênico de células hematopoiéticas é indicado para portadores de LMC que falham na terapia com inibidores de tirosina-quinase. Um pré-requisito básico para se considerar esse tratamento é a **idade < 55-60 anos**. Idealmente, devemos buscar um doador “aparentado” HLA compatível (ex.: irmão). A chance de cura nesta situação oscila em torno de **50-60%**, aumentando para 70-80% em pacientes < 50 anos quando o transplante é realizado dentro do primeiro ano do diagnóstico... Para os pacientes sem irmãos HLA compatíveis, existe a alternativa do transplante alogênico de um doador não aparentado HLA compatível, localizado no “banco de medula” nacional. Os resultados têm se mostrado semelhantes ao transplante de doador aparentado em pacientes com menos de 30 anos, mas não naqueles com mais de 30 anos, quando o risco de doença enxerto-*versus*-hospedeiro aguda é maior. Nestes últimos, a sobrevida livre de doença em cinco anos oscila entre 30-40%...

3. Terapia paliativa

As drogas mielossupressoras, em especial o bussulfan e a hidroxiureia, são capazes de promover a remissão hematológica (diminuir a contagem leucocitária e plaquetária) e controlar os sintomas e a esplenomegalia. Estudos comparativos entre o **bussulfan** (historicamente a primeira droga utilizada com eficácia na LMC) e a **hidroxiureia** revelaram uma importante vantagem desta última (dose 15 mg/kg/dia, via oral), com menos toxicidade, menor chance de transformação para crise blástica e maior sobrevida média. A remissão citogenética quase nunca é atingida e, portanto, os agentes mielossupressores não modificam a história natural da doença. O alopurinol é utilizado como medida de prevenção da gota e da nefropatia por deposição de urato (síndrome de lise tumoral).

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

A LLC representa cerca de 30% das leucemias, acometendo caracteristicamente a população idosa (> 60 anos), com uma predominância de 2:1 no sexo masculino. Vimos que muitos livros de referência colocam a LLC como leucemia mais comum, porém isso é verdadeiro apenas no mundo ocidental. No mundo como um todo, em números absolutos, a forma mais frequente de leucemia é a LMA, devido à sua maior incidência em populações orientais... A LLC

praticamente não é vista em pessoas com menos de 30-40 anos de idade e não acomete crianças. Segundo a classificação atual da OMS, a LLC é colocada ao lado dos linfomas, no grupo das Neoplasias ou **Síndromes Linfoproliferativas**.

Trata-se de uma neoplasia hematológica de curso indolente, cujo clone neoplásico é um linfócito B maduro, porém, bloqueado em uma fase de diferenciação que impede a sua transformação em plasmócito, a célula produtora de anticorpos. Este linfócito possui bastante IgM no citoplasma, mas muito pouco na membrana. Além dos marcadores imuno-histoquímicos dos linfócitos B (CD19, CD20, CD21, CD23, CD24), o **CD5**, um marcador normalmente encontrado em linfócitos T, também está presente, sendo o grande marco imunofenotípico da doença, juntamente com a negatividade do FMC7.

Obs. 1: Recentemente, um estudo mostrou que cerca de 3% das pessoas com mais de 40 anos possui uma população de células-B com marcadores idênticos aos da LLC, sugerindo a presença de uma espécie de “infocitose monoclonal de significado indeterminado”, à semelhança da “gamopatia monoclonal de significado indeterminado” (capítulo de mieloma múltiplo). Tal condição agora é considerada precursora da LLC.

2: A citometria de fluxo (imunofenotipagem), além da importância para o diagnóstico dessa patologia, também tem grande valor na avaliação prognóstica. A positividade para dois marcadores de superfície celular, o CD38 e o ZAP 70, se correlaciona com um subtipo de LLC de pior prognóstico (menor sobrevida), proveniente de linfócitos pré-centro germinativo, que caracteristicamente não apresentam hipermutação da porção variável dos genes da cadeia pesada da imunoglobulina (IgVH não mutado).

A LLC **não está** relacionada à radiação ionizante, benzeno ou agentes alquilantes. Em cerca de 10% dos casos a história familiar de LLC ou outras neoplasias linfoproliferativas é positiva, sugerindo a existência de uma variante “familiar” da doença, que tende a se manifestar numa idade mais precoce. A etiologia e etiopatogenia são largamente desconhecidas. Ao contrário da LMC, não existe uma única anomalia cromossômica típica da LLC, apesar de existirem algumas alterações que modificam o prognóstico da doença (ex.: del 11q, del 17p conferem pior prognóstico por baixa resposta às drogas tradicionais).

Diferente das outras leucemias, a LLC é uma doença “cumulativa”, e não “proliferativa”. Os linfócitos B neoplásicos CD5+ são células de *turnover* lento, com uma meia-vida bem superior a do linfócito B normal, provavelmente pelo fato de apresentarem um bloqueio de maturação. A evolução da doença é o acúmulo desses linfócitos clonais na medula óssea, passando em seguida para o sangue periférico e

atingindo os linfonodos, baço e fígado. O paciente vai se tornando debilitado e extremamente propenso a morrer de infecções bacterianas, pois os linfócitos neoplásicos não desenvolvem competência imunológica.

Pacientes com LLC têm uma maior incidência de outras neoplasias não hematológicas, principalmente Ca de pulmão e gastrointestinal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Muitos pacientes são diagnosticados na fase assintomática da doença, pelo encontro de uma **linfocitose** expressiva no hemograma. “Linfocitose” é definida por mais de 3.000 linfócitos por mm³ de sangue. Na LLC, por definição, a linfocitose é **> 5.000/mm³**. Depois da linfocitose, a **adenomegalia cervical** é o achado mais comum, presente em 2/3 dos pacientes na apresentação da doença. Os linfonodos aumentados inicialmente são inferiores a 2 cm, móveis e de consistência elástica, sugerindo benignidade. Posteriormente, evoluem para um aumento de tamanho e confluência, podendo se apresentar como grandes massas cervicais. A adenomegalia pode se generalizar, acometendo inclusive linfonodos viscerais. O marco da LLC é a associação (**FIGURA 2**):

Linfocitose Acentuada + Adenomegalia

A **mononucleose infecciosa** e a **coqueluche** também são causas de linfocitose acentuada, porém, além de cursarem com comensais característicos (ex.: febre, cefaleia, tosse, faringite, mialgia), costumam acometer pessoas jovens, ao contrário da LLC, que acomete idosos... Outras causas de adenomegalia generalizada podem se confundir com a LLC. Uma delas é a infecção pelo HIV, levando ao quadro de linfadenopatia generalizada persistente. Colagenoses, neoplasias não hematológicas e sarcoidose também entram no diagnóstico diferencial.

Certas neoplasias hematológicas podem igualmente se confundir com a LLC, como a leucemia de células pilosas (abordada adiante), os linfomas não Hodgkin indolentes (folicular, linfocítico pequeno, células do manto) e a leucemia prolinfocítica crônica.

Os sintomas da LLC podem ser: febre, sudorese noturna, astenia, fadiga, perda ponderal e queda do estado geral. Esses sintomas são mais comuns nas fases mais avançadas da doença, e geralmente indicam a ocorrência de complicações, como infecção e anemia.

A linfocitose é a principal característica da doença. Por definição ela está acima de 5.000/mm³, mas geralmente se encontra entre **25.000-150.000/mm³** (podendo ultrapassar até 500.000/mm³ em alguns casos). **O esfregaço do sangue periférico mostra que esses**

linfócitos são morfológicamente idênticos aos linfócitos normais – são pequenos, com núcleo arredondado, cromatina condensada e citoplasma escasso. Uma alteração que pode chamar atenção é o encontro de linfócitos destruídos ou “amassados” – denominados *smudge cells* ou *manchas de Gumprecht* (FIGURA 2).

Além da adenomegalia, o exame físico pode revelar esplenomegalia em 40% dos casos, hepatomegalia em 10% e, raramente, derrame pleural e ascite (sinal de doença avançada).

Uma anemia normocítica normocrômica hipoproliferativa (reticulócitos baixos) pode ser encontrada na apresentação do quadro em 20% dos pacientes, e a plaquetopenia, em 10%. Ambas as alterações são sinais de mau prognóstico, pois indicam maior ocupação medular pelo clone neoplásico. Entretanto, uma **anemia hemolítica autoimune** (Coombs direto positivo) por anticorpo “quente” (IgG) pode ocorrer em 10% dos casos em algum momento da doença. É o diagnóstico mais provável quando a anemia se instala de forma abrupta, associada à icterícia por elevação da bilirrubina indireta e reticulocitose no sangue periférico. Essa anemia responde aos glicocorticoides (ou ao Rituximab) e não está associada a mau prognóstico! Uma plaquetopenia autoimune (PTI, ou **púrpura trombocitopênica imune**) é observada em 5% dos casos, também tratável com prednisona (ou Rituximab) e sem influência prognóstica...

Outro achado típico é a **hipogamaglobulinemia**, decorrente do bloqueio de maturação dos linfócitos B neoplásicos. Ou seja, apesar de se ter uma quantidade elevada de linfócitos B maduros, eles não fazem a devida função – transformar-se em plasmócitos, as células produtoras de anticorpos. A hipogamaglobulinemia ocorre na apresentação da doença em 25% dos casos, mas, na medida em que a doença avança, acomete a maioria dos pacientes. As consequências são infecções de repetição por bactérias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), geralmente sinusite e pneumonia. Uma disfunção dos linfócitos T pode ocorrer, acarretando uma deficiência da imunidade celular nas fases mais avançadas da doença.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado por um dos seguintes critérios:

- (1) Linfocitose persistente $> 10.000/\text{mm}^3$ + aspirado de medula óssea com $> 30\%$ de linfócitos (normal: até 10%), ou;
- (2) Linfocitose persistente $> 5.000/\text{mm}^3$ + aspirado de medula óssea com $> 30\%$ de linfócitos + imunofenotipagem revelando marcadores de linfócito B maduro em conjunto com o marcador CD5.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O estadiamento da LLC é fundamental para determinar a história natural da doença, orientando o hematologista quanto à melhor estratégia terapêutica. Baseia-se no exame físico e hemograma. Os elementos utilizados são: (1) linfadenopatia; (2) hepatoesplenomegalia; (3) anemia; (4) plaquetopenia. O mais utilizado é o **estadiamento de Rai** (Tabela 2), embora também exista o **estadiamento de Binet** (Tabela 3). A sobrevida média da LLC é de **4-5 anos**, totalmente dependente do estágio, sendo bem documentada pelo estadiamento de Rai.

Tab. 2 ESTADIAMENTO DE RAI

Estágio 0: Somente a linfocitose (sobrevida > 10 anos)
Estágio I: Presença da linfadenopatia (sobrevida = 8 anos)
Estágio II: Presença de hepatomegalia e/ou esplenomegalia (sobrevida = 6 anos)
Estágio III: Presença de anemia não hemolítica, com Hg < 11 g/dl (sobrevida = 2 anos)
Estágio IV: Presença de plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ (sobrevida = 2 anos)

Tab. 3 ESTADIAMENTO DE BINET

Estágio A: Linfocitose + acometimento de menos de 3 “cadeias linfoides” (cervical, axilar, inguinal, baço e fígado)
Estágio B: Linfocitose + acometimento de 3 ou mais “cadeias linfoides” (cervical, axilar, inguinal, baço e fígado)
Estágio C: Presença de anemia com Hb < 10 g/dl ou plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$

Um outro parâmetro que pode orientar o prognóstico da LLC é o padrão de infiltração linfocítica da medula óssea. Podemos dividir em (1) padrão difuso (35% dos casos), associado à doença avançada e mau prognóstico; (2) padrão não difuso (40% dos casos), que pode ser nodular ou intersticial, associado a um melhor prognóstico; e (3) padrão misto.

A maioria dos pacientes morre de seu estado debilitado associado a infecções bacterianas, que se transformam rapidamente em sepse. Uma complicação geralmente fatal da LLC é a **síndrome de Richter**, descrita em 5% dos casos. Trata-se de uma transformação neoplásica da LLC em um linfoma não Hodgkin agressivo, geralmente o linfoma B difuso de grandes células. O paciente evolui com grandes massas linfonodais de crescimento rápido, febre, emagrecimento e acometimento extranodal. A sobrevida média é de poucos meses, pois a resposta à quimioterapia é precária. Outras transformações neoplásicas descritas na LLC são: leucemia prolinfocítica crônica (a mais comum, ocorrendo em 10% dos casos), LMA, linfoma de Hodgkin (0,5% dos casos) e mieloma múltiplo (0,1% dos casos).

Além dos clássicos sistemas de estadiamento (Rai e Binet), atualmente também têm sido valorizados certos marcadores prognósticos na LLC, os quais indicam doença mais agressiva independentemente do estágio (**Tabela 4**)... Cada vez mais esses marcadores são levados em conta na hora de planejar o tratamento.

Tab. 4 Marcadores de mau prognóstico na LLC

- 1) Ausência de mutação na região hipervariável do gene de imunoglobulina (IgV)
- 2) Expressão de CD38
- 3) Expressão da proteína ZAP-70
- 4) Altos níveis de beta-2 microglobulina no plasma
- 5) del(17p)
- 6) Cariótipo “complexo”
- 7) Inativação do gene p53

TRATAMENTO

Pacientes com LLC em estágios iniciais (Rai “zero” ou I), assintomáticos, não necessitam de tratamento específico, apenas acompanhamento: é o chamado “*watch and wait*”. Em tal contexto, a sobrevida média relacionada à doença é longa e, como em geral se tratam de indivíduos idosos, a morte acaba ocorrendo por causas não diretamente relacionadas à LLC... Os efeitos adversos da quimioterapia não compensam os potenciais benefícios, e nenhuma evidência na literatura comprova que pacientes assintomáticos com LLC inicial tenham qualquer ganho de sobrevida com o tratamento.

A indicação de tratar a LLC passa a existir quando o paciente desenvolve um ou mais dos seguintes: **(1) fadiga progressiva; (2) linfadenopatia sintomática; (3) anemia; (4) trombocitopenia**. De um modo geral, tais indicações se farão presentes ao longo do estágio Rai II e, por definição, nos estágios Rai III e IV.

Pacientes com < 70 anos de idade, sem comorbidades significativas, têm como esquema de primeira escolha na atualidade a combinação de **Fludarabina + Rituximab** (esquema FR), podendo ou não associar **Ciclofosfamida** (esquema FCR). A adição de ciclofosfamida aumenta a eficácia anti-leucêmica, particularmente em portadores de fatores de mau prognóstico como a *deleção 11q*, porém aumenta também a toxicidade, acarretando, por exemplo, uma maior incidência de infecções oportunistas. Outra opção nestes indivíduos seria a associação de **Bendamustina + Rituximab**, mas muitos preferem reservá-la como “resgate” para os pacientes com as características citadas que recidivam ou não respondem ao esquema inicial contendo fludarabina...

Observe a descrição do ciclo de “FCR”, que é feito a cada 28 dias, por 6 ciclos... A **fludarabina** é um análogo nucleosídico ministrado na dose de 25 mg/m²/dia por três dias. A **ciclofosfamida** é um agente alquilante ministrado na dose de 250 mg/m² por três dias. O **rituximab** é um anticorpo monoclonal anti-CD20, ministrado na dose de 375-500 mg/m²/dia por um dia. Vale lembrar que o CD20 é um marcador imunofenotípico dos linfócitos B, isto é, trata-se de uma forma de imunoterapia que depleta especificamente linfócitos B (normais e malignos). Tal medicamento funciona como “potencializador” da quimioterapia citotóxica, aumentando a sua eficácia... A taxa de resposta “parcial” ao FCR gira em torno de 90-95%, e a resposta “completa” é esperada em 40-70% dos casos.

Usuários de esquemas contendo **fludarabina** devem receber quimioprofilaxia contra infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, infecções por *Herpesvirus* e infecções fúngicas invasivas, até que haja indícios de recuperação da função linfocitária.

Já os pacientes com > 70 anos de idade, ou com comorbidades significativas, têm como esquema de primeira escolha na atualidade a combinação de **Clorambucil + Obinutuzumab** (ou **Ofatumumab**). Tal esquema é mais bem tolerado neste subgrupo de doentes (em comparação com o FCR), e seus resultados são bastante satisfatórios. A taxa de resposta “parcial” é de 78%, e a resposta “completa” é vista em cerca de 21% dos pacientes.

O **clorambucil** é um agente alquilante que pode ser ministrado de dois modos diferentes: (1) 5 mg/m²/dia via oral (esquema contínuo); ou (2) 40 mg/m² via oral um dia a cada 4 semanas (esquema pulsado). Tanto o **obinutuzumab** quanto o **ofatumumab** são novos anticorpos monoclonais anti-CD20. A razão para se utilizar uma dessas drogas e não o tradicional *rituximab* é a seguinte: recentes estudos clínicos demonstraram maior taxa de resposta da LLC em pacientes “velhos” (> 70 anos) ou “com comorbidades” com o uso de obinutuzumab ou ofatumumab em comparação com o rituximab. Não há uma explicação precisa para este fenômeno, porém o benefício foi demonstrado em ensaios clínicos randomizados... Logo, tais formulações de anticorpo monoclonal anti-CD20 foram eleitas como primeira escolha especificamente para estes pacientes...



Até pouco tempo atrás se utilizava o **Alem-tuzumab** no tratamento da LLC. Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-CD 52, um receptor presente em todos os linfócitos B e T, além de monócitos e macrófagos... Todavia, em 2012 o **alemtuzumab** foi retirado do mercado, devido à elevada incidência de reações adversas durante a sua infusão e, principalmente, pelo grande aumento no risco de infecções oportunistas, como a citomegalovirose disseminada.

TERAPIA DE RESGATE

Uma nova medicação vem sendo empregada na vigência de uma ou mais das seguintes situações:

- (1) Recidiva da LLC após o tratamento inicial.
- (2) Refratariedade ao tratamento inicial.
- (3) Presença de fatores de prognóstico altamente adverso, como a *del 17p*.

Trata-se do **Ibrutinib**, um inibidor de tirosina-quinase específico de linfócitos B, ministrado por via oral (420 mg/dia). Este fármaco inibe a *tirosina-quinase de Bruton*, uma enzima citoplasmática que exerce importante papel nos processos de sinalização intracelular exclusivos dos linfócitos B... Quando utilizado de forma isolada nesses doentes, o ibrutinib produz respostas hematológicas em até 75% dos casos, sendo que nos portadores da *del 17p* (historicamente um subgrupo de péssimo prognóstico, com sobrevida de poucos meses e refratariedade habitual a todas as formas de tratamento) a sobrevida média é prolongada para mais de dois anos, uma verdadeira “revolução” na abordagem desses pacientes... Um dos maiores efeitos colaterais do ibrutinib é o agravamento transitório da linfocitose durante o início do tratamento, o que é explicado por uma “mobilização” dos linfócitos neoplásicos presentes no interior dos linfonodos para a circulação periférica... Outra opção para o tratamento da LLC recidivada é o **idelalisib** (inibidor de uma enzima intracelular chamada PI3-delta-quinase).

ANEMIA HEMOLÍTICA E/OU TROMBOCITOPENIA AUTOIMUNE

Estas complicações, quando secundárias à LLC, devem ser abordadas do mesmo modo que suas formas “primárias”, isto é, a base do tratamento consiste na *corticoterapia em dose imunossupressora* (ex.: prednisona 1-1,5 mg/kg/dia), podendo-se considerar rituximab ou mesmo esplenectomia em casos refratários. Se o paciente abrir o quadro após receber fludarabina (ex.: esquema FCR) é importante que este quimioterápico não seja mais utilizado, pois comprovadamente pode desencadear AHAI e/ou PTI.

TRANSPLANTE

O transplante alogênico tem sido estudado devido ao potencial curativo em pacientes mais

jovens (< 50 anos) e com doença de alto risco (ex.: *del 17p*). Embora sejam descritas taxas de cura de **40-50%**, a mortalidade relacionada ao transplante é alta (25-50%). Na tentativa de obter maior efeito *enxerto versus leucemia*, as pesquisas têm focado no chamado “transplante alogênico não mieloablativo”. A possibilidade de transplante autólogo é bastante limitada devido à persistência de infiltração da medula óssea (que contamina o produto da coleta de células tronco) e à mielossupressão secundária às terapias prévias, além de nenhum estudo ter demonstrado benefício de sobrevida com esta modalidade de transplante...

TERAPIAS ADJUVANTES

Além do tratamento da AHAI ou PTI “refratárias”, a **esplenectomia** também pode ser indicada em caso de citopenias significativas associadas a uma grande esplenomegalia. A **radioterapia** local é indicada para reduzir grandes massas linfonodais. A **leucoferese** é raramente realizada em casos de síndrome de leucostase, que na LLC tendem a ocorrer somente com linfocitoses acima de 500.000/mm³. A reposição de **imunoglobulina humana endovenosa** (300-400 mg/kg a cada 3-4 semanas) está indicada no caso de infecções graves de repetição na vigência de *hipogamaglobulinemia*, embora seja um tratamento extremamente caro...

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS (“HAIRY CELL LEUKEMIA”)

Também chamada de tricoleucemia, é um tipo incomum de leucemia crônica (< 1-2% dos casos), porém a realização deste diagnóstico é crucial, devido ao prognóstico geralmente favorável e à ótima resposta terapêutica. A doença acomete adultos, com média de idade em torno de 50 anos, e tem uma forte predominância no sexo masculino (5:1). O clone neoplásico é derivado do linfócito B. Ele infiltra a medula óssea e produz fatores ativadores de fibrose, justificando o encontro frequente de mielofibrose na biópsia. Essa célula possui um citoplasma que apresenta projeções em forma de pelo – daí o seu consagrado nome (**FIGURA 4**).

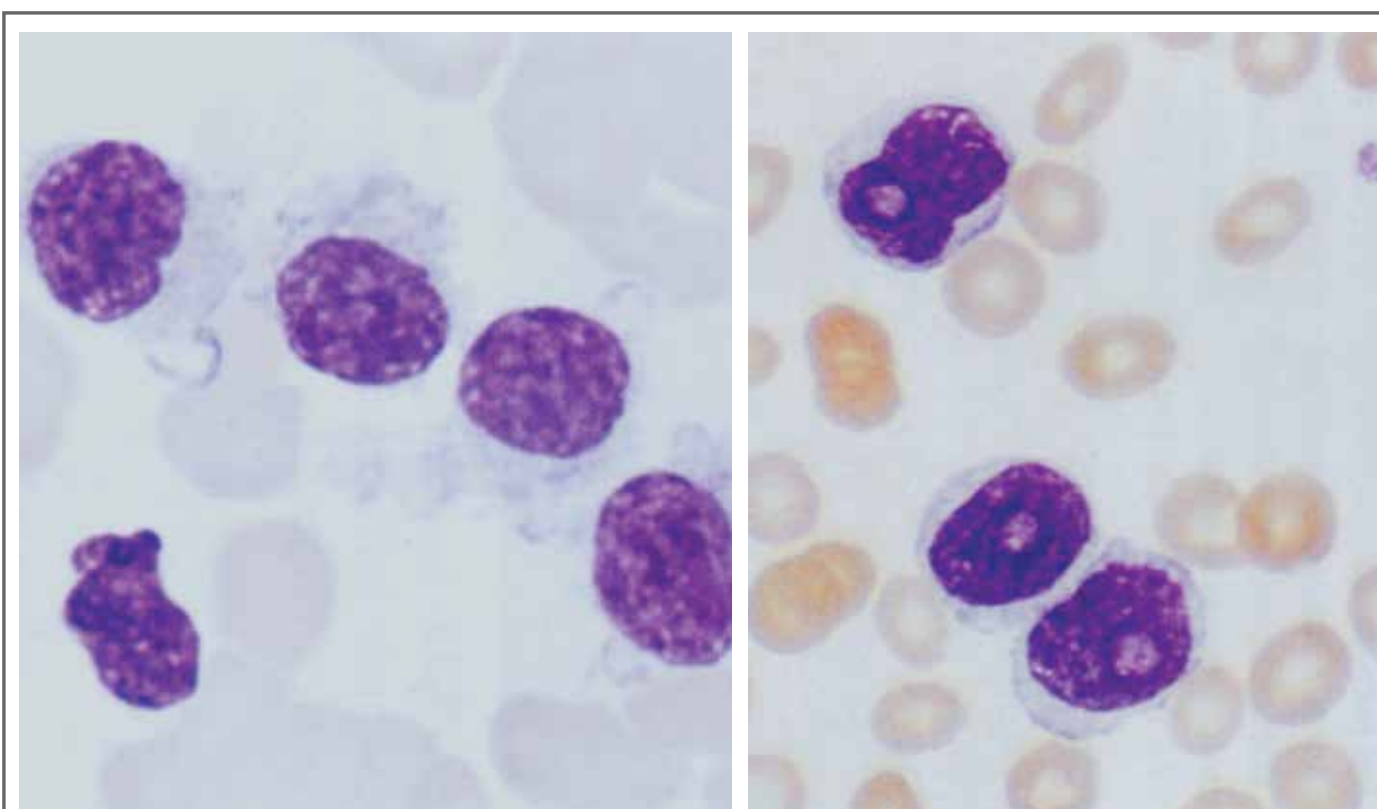


Fig. 4: À esquerda: células pilosas da tricoleucemia (sangue periférico). À direita: prolinfócitos no sangue periférico na leucemia prolinfocítica crônica.

Curiosamente, apesar de ser uma neoplasia de linfócito, o quadro clínico lembra muito o das síndromes mieloproliferativas, sendo comum uma esplenomegalia de grande monta e rara à adenomegalia. O hemograma geralmente revela **pancitopenia** (neutropenia + anemia + plaquetopenia), incluindo a **monocitopenia** (monócitos $< 100/\text{mm}^3$), um marco da doença! O motivo é uma combinação de ocupação medular pelas células leucêmicas, secreção de fatores inibidores da hematopoiese, mielofibrose e hiperesplenismo. Em geral, se observa leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) com linfocitose relativa ($> 30\%$), constituída pelas células B pilosas, embora uma linfocitose absoluta superior a $10.000/\text{mm}^3$ seja observada em 20% dos pacientes. São marcos da tricoleucemia:

Pancitopenia + Esplenomegalia de Grande Monta
Linfocitose Relativa + Monocitopenia
+ Aspirado SECO

Além das infecções bacterianas potencialmente fatais (sepse, pneumonia) que ocorrem pela neutropenia, o paciente ainda tem predisposição à tuberculose, micobacterioses atípicas e doenças fúngicas, por conta da monocitopenia.

A apresentação clínica é variável, geralmente relacionada às infecções de repetição (neutropenia/monocitopenia), cansaço (anemia), sangramentos (plaquetopenia), dor abdominal e saciedade precoce (esplenomegalia). As citopenias podem ser apenas um achado incidental em pacientes assintomáticos.

Embora as “células pilosas” sejam visualizadas no sangue periférico na maioria dos pacientes, a confirmação diagnóstica exige a **biópsia da medula óssea** (o aspirado quase sempre é “seco”, devido à mielofibrose avançada). Na medula encontramos as células neoplásicas cercadas por reticulina (mielofibrose). Os linfócitos desta neoplasia são maiores que os linfócitos normais e possuem citoplasma proeminente, com projeções (“pelos”), algumas vezes visíveis apenas na microscopia eletrônica...

A citoquímica sugere o diagnóstico ao mostrar forte reação com a fosfatase ácida, resistente ao efeito inibitório do tartarato (TRAP: *Tartrate Resistent Acid Phosphatase*). Esse padrão não costuma estar presente em outras desordens linfoproliferativas... A imunofenotipagem também contribui para o diagnóstico: as células neoplásicas mostram os marcadores monoclonais de células-B (CD19, CD20, CD22), além do CD103, CD11C e CD25. Algumas vezes o marcador “anexina A1” também pode ser identificado, compondo o painel imunofenotípico que ajuda a corroborar o diagnóstico.

O diagnóstico diferencial pode ser feito com: mielofibrose, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicas, linfoma da zona marginal esplênico com linfócitos vilosos, entre outros.

SAIBA MAIS...

A mutação **BRAF V600E**, específica da tricoleucemia, pode ser identificada na análise genética das células pilosas obtidas a partir do sangue periférico. O gene BRAF codifica uma proteína de sinalização intracelular linfocitária... Seu papel na confirmação diagnóstica da doença está sendo estudado, e o produto de sua transcrição gênica representa um alvo terapêutico.

T RATAMENTO

A droga de escolha é um análogo de nucleosídeo chamado **Cladribina** (2-clorodesoxiadenosina ou 2-CdA), feito na dose de 0,1 mg/kg/dia, IV, por sete dias – um esquema de baixa toxicidade! Observa-se resposta parcial em cerca de 95% dos pacientes, e mais de 80% entram em remissão completa. A eficácia desse simples tratamento é duradoura, com poucos pacientes recidivando após os primeiros anos (todavia, após dez anos, cerca de 50% recidivam, isto é, a cura ainda está longe)... A **Pentostatina** (ou 2-deoxicoformicina) também pode ser usada, mas fica como segunda escolha ou como “resgate” dos casos recidivados após o 2-CdA... O **Rituximab** é empregado nas recidivas, de forma isolada ou associado à pentostatina. Os raros pacientes verdadeiramente refratários agora podem ser tratados com uma droga nova bastante eficaz: **vemurafenib** (um inibidor do produto da mutação BRAF).

OUTRAS LEUCEMIAS CRÔNICAS

A **Leucemia Prolinfocítica Crônica** é um tipo raro de leucemia, manifestando-se com intensa linfocitose ($> 100.000/\text{mm}^3$), esplenomegalia de grande monta e citopenias. Os prolinfócitos são células maiores e possuem um único nucléolo – **FIGURA 4**, bem proeminente. A doença costuma ter uma sobrevida média de três anos e uma resposta precária à terapia.

Os **linfomas B** que leucemizam com certa frequência são o linfoma folicular, o linfoma esplênico com células vilosas e o linfoma de células do manto (ver capítulo de linfomas não Hodgkin).

As leucemias crônicas de células-T são bem mais raras que as leucemias crônicas de células-B. A mais comum é a **síndrome de Sezary** (leucemização da micose fungoide, um linfoma T cutâneo indolente), seguida pela **leucemia de grandes linfócitos granulares**, caracterizada por pancitopenia (com predomínio da neutropenia), hepatoesplenomegalia, e associação importante com a **artrite reumatoide** e com outras desordens hematológicas. O curso é indolente e o tratamento deve ser feito com metotrexate, ciclosporina ou ciclofosfamida... A leucemia de células T associada ao HTLV-1 tem um curso mais agudo ou subagudo e um prognóstico muito reservado, sendo descrita no capítulo de linfomas não Hodgkin.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016.
5. Soverini S et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1208–15.
6. Dreger P et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL 3XX trial. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):2438–47.
7. Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Oct;9(5):365–70.
8. Hallek M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Center Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
9. Cawley JC et al. The biology of hairy-cell leukaemia. *Curr Opin Hematol*. 2010 Jul;17(4):341–9.
10. Ravandi F. Chemo-immunotherapy for hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011 Jun;52(Suppl 2):72–4.
11. Tiacci E et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2305–15.
12. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
13. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
14. Greer, JP.; Foerrster, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
15. Geary, CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 110:2.
16. Moloney, WC. Radiogenic leukemia revisited. *Blood* 1987; 70:905.
17. Savage, DG, Szydlo, RM, Goldman, JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96:111.
18. Melo, JV, Myint, H, Galton, DA, Goldman, JM. P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: The missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? [see comments]. *Leukemia* 1994; 8:208.
19. Ravandi, F, Cortes, J, Albitar, M, et al. Chronic myelogenous leukaemia with p185BCR/ABL expression: Characteristics and clinical significance. *Br J Haematol* 1999; 107:581.
20. Savage, DG, Szydlo, RM, Chase, A, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *Br J Haematol* 1997; 99:30.
21. Sokal, JE, Cox, EB, Baccarani, M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789.
22. Bonifazi, F, De Vivo, A, Rosti, G, et al. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon [In Process Citation]. *Br J Haematol* 2000; 111:587.
23. Kvasnicka, HM, Thiele, J, Schmitt-Graeff, A, et al. Prognostic impact of bone marrow erythropoietic precursor cells and myelofibrosis at diagnosis of Ph1+ chronic myelogenous leukaemia - a multicentre study on 495 patients. *Br J Haematol* 2001; 112:727.
24. Kvasnicka, HM, Thiele, J, Schmitt-Graeff, A, et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase ph(1+) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:2994.
25. Sinclair, PB, Nacheva, EP, Leversha, M, et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95:738.
26. Savage, DG, Szydlo, RM, Goldman, JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96:111.
27. Kurzrock, R, Kantarjian, HM, Shtalrid, M, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia without breakpoint cluster region rearrangement: A chronic myeloid leukemia with a distinct clinical course. *Blood* 1990; 75:445.
28. Kurzrock, R, Bueso-Ramos, CE, Kantarjian, H, et al. Bcr rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol* 2001; 19:2915.
29. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
30. Arico, M, Biondi, A, Pui, CH. Juvenile myelomonocytic leukemia [see comments]. *Blood* 1997; 90:479.
31. Emanuel, PD, Bates, LJ, Castleberry, RP, et al. Selective hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by juvenile chronic myeloid leukemia hematopoietic progenitors. *Blood* 1991; 77:925.
32. Niemeyer, CM, Arico, M, Basso, G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: A retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). *Blood* 1997; 89:3534.
33. Shannon, KM, O'Connell, P, Martin, GA, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 330:597.
34. Miyauchi, J, Asada, M, Sasaki, M, et al. Mutations of the N-ras gene in juvenile chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 83:2248.
35. Weiss, B, Bollag, G, Shannon, K. Hyperactive RAS as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89:14.
36. Largaespada, DA, Brannan, CI, Jenkins, NA, Copeland, NG. Nf1 deficiency causes Ras-mediated granulocyte/macrophage colony stimulating factor hypersensitivity and chronic myeloid leukaemia. *Nat Genet* 1996; 12:137.
37. Bollag, G, Clapp, DW, Shih, S, et al. Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in hematopoietic cells. *Nat Genet* 1996; 12:144.
38. Emanuel, PD, Snyder, RC, Wiley, T, et al. Inhibition of juvenile myelomonocytic leukemia cell growth in vitro by farnesyltransferase inhibitors. *Blood* 2000; 95:639.

39. Bennett, JM, Catovsky, D, Daniel, MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: Guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group [see comments]. *Br J Haematol* 1994; 87:746.
40. Golub, TR, Barker, GF, Lovett, M, Gilliland, DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77:307.
41. Peeters, P, Raynaud, SD, Cools, J, et al. Fusion of TEL, the ETS-variant gene 6 (ETV6), to the receptor-associated kinase JAK2 as a result of t(9;12) in a lymphoid and t(9;15;12) in a myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90:2535.
42. Ritchie, K, Aprikyan, A, Bowen-Pope, D, et al. The Tel-PDGFRbeta fusion gene produces a chronic myeloproliferative syndrome in transgenic mice. *Leukemia* 1999; 13:1790.
43. Tomasson, MH, Sternberg, DW, Williams, IR, et al. Fatal myeloproliferation, induced in mice by TEL/PDGFRbeta expression, depends on PDGFbetaR tyrosines 579/581. *J Clin Invest* 2000; 105:423.
44. Bain, BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996; 95:2.
45. Oliver, JW, Deol, I, Morgan, DL, Tonk, VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. Proposal for classification, literature review, and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 107:111.
46. Grimaldi, JC, Meeker, TC. The t(5;14) chromosomal translocation in a case of acute lymphocytic leukemia joins the interleukin-3 gene to the immunoglobulin heavy chain gene. *Blood* 1989; 73:2081.
47. Owen, WF, Rothenberg, ME, Petersen, J, et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989; 170:343.
48. Stoll, DB, Peterson, P, Exten, R, et al. Clinical presentation and natural history of patients with essential thrombocythemia and the Philadelphia chromosome. *Am J Hematol* 1988; 27:77.
49. Blickstein, D, Aviram, A, Luboshitz, J, et al. BCR-ABL transcripts in bone marrow aspirates of Philadelphia-negative essential thrombocytopenia patients: Clinical presentation [see comments]. *Blood* 1997; 90:2768.
50. Westbrook, CA, Hooberman, AL, Spino, C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL gene in adult acute lymphoblastic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B study (8762). *Blood* 1992; 80:2983.
51. Bloomfield, CD, Secker-Walker, LM, Goldman, AI, et al. Six-year follow-up of the clinical significance of karyotype in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40:171.
52. Martiat, P, Mecucci, C, Nizet, Y, et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. *Leukemia* 1990; 4:751.
53. Mitani, K, Sato, Y, Tojo, A, et al. Philadelphia chromosome positive B-cell type malignant lymphoma expressing an aberrant 190 kDa bcr-abl protein. *Br J Haematol* 1990; 76:221.
54. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
55. Hamblin, T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 111:1023.
56. Keating, MJ, O'Brien, S, Lerner, S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998; 92:1165.
57. Cheson, BD, Bennett, JM, Rai, KR, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia (CLL). Recommendations of the NCI-Sponsored Working Group. *Am J Hematol* 1988; 29:152.
58. Weed, RI. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1965; 26:257.
59. Moulin, B, Ronco, PM, Mougout, B, et al. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int* 1992; 42:127.
60. Inghirami, G, Goitl, DR, Sabichi, A, et al. Autoantibody-associated cross reactive idiotype-bearing human B lymphocytes: Distribution and characterization, including IgVH gene and CD 5 antigen expression. *Blood* 1991; 78:1503.
61. Chronic lymphocytic leukemia: Recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Intern Med* 1989; 110:236.
62. Fenaux P, Preudhomme, C, Lai, JL, et al. Mutations of the p53 gene in B-cell chronic lymphocytic leukemia: A report on 39 cases with cytogenetic analysis. *Leukemia* 1992; 6:246.
63. Brandt, L. Environmental factors and leukaemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985; 2:7.
64. Lipshutz, MD, Mir, R, Rai, KR, Sawitsky, A. Bone marrow biopsy and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46:1422.
65. Pangalis, GA, Boussiotis, VA, Kittas, C. B-chronic lymphocytic leukemia. Disease progression in 150 untreated stage A and B patients as predicted by bone marrow pattern. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:373.
66. Rozman, C, Montserrat, E, Rodriguez-Fernandez, JM, et al. Bone marrow histologic pattern—the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 1984; 64:642.
67. Noy, A, Verma, R, Glenn, M, et al. Clonotypic polymerase chain reaction confirms minimal residual disease in CLL nodular PR: results from a sequential treatment CLL protocol. *Blood* 2001; 97:1929.

AS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

(POLICITEMIA VERA, MIELOFIBROSE IDIOPÁTICA E TROMBOCITEMIA ESSENCIAL)

CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Iniciaremos este capítulo lembrando a classificação das neoplasias hematológicas em dois grandes grupos. Esta classificação é muito importante, pois indica a origem do clone neoplásico a partir dos diferentes precursores hematopoiéticos... Observe a **Tabela 1**.

Tab. 1 CLASSIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

1- Neoplasias Mieloides

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua
Síndromes Mielodisplásicas
Síndromes Mielodisplasia/Mieloproliferativa
Neoplasia Mieloide/Linfoide com eosinofilia
Neoplasias Mieloproliferativas

2- Neoplasias Linfoides

Neoplasia de Precursores Linfoides -
Leucemia Linfoide Aguda (LLA)
Neoplasia de Células B maduras
Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)
Linfomas Não Hodgkin
Mieloma múltiplo
Macroglobulinemia de Waldenström
Neoplasias de células T e NK
Micoses fungoide
Síndrome de Sézary
Linfoma de Hodgkin
Doença Linfoproliferativa pós-transplante

Vamos nos concentrar agora nas *Síndromes (ou Neoplasias) Mieloproliferativas*: (1) Policitemia Vera; (2) Mielofibrose Idiopática (antiga Metaplasia Mieloide Agnoscênica); e (3) Trombocitemia Essencial. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) – considerada por muitos uma síndrome mieloproliferativa – já foi estudada no capítulo “Leucemias Crônicas”. Pela classificação da OMS, outras entidades também pertencem ao grupo das síndromes mieloproliferativas: leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, mastocitose e doença mieloproliferativa crônica não especificada. Contudo, não falaremos sobre elas aqui, pois trata-se de condições extremamente raras...



ATENÇÃO

Todas as síndromes mieloproliferativas têm em comum o fato de serem neoplasias hematológicas cujo clone neoplásico se origina da *stem cell* (célula-tronco). Este clone, por efeito de mutações genéticas específicas, é capaz de se diferenciar nas células hematológicas maduras (hemácias, leucócitos e plaquetas), proliferando-se de maneira relativamente insidiosa, de tal sorte que com o passar do tempo um grande número de células maduras se acumula no sangue do paciente.

Cada uma das síndromes mieloproliferativas possui quadro clínico e laboratorial estereotipado, diferindo entre si, em essência, pelo tipo de célula predominantemente produzida. Assim, podemos dizer que a LMC é marcada pelo acúmulo de *granulócitos* (neutrófilos, bastões, metamielócitos, mielócitos, eosinófilos e basófilos); a policitemia vera tem como principal achado laboratorial a *eritrocitose* (aumento do número de hemácias); a trombocitemia essencial, por sua vez, cursa com *trombocitose* (aumento de plaquetas), geralmente superior a 1 milhão/mm³; e a mielofibrose idiopática caracteriza-se pela fibrose precoce da medula óssea, o que estimula a hematopoiese extramedular (metaplasia mioeloides) e justifica os clássicos achados de *leucoeritroblastose* e *hemácias em lágrima* (dacriócitos) no sangue periférico. A fibrose medular nesta última doença é causada pela secreção de fatores pró-fibrogênicos pelas células do clone neoplásico, o que atrai e ativa fibroblastos que produzem um acúmulo de colágeno na medula... Apesar dessas importantes diferenças, as síndromes mieloproliferativas compartilham algumas características. (**Tabela 2**).

Tab. 2 CARACTERÍSTICAS EM COMUM DAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

- 1- Esplenomegalia
- 2- Evolução indolente
- 3- Medula Hiperplásica na fase inicial
- 4- Possível evolução para Mielofibrose com Metaplasia Mieloide
- 5- Possível progressão para Leucemia Mieloide Aguda Secundária

Como vimos anteriormente, a LMC é definida pela **t(9;22)**, ou “cromossomo filadélfia”, que determina a produção de uma tirosina quinase anômala codificada pelo gene de fusão BCR/ABL. Já as outras três síndromes mieloproliferativas (PV, TE e MF) têm em comum uma alta incidência da mutação **JAK-2**. Outras mutações específicas também têm sido descritas. (**Tabela 3**).

Tab. 3

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS DAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

Leucemia Mieloide Crônica (LMC)	BCR/ABL (t(9;22) (q34;q11))
Policitemia Vera (PV)	JAK-2 (V617F, mutação no exon 12)
Trombocitemia Essencial (TE)	JAK-2, MPL, TET2
Mielofibrose (MF)	JAK-2, MPL

POLICITEMIA RUBRA VERA

Em 1892, *Vaquez*, um médico francês, descreveu um paciente com eritrocitose severa persistente, ao qual atribuiu uma suposta cardiopatia congênita cianótica. A autópsia desse paciente (que faleceu um ano após a sua descrição), contudo, mostrou um coração totalmente normal. Apenas em 1903, *Osler* reconheceu a nova entidade clínica, mais tarde denominada policitemia vera ou *policitemia rubra vera*. Trata-se de uma desordem mieloproliferativa neoplásica, de curso insidioso, que geralmente acomete indivíduos na faixa etária entre 50-80 anos, com discreto predomínio no sexo masculino. É a síndrome mieloproliferativa mais comum, seguida pela LMC, mielofibrose idiopática e trombocitemia essencial, em ordem decrescente de frequência.

PATOGÊNESE

Hoje sabemos que a policitemia vera se inicia após o surgimento de uma mutação genética específica, conhecida como “**JAK-2**”. A sigla JAK se refere à enzima *Janus-Kinase*, um segundo mensageiro na cascata de sinalização intracelular de vários receptores para fator de crescimento, como os receptores de eritropoietina e trombopoietina. Na vigência dessa mutação ocorre uma ativação constitutiva, ininterrupta, daquelas vias de sinalização intracelular, induzindo a célula progenitora a se proliferar mesmo na ausência do respectivo fator de crescimento. Em geral, a mutação é do tipo “pontual” no exon 14 do gene (“mutação V617F”), mas outros polimorfismos também podem ter o mesmo efeito (ex.: no exon 12). O fato é que a JAK-2 pode ser identificada em **mais de 95%** dos casos de PV, sendo sua demonstração, na atualidade, considerada critério diagnóstico. É importante frisar que a JAK-2 também pode ser encontrada em outras síndromes mieloproliferativas, como a trombocitemia essencial e a mielofibrose, mas numa proporção menor de casos...

Na P. vera, o clone neoplásico derivado da *stem cell* dá origem a progenitores da linhagem eritroide capazes de se proliferar mesmo na ausência de eritropoietina. A *eritropoietina* é um hormônio sintetizado e liberado pelas células tubulares proximais do rim, responsável pela regulação da produção de hemácias na medula óssea em resposta à demanda metabólica de oxigênio. Essa substância atua na medula óssea como um fator de crescimento de colônias da linhagem eritroide. O principal estímulo para a sua liberação renal é a hipoxia tecidual...

A não dependência da eritropoietina permite uma proliferação excessiva e desregulada dos progenitores e precursores eritroides. A produção de hemácias aumenta, levando à eritrocitose progressiva. Esta, por sua vez, reduz o nível sérico de eritropoietina, que se encontra no limite inferior da normalidade ou abaixo dele.

Além da expansão eritroide, a policitemia vera também pode cursar com a proliferação dos progenitores e precursores das outras linhagens de células hematológicas na medula, cursando frequentemente com aumento na contagem de granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) e trombocitose. Quando as três linhagens hematopoiéticas têm suas contagens elevadas no sangue, denominamos o quadro de *pancitose*.

ABORDAGEM AO PACIENTE COM ERITROCITOSE

Eritrocitose significa aumento do número de hemácias, concentração de hemoglobina ou hematócrito. A definição laboratorial depende do sexo. (**Tabela 4**).

Tab. 4 ERITROCITOSE		
	Homens	Mulheres
HEMATIMETRIA	> 5,7 milhões/mm ³	> 5,1 milhões/mm ³
HEMOGLOBINA	> 18 g/dl	> 16 g/dl
HEMATÓCRITO	> 49%	> 45%

A eritrocitose pode ocorrer por dois mecanismos básicos: (1) redução do volume plasmático, mantendo-se a mesma massa eritrocitária – eritrocitose relativa ou *espúria*; (2) aumento da massa eritrocitária – eritrocitose absoluta ou *verdadeira*. O termo *Policitemia* significa eritrocitose absoluta, isto é, um aumento da massa eritrocitária.

As causas de eritrocitose podem ser divididas em 4 grupos:

(1) Eritrocitose Relativa: também chamada hemoconcentração, ocorre nos quadros de desidratação aguda ou crônica, devido a perdas digestivas, cutâneas ou urinárias. Pode ser observada em afecções que levam à perda de líquido para o “terceiro espaço”, como nas síndromes de hiperpermeabilidade capilar (ex.: dengue hemorrágica). Alguns pacientes apresentam eritrocitose relativa crônica, geralmente homens de meia-idade, hipertensos e fumantes – uma condição denominada *síndrome de Gaisböck*. A patogênese é multifatorial, sendo o tabaco um dos principais fatores: o monóxido de carbono (CO) presente no cigarro liga-se de forma irreversível a algumas moléculas de hemoglobina, tornando-as incapazes de transportar oxigênio aos tecidos (carboxi-hemoglobina). A resposta renal é um aumento discreto da produção de eritropoietina que tem como consequência um leve aumento da massa eritrocitária. O aumento não ultrapassa, entretanto, o limite superior normal, porém, associado ao pequeno grau de desidratação, contribui para a eritrocitose. Os diuréticos prescritos para a hipertensão e o discreto efeito natriurético do tabaco contribuem para a desidratação...

(2) Policitemia Secundária à Hipóxia: estados hipoxêmicos crônicos estimulam a liberação renal de eritropoietina. A hipoxemia crônica ocorre nas grandes altitudes, nas patologias pulmonares (DPOC, pneumopatias intersticiais), síndromes hipoventilatórias (cifoesciose grave, distúrbios do SNC, *síndrome de Pickwick* = obesidade mórbida + apneia do sono), cardiopatias congênitas cianóticas (tetralogia de Fallot, *truncus arteriosus*, transposição de grandes vasos) e a fístula arteriovenosa pulmonar congênita. A policitemia familiar benigna geralmente é derivada das *Hemoglobinas de Alta Afinidade ao Oxigênio*. Neste caso, a hemoglobina libera menos oxigênio aos tecidos, estimulando o rim a produzir eritropoietina.

(3) Policitemia Secundária à Produção Não Fisiológica de Eritropoietina: os principais exemplos são o abuso de androgênios (anabolizantes), os tumores produtores de eritropoietina (carcinoma de células renais, hepatocarcinoma) e algumas nefropatias benignas (hidronefrose, cisto simples renal e rins policísticos).

(4) Policitemia Rubra Vera: doença mieloproliferativa neoplásica, marcada pela expansão do setor eritroide medular, independente da ação da eritropoietina. É uma forma de policitemia “primária”.

SAIBA MAIS...

Como investigar um paciente com eritrocitose?

Na prática, diante de um paciente com eritrocitose proeminente, esplenomegalia, leucocitose e trombocitose, principalmente em se tratando de um homem com > 40 anos de idade e saturação de O₂ normal, o encontro da mutação JAK-2 permite selar o diagnóstico de policitemia vera. Este diagnóstico deve ser posto em xeque, no entanto, em pacientes com eritrocitose, porém, ausência de esplenomegalia e alterações nas demais linhagens hematopoiéticas, particularmente na ausência da mutação JAK-2... Em tais casos pode ser considerada a realização de um teste para determinação da massa eritrocitária, como o teste das hemácias marcadas com ⁵¹Cr. Se a massa eritrocitária NÃO estiver aumentada, trata-se de eritrocitose relativa ou espúria (avaliar causas de hemoconcentração, como o uso de diuréticos). Na vigência de eritrocitose absoluta (verdadeira), pesquisamos a etiologia avaliando os seguintes parâmetros: (1) saturação arterial de O₂ < 92% = pensar em policitemia secundária à hipóxia crônica, solicitar exames de imagem torácica e provas de função respiratória. Em fumantes, dosar carboxi-hemoglobina no sangue; (2) saturação arterial normal = pensar em tumor produtor de eritropoietina (carcinoma de células renais, hepatocarcinoma) ou nefropatia, de-

vendo-se dosar eritropoietina e solicitar exame de imagem dos rins e fígado (ex.: USG, TC); (3) quando todos os testes citados forem negativos e houver história familiar de eritrocitose semelhante = pensar em *hemoglobina de alta afinidade ao oxigênio*. O exame de escolha, em tais casos, passa a ser a determinação da P₅₀ (pO₂ correspondente à saturação de hemoglobina de 50% – normal: 25-30 mmHg). Nestes pacientes, a P₅₀ estará baixa...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A policitemia vera geralmente é suspeitada em um paciente assintomático com eritrocitose a esclarecer. A morfologia das hemácias *não se modifica* pela doença. Hematócrito > 60% em pacientes com Sat. O₂ > 92% quase sempre significam policitemia vera! Contudo, muitos pacientes se apresentam com valores de hematócrito mais baixos (principalmente mulheres) e o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras patologias causadoras de eritrocitose (ver acima).

Os sintomas são provenientes do *aumento da viscosidade sanguínea*: cefaleia, tontura, turvação visual, parestesias. Como igualmente acontece em outras síndromes mieloproliferativas (devido à elevada taxa de metabolismo celular replicativo), queixas como fraqueza e perda ponderal, febre baixa e sudorese costumam ocorrer. A HIPERvolemia está presente e pode levar à hipertensão arterial sistêmica (70% dos pacientes têm PA sistólica > 140 mmHg). A hipervolemia, associada à hiperviscosidade sanguínea, sobrecarrega o coração, levando à congestão pulmonar e dispneia.

O prurido é um achado frequente na policitemia vera, ocorrendo em quase 50% dos casos, provavelmente devido à basofilia e consequente hiper-histaminemia. *De forma característica, o prurido é desencadeado pelo banho quente (“prurido aquagênico”)*. A resposta aos anti-histamínicos costuma ser boa.

O exame físico do paciente revela pletora facial (**FIGURA 1**) e esplenomegalia em 70% dos casos. A pletora facial (“vermelhidão”) é mais proeminente nas bochechas, nariz, lábios, orelhas e pescoço. A esplenomegalia geralmente não é de grande monta, como na LMC e na mielofibrose idiopática. Hepatomegalia está presente em 40% dos casos.

A pletora conjuntival (ingurgitamento dos vasos da conjuntiva) e a eritrocianose das extremidades (**FIGURA 2**) também são características da doença. Os vasos da retina estão dilatados e pode haver hemorragias (**FIGURA 3**). As equimoses são comuns, bem como as lesões urticariformes.

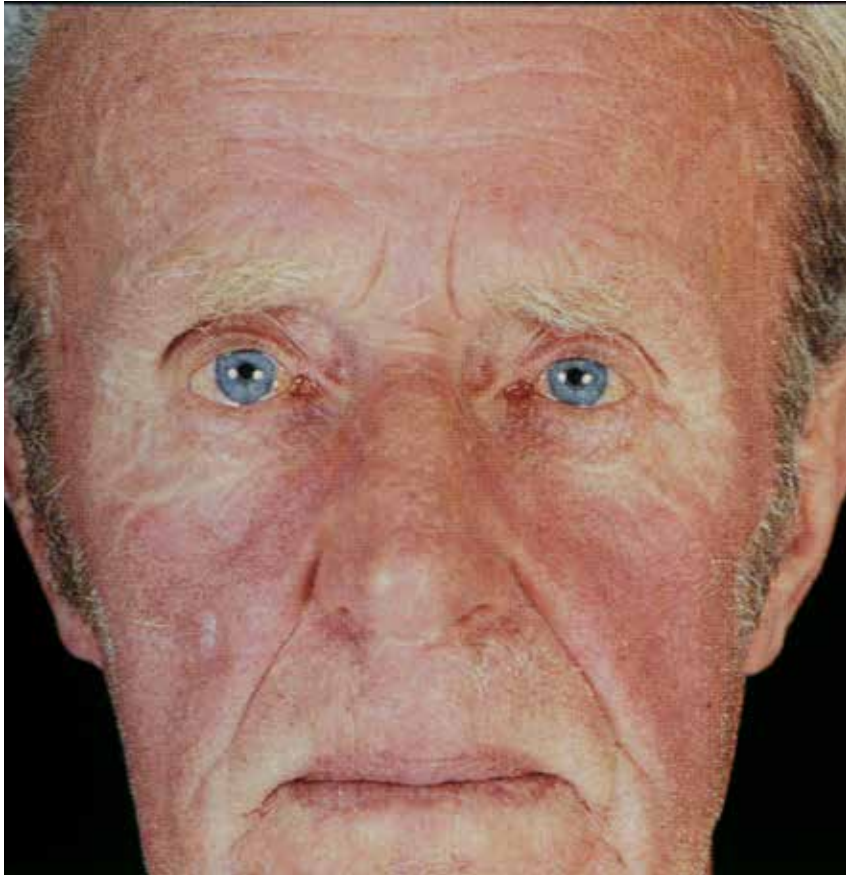


Fig. 1: Pletora facial.



Fig. 2: Eritrocianose da extremidade. A mão da esquerda é de um paciente com policitemia vera, comparada à mão da direita, de uma pessoa normal.

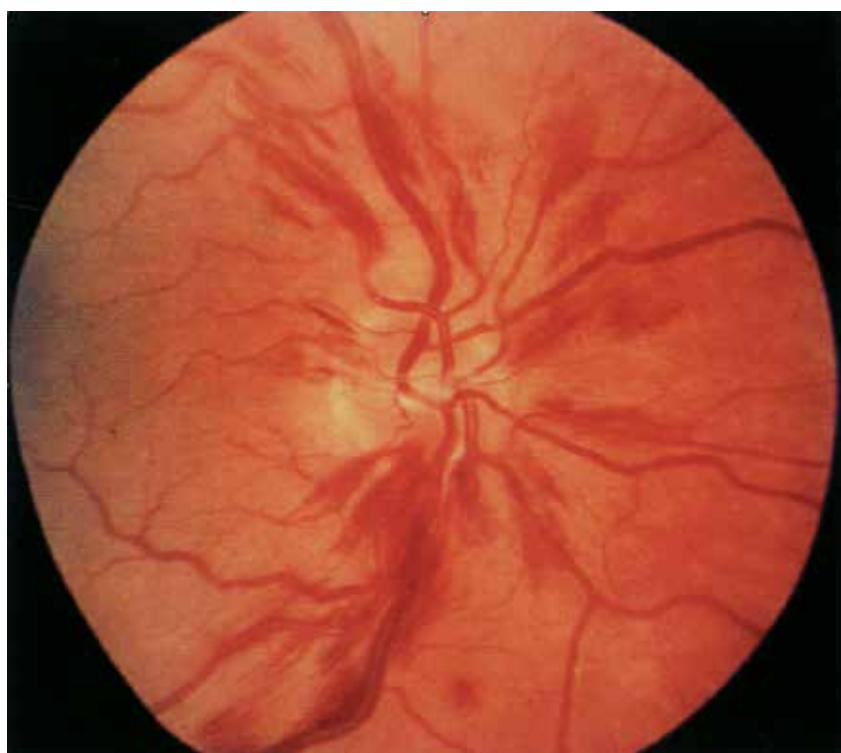


Fig. 3: Dilatação dos vasos retinianos e hemorragias.

A incidência de úlcera péptica e hemorragia digestiva está elevada na policitemia vera, por conta da basofilia e hiper-histaminemia (a histamina estimula a secreção gástrica de ácido). O sangramento gastrointestinal crônico pode levar à ferropenia. Em alguns casos, a ferropenia reduz o hematócrito, que pode ficar normal ou no limite superior da normalidade. Curiosamente, as hemácias estarão microcíticas, sendo esta combinação de achados (isto é, *hematócrito normal com hemácias intensamente microcíticas*) um indício clássico da coexistência de P. vera com ferropenia.

O laboratório do paciente pode mostrar leucocitose em 50% dos casos e trombocitose em 30%. A leucocitose pode chegar a valores acima de $50.000/\text{mm}^3$, confundindo o diagnóstico com a LMC. O aumento da fosfatase alcalina leucocitária e a presença da eritrocitose sugerem o diagnóstico da policitemia vera. A trombocitose pode chegar a valores acima de $1.000.000/\text{mm}^3$, confundindo o diagnóstico com a trombocitemia essencial. A hiperuricemia e a pseudo-hipercalcemia são achados comuns. A pseudo-hipercalcemia ocorre quando existe demora no processamento do sangue colhido para bioquímica, quando o potássio pode extravasar das plaquetas ou leucócitos, que estão em número elevado. Os níveis de vitamina B12 costumam estar acima do normal devido à hipersecreção de *transcobalamina III* (proteína que carrega a vitamina B12 no sangue) pelos granulócitos originários do clone neoplásico.

QUADRO DE CONCEITOS I

A única neoplasia hematológica que se apresenta com “Pancitose” (aumento de hemácias, leucócitos e plaquetas) é a Policitemia Vera.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Dois sistemas diferentes têm sido utilizados para a confirmação diagnóstica de policitemia vera. O sistema clássico, definido pelo PVSG (*Policitemia Vera Study Group*) no final dos anos 60, está representado na **Tabela 5** – vale dizer que dificilmente esse sistema será cobrado em provas... O sistema mais atual, proposto pela OMS (2008) – e que incorpora a descoberta da mutação JAK-2 – está descrito na **Tabela 6**. Concentre-se neste último, que é o mais utilizado na prática...

Tab. 5

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA POLICITEMIA VERA

Critérios MAIORES	Critérios MENORES
M1: Massa eritrocitária aumentada (radioisótopo) M2: Saturação arterial de $\text{O}_2 > 92\%$ M3: Esplenomegalia	m1: Leucocitose $> 12.000/\text{mm}^3$ m2: Trombocitose $> 400.000/\text{mm}^3$ m3: Fosfatase alcalina leucocitária > 100 m4: Vitamina B12 sérica $> 900 \text{ pg/ml}$
	Diagnóstico M1 + M2 + M3 M1 + M2 + 2 critérios “m”

Obs.: Na vigência de processos infecciosos a fosfatase alcalina leucocitária também pode estar aumentada, logo, tal critério perde seu valor nesta situação.

Tab. 6

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE POLICITEMIA VERA PELA OMS – 2008

Critérios Maiores

- A1. Hb > 18,5 g/dl homens
Hb > 16,5 g/dl mulheres
- A2. Presença da mutação JAK-2

Critérios Menores

- B1. Medula óssea com aumento das três linhagens hematopoiéticas (hemácias, leucócitos e plaquetas), isto é, “pancitose”
- B2. Eritropoietina sérica abaixo do valor de referência
- B3. Formação de colônia eritroide endógena *in vitro*

Diagnóstico

- A1 + A2 + qualquer B
- A1 + pelo menos 2 B

QUADRO DE CONCEITOS II

A maior dificuldade diagnóstica se dá nos pacientes que desenvolvem ferropenia (ex.: por sangramento digestivo crônico associado), pois podem não apresentar eritrocitose proeminente... A pista, nestes casos, é a coexistência de hematócrito normal ou levemente aumentado com *microcitose* significativa!!!

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

As principais complicações da policitemia vera são os EVENTOS TROMBÓTICOS. No acompanhamento do Gruppo Italiano Studio Policitemia, cerca de **95%** dos pacientes sofreram pelo menos um evento trombótico, que não raro foi a primeira manifestação da doença! A trombose pode ser arterial e/ou venosa e geralmente afeta órgãos nobres, por exemplo: AVE isquêmico, IAM, trombose entero-mesentérica, trombose das veias supra-hepáticas e TVP de membros inferiores/embolia pulmonar... Os fenômenos tromboembólicos são responsáveis por boa parte dos óbitos (30%) nos pacientes com policitemia vera! A predisposição a esses eventos (trombofilia) não é totalmente conhecida, contudo, *hoje já está claro que não há correlação entre o grau de trombocitose e o risco de trombose nessa doença!!! O principal determinante do risco de trombose na PV, na realidade, é a eritrocitose (isto é, quanto maior o hematócrito, maior o risco de trombose)...*

Curiosamente, na PV, o principal determinante do risco de trombose é a ERITROCITOSE, e não a trombocitose...

Apesar da forte associação com trombose, portadores de P. vera também têm risco aumentado de EVENTOS HEMORRÁGICOS. A explicação para este fenômeno é curiosa: *trata-se de uma forma adquirida da doença de von Willebrand que acontece quando a contagem de plaquetas fica muito aumentada...* Com um aumento expressivo da plaquetometria começa a haver sequestro (por adsorção na superfície plaquetária) e proteólise do fvWb circulante, que assim tem seus níveis reduzidos. Logo, apesar de existir um grande número de plaquetas, a hemostasia primária encontra-se prejudicada, pois a deficiência do fvWb impede uma

adequada adesão plaquetária (maiores detalhes no vol. 4 de hematologia).

Existem ainda duas complicações que, na realidade, são inerentes a todas as síndromes mieloproliferativas: (1) **mielofibrose com metaplasia mieloide**; (2) **leucemia mieloide aguda (LMA)**. A primeira ocorre em 25% dos casos, e é explicada pelo seguinte: megacariócitos derivados do clone neoplásico secretam substâncias fibrogênicas! Assim, a medula óssea vai sendo progressivamente ocupada por tecido colágeno, que toma o espaço reservado para a hematopoiese normal. Os progenitores e precursores hematopoiéticos são “expulsos” para o sangue e se assestam no baço e fígado, órgãos capazes de sediar a hematopoiese. A consequência clínica é o surgimento de hepatoesplenomegalia, ficando esses órgãos totalmente infiltrados pelo tecido hematopoiético – um fenômeno chamado *metaplasia mieloide*. O quadro clínico e laboratorial passa a ser muito semelhante ao da mielofibrose idiopática – ver adiante. Cerca de 1/3 desses pacientes acaba evoluindo com leucemia aguda (geralmente LMA). Os outros evoluem para anemia e plaquetopenia graves. Essa é a chamada fase “gasta” (*spent phase*) da policitemia vera. A leucemia aguda também pode ocorrer em pacientes sem mielofibrose prévia (15% dos casos). A leucemia aguda é a segunda causa de morte dos pacientes com policitemia vera.

A sobrevida média do paciente com policitemia vera sintomática sem tratamento é de **18 meses (1,5 ano)**, mas o tratamento, conforme veremos adiante, efetivamente prolonga a sobrevida...

T RATAMENTO

A base terapêutica da policitemia vera tem sido a **flebotomia** (“sangria”). Os pacientes devem ser submetidos inicialmente à retirada diária de 100-500 ml de sangue, com o objetivo de atingir um **hematócrito < 45% em homens e < 42% em mulheres**. Cada 500 ml de sangue retirados de um adulto mediano reduz o hematócrito em cerca de 3%... Com o hematócrito dentro do alvo a flebotomia passa a ser realizada de forma periódica de acordo com a necessidade (ex.: a cada três meses). Pacientes coronariopatas ou com história de doença cerebrovascular podem retirar um volume menor de sangue, devendo a flebotomia ser acompanhada de reposição de cristaloides.



A flebotomia comprovadamente aumenta a sobrevida do portador de P. vera, permitindo que ela ultrapasse a marca de dez anos (sem tratamento a P. vera sintomática tem sobrevida de 6-18 meses)!!!

Drogas mielossupressoras serão indicadas nas seguintes situações: (1) dificuldade na realização de flebotomias regulares (ex.: problemas com acesso venoso ou questões logísticas); (2) alto requerimento de flebotomias; (3) trombocitose acentuada ($> 1.000.000/\text{mm}^3$) e/ou história prévia de trombose; e (4) prurido intratável. A droga tradicional é a **hidroxiureia**. Sua administração oral (500 a 1.500 mg/dia) reduz o hematócrito, a leucocitose e a trombocitose. O objetivo é controlar o hematócrito e manter as plaquetas $< 500.000/\text{mm}^3$, evitando, contudo, uma queda na contagem de neutrófilos para $< 2.000/\text{mm}^3$. A **anagrelida** também é um agente mielossupressor, e pode ser associada à hidroxiureia em casos refratários, ou substituí-la se houver intolerância. Sua posologia é 1-2 mg de 12/12h por via oral. O **PEG-interferon alfa** também se mostrou efetivo, porém, devido à elevada incidência de efeitos colaterais não é considerado agente de primeira linha, EXCETO EM GESTANTES, já que hidroxiureia e anagrelida são teratogênicas.

Agentes alquilantes não são mais empregados no tratamento da P. vera, pois aumentam o risco de transformação leucemogênica (isto é, aumentam o surgimento de LMA secundária)... Deve-se evitar a reposição de ferro medicinal, pela interferência na eficácia do programa de flebotomia. Uma dieta pobre em ferro não é necessária mas, se for possível realizá-la, ela promove uma diminuição no requerimento de flebotomias.

Apesar do aumento na sobrevida, a terapia específica da policitemia vera não cura o paciente... Estudos com o transplante alogênico de células hematopoiéticas (em pacientes mais jovens) têm demonstrado potencial de cura, porém, seu papel ainda não está bem estabelecido.

O PRURIDO pode melhorar apenas com o controle da doença pela terapia descrita acima. É recomendável evitar banhos quentes... Alguns pacientes se mostram refratários, e nestes casos devemos lançar mão de anti-histamínicos como a *difenidramina*, podendo associar antidepressivos como a *doxepina* ou mesmo a PUVA (psoralenos + exposição ao ultravioleta A) e o PEG-interferon-alfa.

A aspirina em baixas doses (50-100 mg/dia) é tradicionalmente feita para todos os pacientes sem contraindicações, com o intuito de prevenir trombose, ainda que alguns autores questionem a verdadeira eficácia dessa droga, haja vista que hoje já está claro que o fator mais importante para a trombofilia associada à PV é o aumento do hematócrito, e não das plaquetas. Cumpre ressaltar, no entanto, que a aspirina em baixas doses continua sendo o tratamen-

to de escolha da eritromelalgia... Os *anticoagulantes* (ex.: warfarin) são indicados apenas quando o paciente desenvolve trombose. É digno de nota que se o hematócrito estiver muito aumentado a monitorização do INR fica prejudicada! A quantidade de reagente presente no tubo de coagulograma (o tubo de “tampa azul”) torna-se desproporcionalmente alta em relação à quantidade de plasma presente na amostra coletada (dando um valor falsamente mais elevado do que o real)...

O **alopurinol** (300 mg/dia) é recomendado na vigência de hiperuricemia, principalmente no paciente com história de *nefrolitíase* e/ou *gota*.

SAIBA MAIS...

Inibidores do JAK-2

O *ruxolitinib* (Jakavi®) é um inibidor da proteína “doente” produzida pela mutação JAK-2. Recente estudo clínico publicado em 2015 mostrou eficácia significativa – em comparação com o tratamento convencional – no que tange ao controle do hematócrito, diminuição da esplenomegalia, dos sintomas constitucionais e do risco de trombose. A principal complicação foi um aumento na incidência de *herpes-zoster*, quadro observado em 6% dos pacientes. Até o momento, no entanto, não se recomenda a substituição da estratégia de flebotomias regulares pelo uso de inibidores do JAK-2, mas talvez isso venha a se tornar realidade no futuro...

MIELOFIBROSE IDIOPÁTICA

A mielofibrose idiopática, classicamente conhecida como *metaplasia mieloide agnogênica*, foi descrita pela primeira vez em 1879, sendo reconhecida como uma síndrome mieloproliferativa somente em 1951. A doença é caracterizada pela mielofibrose precoce e hematopoiese extramedular (metaplasia mieloide).

É a terceira desordem mieloproliferativa em frequência (após PV e LMC), acometendo adultos velhos ou idosos (pico de incidência aos 60 anos), sem preferência por sexo. A *esplenomegalia maciça* é uma de suas alterações mais marcantes.

PATOGÊNESE

O clone neoplásico derivado da *stem cell* dá origem a megacariócitos e monócitos que secretam citocinas que atraem e estimulam fibroblastos, os quais sintetizam colágeno (fibrose). Entre as citocinas implicadas no processo fibrogênico destaca-se o **PDGF** (fator de crescimento derivado de plaquetas). Numa fase inicial existe hiperplasia medular (como em qualquer síndrome “mieloproliferativa”), porém, em questão de pouco tempo sobrevém um processo de mielofibrose progressiva, na medida em

que o colágeno sintetizado se acumula... Ora, as células progenitoras hematopoiéticas – assim como o próprio clone neoplásico – precisam continuar se proliferando e se diferenciando. Essas células são então “expulsas” do microambiente da medula óssea, sendo lançadas na circulação (onde suas contagens atingem valores 10-20 vezes acima do normal). O destino dessas células “degredadas” será colonizar o baço e o fígado, órgãos com potencial de sustentar a hematopoiese (já que na vida fetal era basicamente neles que a hematopoiese acontecia). A consequência é que o parênquima desses órgãos (principalmente o baço) torna-se infiltrado por tecido hematopoiético, um fenômeno denominado *metaplasia mieloide*. É importante ressaltar, todavia, que a metaplasia mieloide também pode ocorrer em outras patologias associadas à fibrose medular, e não apenas na mielofibrose idiopática (ex.: fase avançada das outras síndromes mieloproliferativas, mieloma múltiplo, *anemia mielofítica* por carcinoma metastático, infecções). O estudo histopatológico da medula óssea (biópsia) esclarece o diagnóstico diferencial – ver adiante.

Duas mutações capazes de estimular a proliferação celular podem ser encontradas em pacientes com mielofibrose idiopática: a mutação **JAK-2**, presente em cerca de 50% dos casos, e uma mutação envolvendo o gene do receptor de trombopoietina (**MPL**), presente em cerca de 5%. Esta última aparece mais na mielofibrose idiopática e na trombocitemia essencial, e menos na policitemia vera.

O crescimento do baço resulta em esplenomegalia de grande monta, que tem como consequências mais importantes o hiperesplenismo (contribuindo para a anemia e plaquetopenia) e a ocupação do espaço intra-abdominal, justificando queixas como saciedade precoce, sensação de “plenitude” e dor em hipocôndrio esquerdo (esta última geralmente decorrente de infartos esplênicos segmentares num baço absurdamente aumentado). A infiltração do parênquima hepático pode causar hipertensão porta, com todos os seus comemorativos (ex.: varizes esofagogástricas, circulação colateral no abdome, ascite). O hiperfluxo pela veia esplênica (decorrente da própria esplenomegalia) também contribui para a hipertensão porta. Casos muito avançados também podem evoluir com falência hepática (a infiltração maciça do parênquima pela metaplasia mieloide oblitera os sinusoides hepáticos)...

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Cerca de 25% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico. A maioria apresenta sintomas, tais como fadiga, astenia, perda ponderal, sudorese noturna e desconforto abdominal localizado no hipocôndrio esquerdo. O achado mais frequente no exame físico é a **esplenomegalia de grande monta**, que ocorre em quase todos os casos. Hepatomegalia está presente em metade dos pacientes. Tanto a esplenomegalia quanto a hepatomegalia, como vimos, são provenientes da metaplasia mieloide.

Outros achados menos frequentes são: petéquias, equimoses, adenopatia e a síndrome de hipertensão portal (presente em 5% dos casos na apresentação). Nesta última, o paciente cursa com ascite, varizes esofagogástricas, sangramento digestivo e até encefalopatia hepática, confundindo o diagnóstico com uma doença hepática primária. Em casos avançados, a hematopoiese extramedular também pode acontecer no *espaço epidural da coluna vertebral*, causando uma compressão extrínseca da medula espinhal que resulta numa síndrome de mielite transversa (paraplegia, nível sensitivo, distúrbios esfinterianos). Dor óssea (principalmente nas porções proximais dos membros inferiores) é outra queixa frequente nas fases mais tardias da doença.

O sangue periférico é variável no que diz respeito à contagem celular. A anemia está presente na maioria dos casos desde o início do quadro, porém, em estágios mais precoces são comuns leucocitose e trombocitose (em 50% dos pacientes). Por outro lado, em 25% observa-se leucopenia com neutropenia... O fato é que, com o progredir da doença, a plaquetopenia passa a ser a regra, por efeito do hiperesplenismo associado à esplenomegalia maciça (isto é, sequestro de plaquetas num baço muito hipertrofiado).

Na realidade, o que mais chama atenção (sendo extremamente útil para orientar o diagnóstico) é o esfregaço de sangue periférico, que apresenta uma **TRIÁDE** peculiar: (1) *leucoeritroblastose* (**FIGURA 4**); (2) poiquilocitose com predomínio de *Hemácias em Lágrima*, ou *Dacriócitos* (**FIGURA 5**); e (3) plaquetas gigantes degranuladas (“fragmentos de megacariócitos”). Essa tríade compõe o painel clássico da hematoscopia na mielofibrose idiopática.

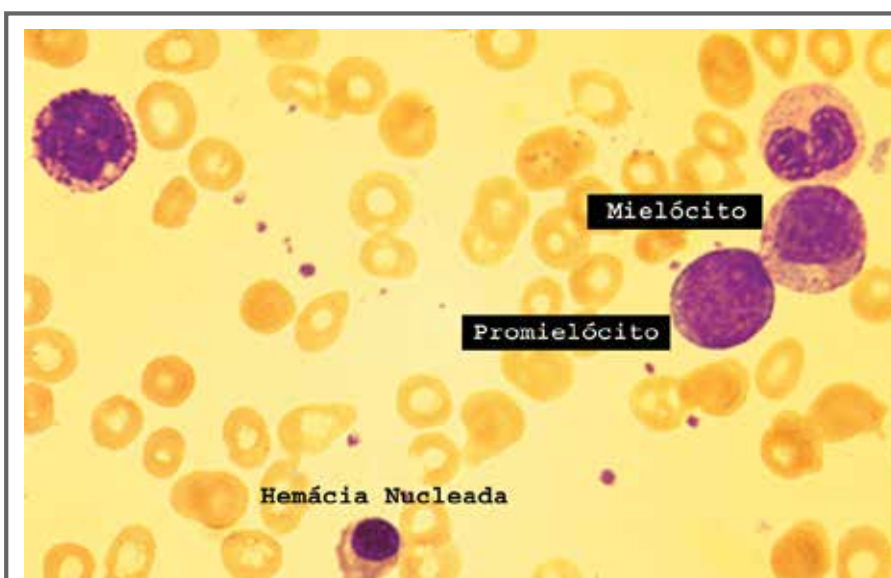


Fig. 4: Leucoeritroblastose. Presença de formas muito jovens de hemácias e leucócitos (ex.: hemácias nucleadas, ou eritroblastos; mielócitos, promielócitos).

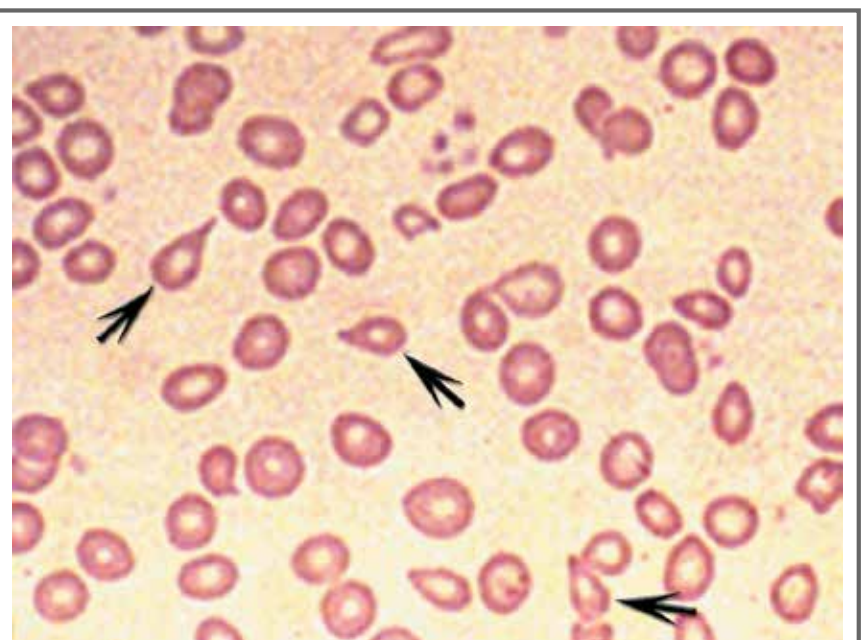


Fig. 5: Hemácias em lágrima (dacriócitos).

Leucoeritroblastose: é a presença no sangue periférico de células jovens da linhagem granulocítica: bastões, metamielócitos, mielócitos, promielócitos (às vezes até mieloblastos), representando um grande “desvio à esquerda”, e hemácias nucleadas (eritroblastos). A leucoeritroblastose indica que alguma patologia está “ocupando” a medula óssea. As células hematopoiéticas jovens são “expulsas” da medula para a corrente sanguínea. A leucoeritroblastose ocorre na mielofibrose idiopática, mas também nas *anemias mielofíticas*.

Hemácias em Lágrima: a presença de múltiplas hemácias em lágrima no sangue periférico significa hematopoiese extramedular (metaplasia mieloide). A explicação é que as hemácias produzidas no fígado e no baço sofrem um tipo peculiar de lesão na membrana plasmática antes de serem liberadas para o sangue.

Outros achados laboratoriais comuns são: hiperuricemia, aumento da fosfatase alcalina leucocitária e da fosfatase alcalina sérica (devido à lesão óssea), aumento da LDH, dos níveis de vitamina B12 e hipoalbuminemia.

Alguns pacientes podem apresentar ainda um quadro de anemia hemolítica autoimune. A hemólise também pode ocorrer como consequência ao hiperesplenismo ou à hemoglobinúria paroxística noturna, doença potencialmente associada à mielofibrose idiopática.

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Para confirmar o diagnóstico de mielofibrose idiopática é preciso demonstrar duas coisas: (1) a existência de fibrose da medula óssea; (2) a ausência de outras doenças (a mielofibrose idiopática é um **DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO**). Assim, é sempre necessário realizar uma **biópsia de medula óssea!!!** O aspirado de medula óssea é tipicamente seco (*dry tap*), isto é, quando puxamos o êmbolo simplesmente não vem material na seringa (devido ao excesso de tecido fibrótico)... Nas fases iniciais da doença é comum encontrarmos apenas fibras de reticulina, que podem delimitar ilhas de hiperplasia medular (com aumento predominante do número de megacariócitos). Nas fases mais avançadas, por outro lado, a medula se torna francamente hipocelular, ficando repleta de depósitos de colágeno denso... As fibras de reticulina são claramente evidenciadas na coloração pela prata (**FIGURA 6**).

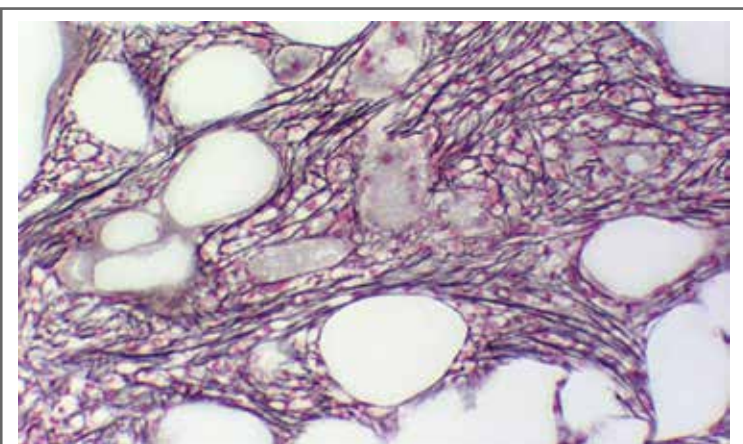


Fig. 6: Biópsia de medula óssea na mielofibrose idiopática. As linhas pretas representam as fibras de reticulina coradas pela prata.

CAUSAS DE ESPLENOMEGALIA MACIÇA

O termo “esplenomegalia maciça” significa o seguinte: *o baço está palpável na fossa ilíaca esquerda, ou então ultrapassou a linha média do abdome*. Reconhecer a esplenomegalia maciça é extremamente importante, pois o rol de etiologias possíveis é restrito... Aproveite para memorizar agora suas principais causas. (**Tabela 7**).

Tab. 7

CAUSAS DE ESPLENOMEGALIA MACIÇA

Hematológicas

- Leucemia Mieloide Crônica (LMC)
- Mielofibrose Idiopática
- Fase avançada da P. Vera ou da T. Essencial
- Linfoma Esplênico
- Tricoleucemia
- Raros casos de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)
- Raros casos de Mieloma Múltiplo
- Raros casos de Macroglobulinemia de Waldenström

Infeciosas

- Calazar
- Malária (forma crônica)
- Esquistossomose
- hepatoesplênica

Outras

- Doença de Gaucher
- Síndrome de Felty

T RATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não há tratamento específico para a mielofibrose idiopática e, nas fases iniciais oligo ou assintomáticas, nenhuma intervenção é indicada. Quando a anemia ou a trombocitopenia se exacerbam, tem se recomendado a associação de **corticoide (prednisona) com talidomida em baixas doses**. De acordo com a necessidade, na medida em que a doença progredir, o paciente deverá receber **suporte transfusional**. Outras terapias (ex.: reposição de eritropoietina recombinante, androgênios como o *danazol*) não possuem eficácia confirmada e podem piorar a esplenomegalia (por estimularem a hematopoiese extramedular)...

Não se faz esplenectomia de rotina no tratamento da mielofibrose idiopática, pois a chance de complicações pós-operatórias é muito alta! Cerca de 30% desses pacientes evolui com infecções, sangramentos e, principalmente, **trombose de veias intra-abdominais**. Curiosamente – por motivos desconhecidos – a realização de esplenectomia também aumenta o risco de **transformação leucêmica!!!**

Áreas de hematopoiese extramedular “sintomática”, como na compressão epidural da medula espinhal, por exemplo, podem ser controladas com **radioterapia externa**. A dor óssea também pode responder a este tratamento... Os sinais e sintomas decorrentes de hipertensão porta podem

ser aliviados com o emprego do **TIPS** (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*).

Os **INIBIDORES DO JAK-2**, como o **ruxolitinib** (Jakafi®), estão sendo utilizados na doença avançada. Este medicamento provoca uma discreta piora inicial nas citopenias do paciente (que posteriormente estabilizam), mas reduz o tamanho do baço e aumenta a sobrevida. Por fim, a única chance de CURA da mielofibrose idiopática é o **transplante alogênico de células hematopoiéticas**, porém, poucos pacientes com mielofibrose idiopática preenchem os pré-requisitos para a realização desse procedimento (o principal é uma idade ≤ 55 anos, logo, o transplante tem sido reservado para pacientes mais jovens).

A sobrevida média atual é de **cinco anos**. Na vigência de mielofibrose terminal, o paciente costuma morrer por causa de hemorragias graves (plaquetopenia extrema), infecções (leucopenia), falência hepática (metaplasia mieloide intensa no parênquima hepático, com bloqueio dos sinusoides) ou leucemização (evolução para *LMA secundária* – uma condição tipicamente refratária a todas as formas de tratamento).

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

A trombocitemia essencial é uma síndrome mieloproliferativa incomum, descrita inicialmente em 1934. Tipicamente acomete adultos velhos (50-60 anos), com predileção pelo sexo feminino. Uma forma infantil também é descrita. De todas as desordens mieloproliferativas, é a que acarreta melhor prognóstico. Nos casos assintomáticos e com plaquetometria $< 1.000.000/\text{mm}^3$, a sobrevida média é semelhante a da população com mesma faixa etária...

PATOGÊNESE

O clone neoplásico derivado da *stem cell* (célula-tronco) se diferencia preferencialmente em **megacariócitos**. Assim, o aumento na produção de plaquetas é o grande marco da doença! Trombocitose excessiva, especialmente quando acima de $1.000.000/\text{mm}^3$, predispõe não só aos eventos trombóticos, mas também à hemorragia (por um defeito *qualitativo* das plaquetas, por ex.: adsorção dos polímeros do fator de Von Willebrand = doença de Von Willebrand adquirida). A mutação JAK-2 é encontrada em 50% dos casos, além das mutações MPL e TET2.

CAUSAS DE TROMBOCITOSE

A trombocitemia essencial é na verdade uma causa RARA de trombocitose (3% dos casos). As etiologias mais frequentes são: (1) infecções (principal causa, respondendo por 20-30% dos casos); (2) injúrias teciduais (politrauma, IAM, cirurgia); (3) anemia ferropriva; (4) sangramen-

to agudo; (5) pós-esplenectomia; e (6) em crianças, as anemias hemolíticas.

Outras condições também podem causar trombocitose, às vezes acentuada: doença inflamatória intestinal, neoplasias... Nestas (bem como nas infecções e injúrias teciduais), o aumento de plaquetas é secundário à secreção de fatores estimuladores de colônias de megacariócitos, como a **interleucina-6 (IL-6)**, pelas células inflamatórias ou neoplásicas. É a chamada *trombocitose reativa*.

Todas as síndromes mieloproliferativas podem cursar com trombocitose, eventualmente grave. Logo, o diagnóstico de trombocitemia essencial só pode ser dado após a exclusão dessas doenças... O fato é que, na prática, por serem desordens relativamente mais frequentes, as outras síndromes mieloproliferativas são causas mais comuns de trombocitose do que a própria trombocitemia essencial!

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A maioria dos pacientes é assintomática, sendo o diagnóstico suspeitado por uma trombocitose persistentemente $> 600.000/\text{mm}^3$ (alguns autores consideram suspeitos valores $\geq 450.000/\text{mm}^3$). Quando presentes, os sinais e sintomas refletem as complicações da doença: eventos trombóticos, eventos hemorrágicos e a clássica *eritromelalgia*. Tais complicações costumam ocorrer com plaquetometrias $> 1.000.000/\text{mm}^3$.

Eventos Trombóticos: podem ser arteriais (mais comum) ou venosos. Exemplos típicos de trombose arterial na trombocitemia essencial são: AVE isquêmico, AIT (ataque isquêmico transitório), IAM, trombose mesentérica e trombose femoral. No território venoso podemos ter: trombose iliofemoral, trombose dos seios venosos cerebrais e trombose da veia mesentérica.

Eventos Hemorrágicos: múltiplas e extensas equimoses, petéquias, hemorragia digestiva e sangramento grave no pós-operatório são os principais exemplos. Os exames da função plaquetária mostram resultados variáveis. O tempo de sangramento só está alterado em uma pequena percentagem dos casos (20%).

Eventos Vasomotores: cefaleia, alterações visuais, tonteira, parestesias, acrocianose, úlceras cutâneas, eritromelalgia.

Eventos Obstétricos: aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação.

Eritromelalgia: caracteriza-se pelo súbito aparecimento de dor, calor, rubor e disestesia nas extremidades, principalmente nos membros inferiores. O episódio pode ser autolimitado, ou pode evoluir para gangrena. O mecanismo está relacionado à obstrução microvascular por agregados de plaquetas... A resposta ao AAS em baixas doses costuma ser muito boa. A eritromelalgia também pode ocorrer na policitemia vera.

A esplenomegalia e, em segundo lugar, a hepatomegalia podem estar presentes em um pequeno percentual de casos. Entre os achados laboratoriais, o mais comum é a trombocitose. Leucocitose neutrofílica pode ocorrer, *mas não se espera eritrocitose ou anemia importante nessa doença*. Alterações morfológicas nas plaquetas são frequentes: megatrombócitos, anisocitose plaquetária. Vale recordar que a trombocitemia essencial é uma causa clássica de *hipercalemia espúria* (o excesso de plaquetas metabolicamente ativas libera potássio intracelular dentro do tubo de ensaio após coleta do sangue). Para contornar este problema o tubo de ensaio deve ser imediatamente posto no gelo após a coleta. A gasometria arterial também pode mostrar uma *hipoxemia espúria*, por mecanismo semelhante (consumo do O₂ pelas plaquetas).

CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Em suma, pode ser feita em pacientes com trombocitose > 500.000/mm³, após a exclusão de trombocitose reativa e das outras síndromes mieloproliferativas. Na presença de leucocitose > 20.000/mm³, devemos pensar em LMC e pesquisar o cromossomo Filadélfia (que se for positivo indica LMC). A presença de *eritrocitose* aponta para o diagnóstico de P. vera, e a presença de *hemácias com formato anômalo* no sangue periférico (ex.: dacriócitos, hemácias nucleadas) indica o diagnóstico de mielofibrose idiopática.

A OMS também propôs critérios revisados para o diagnóstico de TE: (1) elevação sustentada das plaquetas > 450.000/mm³; (2) biópsia de MO com proliferação megacariocítica anormal (megacariócitos grandes, maduros) sem eritrocitose e neutrófilos em número aumentado; (3) ausência de critérios para policitemia vera, mielofibrose, LMC, mielodisplasia ou trombocitose reativa; e (4) presença da mutação JAK-2.

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

São considerados de “alto risco”, tanto para eventos trombóticos quanto para eventos hemorrágicos, os pacientes que possuem: (1) idade > 60 anos; (2) leucócitos > 11.000/mm³; (3) história prévia de evento trombótico. Para tais pacientes existe indicação de controle da plaquetometria, que deve ser mantida **abaixo de 500.000/mm³**. O tratamento é feito com agentes mielossuppressores, como **hidroxiureia** e **anagrelida**. Esta última deve ser associada à hidroxiureia em casos refratários, ou substituí-la em caso de intolerância. O **PEG-interferon-alfa** também pode ser usado... Na vigência de trombose aguda, a anticoagulação plena está indicada. Em caso de evento hemorrágico grave, as plaquetas podem ser prontamente reduzidas através da **plaquetaférese**. O **AAS** costuma ser prescrito de forma rotineira na ausência de contraindicações (podendo ser associado à terapia mielossupressora se esta estiver indicada). A principal contraindicação é observada nos pacientes com tendência hemorrágica. Vale lembrar que ele também é a droga de escolha para o tratamento agudo da eritromelalgia.

Cerca de 10-15% dos indivíduos evolui com *mielofibrose secundária* após um período de 15 anos. O risco de leucemização (geralmente LMA) é de aproximadamente 1-5% após 20 anos de doença. Pacientes sintomáticos têm sobrevida média de 15 anos.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Vannucchi AM et al: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 372:426, 2015.
2. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):275–84.
3. Vainchenker W et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1723–35.

Cap. 2

LINFOMAS E DISCRASIAS PLASMOCITÁRIAS



OS LINFOMAS NÃO HODGKIN

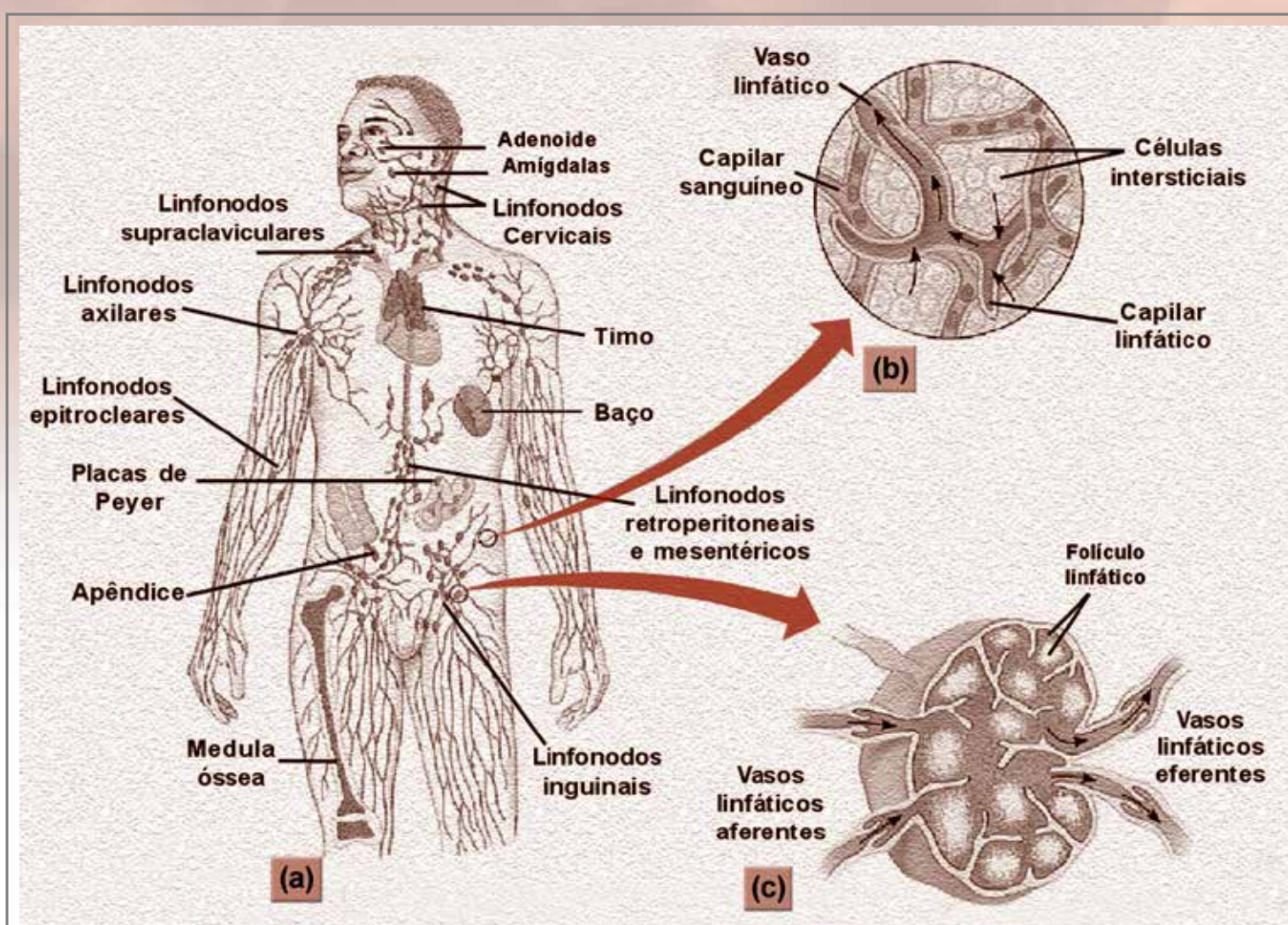


Fig. 1: O tecido linfoide: observe as principais cadeias de linfonodos do organismo (a), além das amígdalas, adenoides, timo, baço, placas de Peyer, apêndice, todos exemplos de tecido linfoide e que, portanto, podem ser a fonte de um linfoma não Hodgkin. Observe a intimidade dos vasos linfáticos (b) e de um linfonodo (c), contendo vários folículos linfáticos.

INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem um grupo de neoplasias originárias do **tecido linfoide** (ou linfático), representado principalmente pelos linfonodos (ou gânglios linfáticos). Ao contrário das leucemias linfocíticas, os linfomas “nascem” no tecido linfoide e, eventualmente, infiltram a medula óssea e outros tecidos, enquanto as leucemias linfocíticas fazem a rota inversa, isto é, se originam na medula óssea e podem acometer os linfonodos secundariamente.

O tecido linfoide é o local onde habitam as células imunológicas (linfócitos B, linfócitos T e células NK ou *natural killer*), responsáveis pela resposta imune (antígeno-específica). Embora a maior parte do tecido linfático encontre-se nos **linfonodos**, as **amígdalas**, o **timo** e o **baço** também apresentam esse tecido. A mucosa dos tratos gastrointestinal, respiratório e urinário pode eventualmente conter pequenas “ilhas” de tecido linfoide, sob a forma de nódulos ou folículos linfáticos; por se encontrar nas mucosas, esse tecido recebe a denominação **MALT** (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*). As placas de Peyer no íleo são os grandes representantes deste último, por conterem numerosos folículos agrupados. O tecido MALT pode aparecer e desaparecer, de acordo com o estímulo antigênico, como acontece, por exemplo, na mucosa gástrica: esse tecido surge apenas em estados inflamatórios crônicos, como na infecção pelo *Helicobacter pylori*. Qualquer um desses locais pode ser a origem de um linfoma...

A compreensão dos tipos histológicos dos linfomas não Hodgkin fica muito mais fácil

se entendermos a arquitetura histológica e citológica do tecido linfoide.

1- Linfonodos

Os linfonodos ou gânglios linfáticos são órgãos encapsulados, constituídos de tecido linfoide, que se dispõem espalhados pelo organismo sempre no trajeto de vasos linfáticos. O linfonodo é constituído de uma camada mais externa que chamamos de **cortical**, uma zona intermediária a que damos o nome de região **paracortical** e, finalmente, a camada **medular** (**FIGURA 2 – pág. seguinte**).

A linfa é o excesso de líquido que se acumula no interstício dos órgãos, carreando proteínas, micro-organismos e partículas antigênicas. Ao penetrar nos linfonodos satélites pelos vasos linfáticos aferentes, a linfa banha os linfócitos e outras células nodais, permitindo o contato do sistema imune com os antígenos. Seguindo no sentido córtex-paracórtex-medula, a linfa então ganha os vasos linfáticos eferentes, pelos quais sai do linfonodo, agora rica em linfócitos ou plasmócitos sensibilizados.

A camada cortical é formada por inúmeros *folículos linfáticos*, onde se encontra a maior parte dos **linfócitos B** do organismo. Os linfócitos B são produzidos pela medula óssea como “células virgens”, ou seja, que ainda não tiveram contato com o antígeno. Desde a sua formação na medula, esses linfócitos já possuem anticorpos da classe IgM em sua superfície, prontos para o primeiro contato antigênico. Desde o nascimento, são produzidos linfócitos B específicos para uma variedade ilimitada de antígenos...

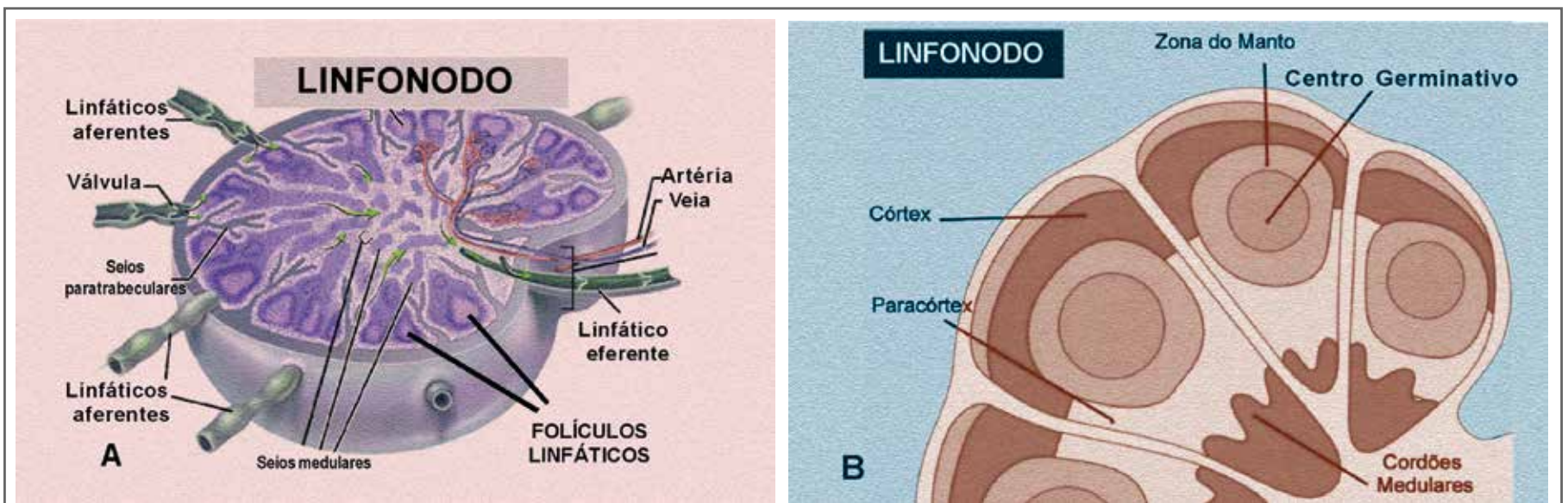


Fig. 2: Linfonodo. Observe a arquitetura normal de um linfonodo (A) e a representação esquemática dos folículos linfáticos da camada cortical (ricos em linfócitos B), da camada paracortical (rica em linfócitos T) e da medular (rica em linfócitos B e plasmócitos).

Esses linfócitos B “virgens” penetram nos linfonodos e se concentram nos folículos, denominados folículos primários. Durante a estimulação antigênica, os folículos linfáticos crescem pela proliferação e modificação dos linfócitos B, tornando-se folículos secundários. Eles adquirem um **CENTRO GERMINATIVO**, circundado pela **ZONA DO MANTO** (FIGURA 2). O contato com o antígeno ativa um grupo de linfócitos B, que então se transformam em células maiores e proliferativas, chamadas de **centroblastos** (ou grandes células não clivadas), localizadas no pólo interno (medular) do centro germinativo. Estas células dão origem aos **centrócitos** (ou pequenas células clivadas), que ocupam o pólo externo do centro germinativo. Na zona do manto, permanecem os linfócitos B “virgens” (células do manto), não participantes do atual estímulo antigênico (FIGURA 3).

imunoglobulina. Estes últimos se concentram nos cordões medulares do linfonodo e ganham a circulação para se assestar na medula óssea.

Eventualmente, em volta do “manto”, acumulam-se alguns **linfócitos B de memória**, que apresentam um pouco mais de citoplasma (células monocitoides), uma região denominada **ZONA MARGINAL** (FIGURA 3).

A **ZONA PARACORTICAL** é rica em linfócitos T e os fornece para os centros germinativos durante a resposta antigênica. A **REGIÃO MEDULAR**, rica em plasmablastos e plasmócitos (em migração) e pobre em linfócitos, é composta de cordões medulares e seios medulares que recebem a linfa proveniente da camada cortical e desaguam nos linfáticos eferentes.

2- Baço

O tecido linfoide esplênico constitui a sua “polpa branca”, formada por bainhas de linfócitos em volta das arteríolas (FIGURA 4). Existem folículos linfáticos, contendo linfócitos B, e a região parafolicular, contendo linfócitos T. Os folículos esplênicos sempre contêm uma zona marginal de células B de memória, localizada entre a zona do manto e a região parafolicular.

3- Timo

O timo é um órgão linfoide subdividido em lóbulos, cada um contendo uma camada cortical e uma camada medular. O tecido desses lóbulos é composto basicamente por linfócitos T, em várias fases de maturação, entremeados por algumas células epiteliais reticulares. Na zona medular, predominam linfoblastos, linfócitos jovens e células reticulares, enquanto que na zona cortical, há um verdadeiro aglomerado de linfócitos T maduros.

4- Anel de Waldeyer

É formado pelas adenoides, amígdala faríngea, amígdalas palatinas e linguais. São agregados de tecido linfoide subepitelial, dispostos como que num anel imaginário no entorno da garganta (acima, as adenoides, na nasofaringe; ao lado, as amígdalas palatinas; e abaixo, as amígdalas linguais, na base da língua).

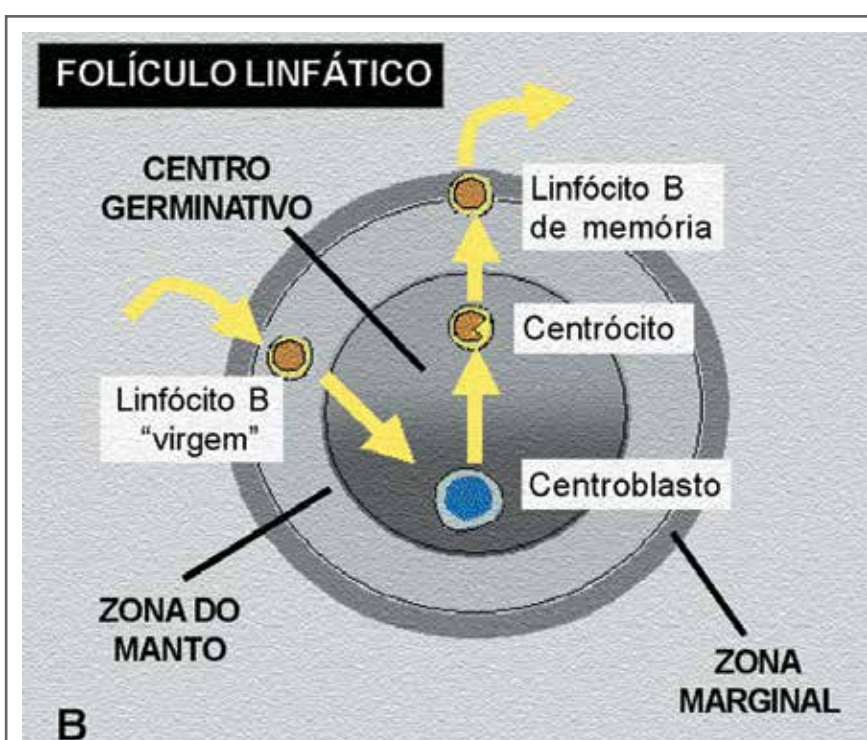


Fig. 3: Observe a estrutura de um folículo linfático secundário (pós-estímulo antigênico), contendo a zona do manto com linfócitos B “virgens” recém-chegados, o centro germinativo com centroblastos e centrócitos e a zona marginal com linfócitos B de memória.

A conversão dos centroblastos em centrócitos ocorre através do fenômeno da hipermutação somática, que pode aumentar ou não a especificidade antigênica. Após interação com as células dendríticas (apresentadoras de antígeno) e com os linfócitos TH2, os centrócitos mais específicos são selecionados para sobreviver, enquanto os demais sofrem uma morte programada (apoptose). Os que sobrevivem transformam-se em linfócitos B de memória ou em plasmablastos e plasmócitos – células secretoras de

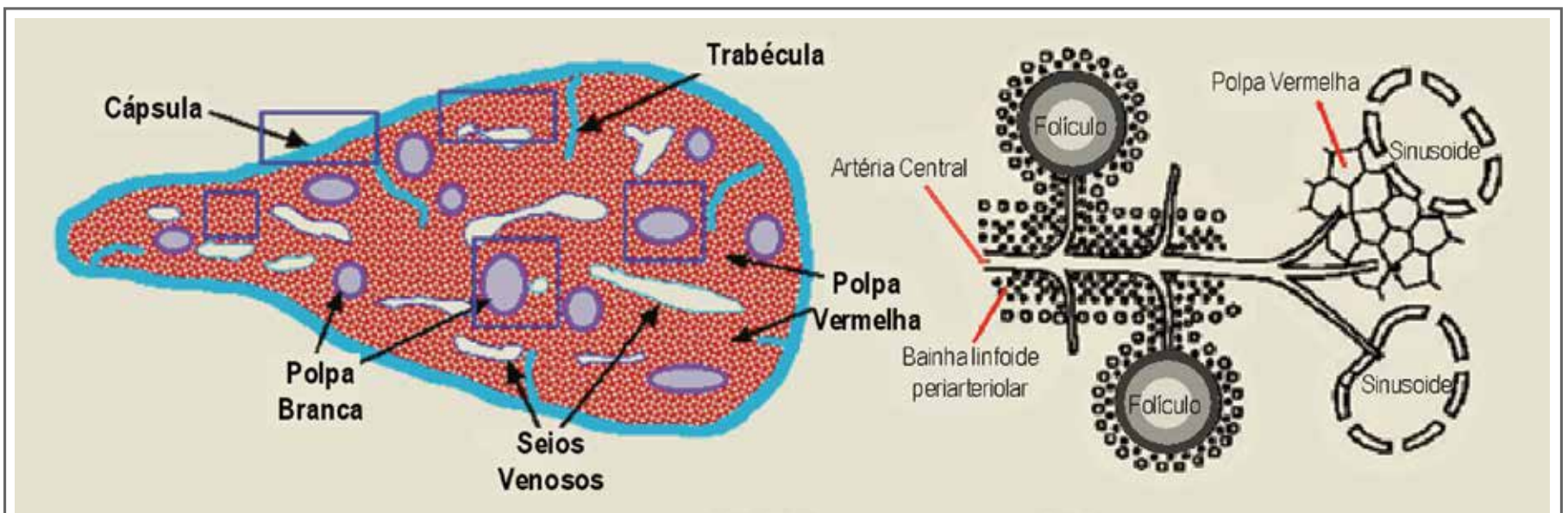


Fig. 4: Observe a estrutura do baço – a sua polpa branca é composta pelos folículos linfáticos, que contêm centro germinativo, zona do manto e zona marginal. Essas três regiões são ricas em linfócitos B. Existe também uma área marginal de linfócitos T.

5- Tecido Linfoide da Mucosa (MALT)

A mucosa de qualquer órgão pode conter pequenos focos de tecido linfoide, recebendo, como vimos, a denominação **MALT** (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*). Esse tecido geralmente é o responsável pelo primeiro contato do sistema imune com os antígenos externos, sendo rico em células apresentadoras de antígeno, linfócitos T e B de memória, incluindo células B produtoras de IgA. O MALT predomina na mucosa intestinal, onde é chamado **GALT** (*Gut Associated Lymphoid Tissue*), formado por nódulos linfáticos dispersos pela lâmina própria, por linfócitos intraepiteliais e pelas **placas de Peyer** (aglomerados de nódulos linfáticos na mucosa do íleo). Também é encontrado na mucosa brônquica (**BALT**), nasofaríngea (**NALT**), vulvovaginal (**VALT**), urinária, glandular etc.

6- Tecido Linfoide da Pele

A derme contém os chamados linfócitos T cutâneos. Essas células interagem com as células de Langerhans da epiderme (apresentadoras de antígeno).

“O Destino dos Linfócitos”

A medula óssea produz e lança na circulação linfócitos B maduros e células pré-T; estas últimas precisam chegar ao timo para se transformarem em linfócitos T maduros. A medula e o timo são considerados tecido linfoide primário, ao produzir linfócitos “virgens”, isto é, células que ainda não tiveram o contato antigênico (apesar de já nascerem com receptores específicos para um determinado antígeno). Os linfócitos “virgens” (B ou T) viajam pela corrente sanguínea e se assestam nos tecidos linfoides secundários (linfonodos, baço, anel de Waldeyer). Após o contato antigênico, eles se transformam em linfócitos B e T de memória, ganhando a corrente linfática, depois a sanguínea, habitando finalmente os tecidos linfoides terciários (MALT). Alguns linfócitos T adquirem o CLA (antígeno linfocítico cutâneo), que direciona a sua localização para a derme, criando linfócitos T cutâneos.

EPIDEMIOLOGIA

Os Linfomas Não Hodgkin (LNH) são os principais representantes das neoplasias linfoides. Os seus diversos padrões histológicos são decorrentes da existência de uma vasta gama de tipos de linfócito e seus diversos graus de diferenciação e maturação – isto é, cada tipo de LNH se origina de um tipo específico de linfócito num determinado estágio de diferenciação e maturação... No início, os LNH eram classificados apenas em função da análise histopatológica do linfonodo (classificação morfológica). A **imunofenotipagem**, no entanto, nos trouxe uma nova visão dessa neoplasia, com o reconhecimento de tipos mais específicos de linfomas de células B e T, cada um apresentando peculiaridades quanto ao comportamento clínico e resposta ao tratamento quimioterápico.

Nas últimas décadas, a incidência dos LNH vem aumentando progressivamente (3-4% ao ano), um aumento suplantado apenas pelo câncer de pulmão na mulher, pelo melanoma e pelo câncer de próstata. Dois importantes fatores contribuíram para essa tendência: a pandemia de AIDS e o avanço nas técnicas de transplantes de órgãos sólidos. Entretanto, por razões desconhecidas, os LNH vêm sendo encontrados com maior frequência em pacientes idosos que aparentemente não possuem nenhum fator de risco que justifique este dado. A melhoria das técnicas de diagnóstico pode ter contribuído para um “aumento artificial” da incidência neste subgrupo.

Considerando todos os tipos histológicos, os LNH possuem um pico de incidência entre **50-65 anos**, mas podem aparecer em qualquer faixa etária, inclusive **crianças**, quando só perdem em frequência para a LLA e para as neoplasias neurais. A frequência aumenta em progressão geométrica com a idade. Os LNH têm uma ligeira preferência pelo sexo masculino (1,7:1) e pela raça branca, predominando em países da Europa, nos EUA e na Austrália.

ETIOPATOGENIA

Os linfomas em geral servem como modelo para entendermos câncer como uma doença genéti-

ca... Agentes ambientais e anormalidades genéticas herdadas participam nas alterações irreversíveis sofridas por cromossomas, ativando proto-oncogenes ou inativando antioncogenes.

O maior exemplo da importância de fatores ambientais para o surgimento desse câncer vem da comprovada associação da infecção pelo **vírus Epstein-Barr** e alguns linfomas B, como os linfomas encontrados em pacientes com AIDS e o linfoma de Burkitt em crianças africanas (forma endêmica). Anormalidades cromossomiais que promovem deficiências imunológicas congênitas na infância também constituem um fator de risco para distúrbios linfoproliferativos.

Sabemos, no entanto, que a grande maioria dos LNHS não possui etiologia definida! De qualquer forma, o reconhecimento de algumas condições que predisõem ao aparecimento dessa doença é de fundamental importância. Vamos citar as principais.

1- AIDS

A **infecção pelo HIV** aumenta o risco de LNH em mais de 100 vezes, um fenômeno relacionado exclusivamente à imunodepressão na fase AIDS. A incidência de LNH nestes pacientes está em torno de 5%, com uma tendência de aumento anual. Os LNH relacionados à AIDS são os linfomas B de alto grau de malignidade, predominando os seguintes tipos:

- Linfoma B difuso de grandes células, tipo imunoblástico.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma primário do SNC.
- Linfoma de cavidades serosas.

Os dois primeiros são responsáveis por 70% dos casos, sendo o primeiro o mais comum. A queda dos linfócitos CD4 é o principal fator de risco. O linfoma primário do SNC é aquele associado aos menores níveis de CD4 (< 50/mm³), ao contrário do linfoma de Burkitt, que pode ocorrer numa faixa maior de CD4.

Estudos de genoma viral demonstraram que o **vírus Epstein-Barr** possui um importante papel na patogênese dos linfomas B na AIDS, especialmente o linfoma do SNC (encontrado em 100% dos casos); nas formas sistêmicas de LNH (imunoblástico e Burkitt), este vírus é encontrado em cerca de 50% dos casos. *O vírus Epstein-Barr infecta os linfócitos B, estimulando a proliferação dessas células... Em estados de imunodepressão celular (queda do CD4), esse vírus poderia se replicar descontroladamente, permitindo a proliferação desordenada dos linfócitos B e aumentando a chance da formação de um ou mais clones neoplásicos.*

O linfoma de cavidades serosas (originário da pleura, peritônio e/ou pericárdio) é uma entidade praticamente específica da AIDS, estando associado ao vírus Epstein-Barr e ao vírus herpes 8 (o vírus do sarcoma de Kaposi).

Ao contrário dos indivíduos HIV negativos, os LNH na AIDS podem ser formados por mais de um clone neoplásico.

2- Transplante de Órgãos

O **transplante de órgãos sólidos** coloca o indivíduo em risco para o desenvolvimento de LNH. O risco aumenta cerca de 30-60 vezes em relação à população normal. Isso se deve principalmente ao emprego de terapias imunossupressoras prolongadas. Os linfomas predominam nos transplantados cardíacos e de coração-pulmão, sendo mais raros após o transplante renal. O transplante de medula óssea, por exigir um esquema breve de imunossupressão (inferior a seis meses), aumenta muito pouco o risco de LNH. Tal como na AIDS, predominam os linfomas B, de alto ou médio grau de malignidade, quase sempre associados ao **vírus Epstein-Barr**. Recebem a nomenclatura de “doença linfoproliferativa pós-transplante” e podem ser de dois tipos: *monomórfico* ou *polimórfico*. Esses linfomas também podem ser policlonais.

3- Deficiências Imunes Congênitas

As principais são: ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência comum variável e síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossoma X (susceptibilidade a formas graves e fatais de mononucleose infecciosa).

4- Agentes Infecciosos Específicos

Epstein-Barr – Este vírus tem a capacidade de infectar linfócitos B e células epiteliais da orofaringe e nasofaringe. É o agente da mononucleose infecciosa, causando também hepatite, pneumonite e leucoplaquia pilosa. É implicado na gênese de diversos linfomas B, do carcinoma de nasofaringe e na síndrome hemofagocítica. Os principais linfomas B associados a este vírus são o linfoma de Burkitt (forma endêmica africana) e os linfomas relacionados à AIDS e ao transplante de órgãos. A forma endêmica do linfoma de Burkitt predomina nas regiões equatoriais do continente africano, justamente as áreas endêmicas da malária. Acredita-se que a malária crônica promova uma disfunção imune que “facilite” as alterações sofridas pelos linfócitos infectados pelo vírus.

HTLV-I – O vírus HTLV-I (vírus da leucemia de células T humanas do tipo I) é um *retrovírus* (vírus de RNA) que infecta células T maduras. O HTLV-I, como o próprio nome sugere, encontra-se associado com a leucemia/linfoma de células T do adulto, um tipo endêmico de neoplasia linfóide no Oriente Asiático (Japão) e regiões do Caribe (ex.: Jamaica). Sabemos que no Japão cerca de 6 a 20% da população é soropositiva para o HTLV-I. Adiante veremos as manifestações clínicas e o lamentável prognóstico desta neoplasia (“o pior linfoma de todos”).

Helicobacter pylori – A infecção pelo *H. pylori* leva ao aparecimento de tecido linfóide

em regiões da mucosa do estômago, predispondo ao linfoma MALT gástrico (o tipo mais comum de linfoma MALT). Tal é a relação desse linfoma com esta bactéria, que a sua erradicação com antibioticoterapia é capaz de fazer regredir o linfoma...

Vírus Herpes 8 – Este é o vírus do sarcoma de Kaposi em pacientes com AIDS e está relacionado ao linfoma de cavidades serosas, juntamente com o vírus Epstein-Barr.

5- Doenças Autoimunes

Por levarem ao estado de hiperproliferação de linfócitos B, algumas doenças autoimunes podem predispor ao linfoma B, especificamente o do tipo MALT.

Síndrome de Sjögren – Esta colagenose autoimune causa infiltração linfocítica nas glândulas lacrimais e salivares, do tipo sialoadenite mioepitelial. O linfoma B tem uma incidência 40 vezes maior nesses pacientes. O linfoma é do tipo MALT e surge nas glândulas salivares e linfonodos cervicais. Antes do linfoma, alguns pacientes evoluem para um quadro de “pseudolinfoma” (proliferação policlonal pleomórfica). Alguns desses casos se transformam em linfomas verdadeiros.

Tireoidite de Hashimoto – Quase todos os casos de linfoma tireoidiano são do tipo MALT e estão associados à tireoidite de Hashimoto, uma doença autoimune linfocítica da tireoide.

Outras doenças autoimunes – Há um pequeno aumento da incidência de linfomas B em pacientes com artrite reumatoide, lúpus, esclerose sistêmica, polimiosite e doença inflamatória intestinal.

6- Doenças Intestinais

Doença Celíaca – Esta doença, também chamada de enteropatia pelo glúten, aumenta em cerca de 40 vezes o risco de linfoma intestinal. O linfoma relacionado à enteropatia acomete o jejuno, sendo um linfoma de células T, abreviado como **EATL** (*Enteropathy Associated T Lymphoma*). Geralmente se apresenta entre 40-50 anos de idade, muitas vezes após anos de controle clínico da enteropatia. O mecanismo parece ser o surgimento de uma população aberrante de linfócitos T da mucosa intestinal, que eventualmente podem se transformar em clones neoplásicos.

Doença Intestinal Imunoproliferativa – Antigamente, era descrita como uma condição pré-linfomatoso, mas atualmente é considerada um linfoma B de baixo grau que infiltra de forma difusa a lâmina própria do duodeno e do jejuno proximal. Há infiltração de células linfoplasmocitoides produzindo cadeia pesada de imunoglobulina do tipo alfa. Esta entidade é mais comum em países do Mediterrâneo, daí o nome “linfoma intestinal mediterrâneo”. Está associado às verminoses.

7- Exposição a Fatores Ambientais

A exposição a herbicidas na agricultura, radiação ionizante, solventes orgânicos e resinas de cabelo aumenta o risco de LNH. Curiosamente, o tratamento curativo para o linfoma de Hodgkin aumenta em 20 vezes a chance de se desenvolver um LNH.

Uma das grandes confusões entre estudantes e médicos reside na memorização de todos os linfomas não Hodgkin existentes e, pior ainda, sua classificação. “Só para animar”, são mais de 20 tipos de LNH... Na verdade, para a prova de residência, você só precisa memorizar os principais!

CLASSIFICAÇÃO

Antes de começarmos, devemos ter em mente que quando dizemos que um linfoma tem padrão **folicular**, significa que a proliferação de células neoplásicas, no linfonodo, fica praticamente restrita aos folículos linfáticos (**FIGURA 5**). Por outro lado, o acometimento dito **difuso** é caracterizado por comprometimento, pelas células tumorais, de toda a arquitetura do gânglio, com perda da estrutura folicular (**FIGURA 6**). Diversas classificações para os LNH já foram descritas. Inicialmente, apenas baseadas em aspectos morfológicos e, atualmente, levando em consideração além da morfologia, os aspectos clínicos, imunofenotípicos e genéticos, conforme: (1) comportamento clínico (indolente *versus* agressivo); (2) arquitetura histológica do linfonodo (folicular *versus* difuso); (3) tipo celular (pequenas células clivadas, pequenas células não clivadas, grandes células etc); (4) imunofenotipagem – pelos tipos de marcador de membrana ou citoplasmáticos, pode-se especificar com grande precisão o tipo de linfoma não Hodgkin; (5) citogenética: algumas translocações, deleções e rearranjos nos genes das cadeias de imunoglobulina e do Receptor de Célula T (TCR) caracterizam certos subtipos.

Uma classificação bastante didática subdivide os linfomas em neoplasias de células B, neoplasias de células T e NK e linfomas de Hodgkin, enfocando seu comportamento clínico: linfomas indolentes, linfomas agressivos e linfomas altamente agressivos (**Tabela 1**). Cumpre ressaltar que cerca de **85%** dos LNH derivam de células B, enquanto os **15%** restantes derivam de células T ou NK.

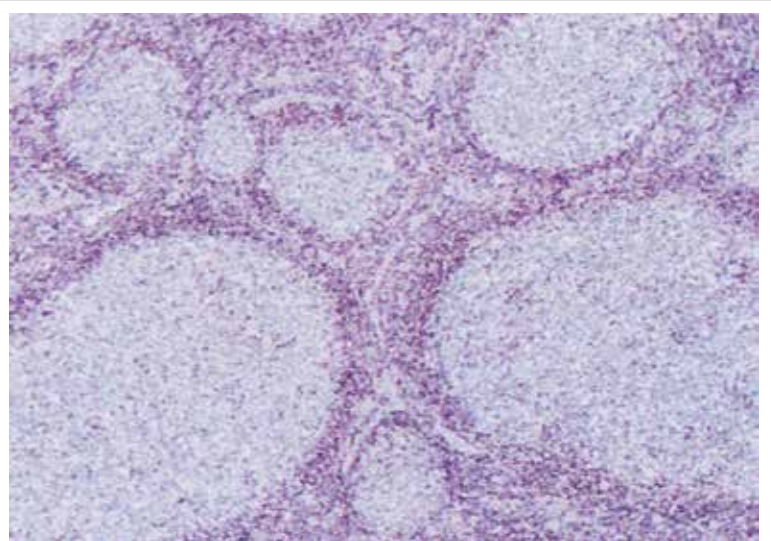


Fig. 5: Linfoma NH Folicular: Os folículos linfáticos crescem devido à proliferação das células neoplásicas linfóides.

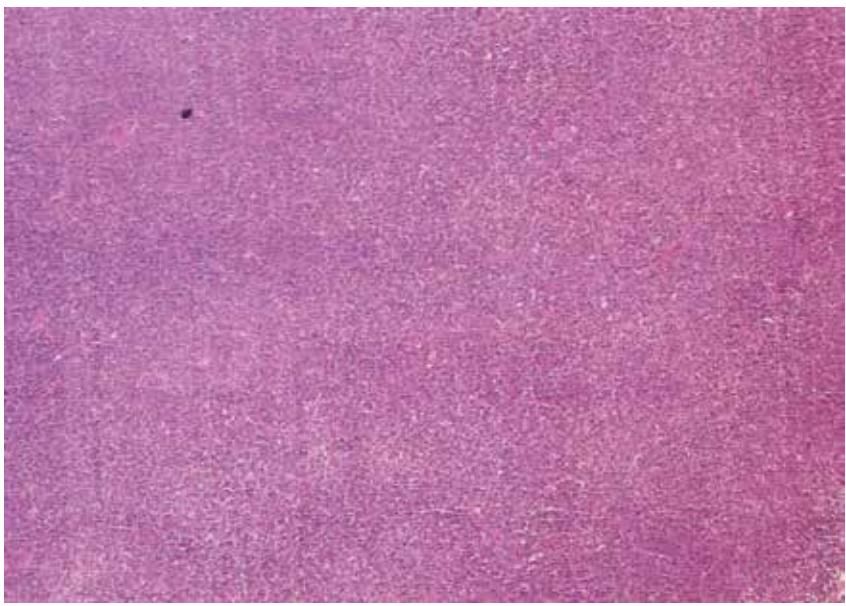


Fig. 6: Linfoma NH Difuso: A arquitetura do linfonodo foi totalmente alterada, perdendo-se a estrutura folicular. As células neoplásicas linfoides infiltram-no difusamente.

Tab. 1

CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN – REAL – OMS

Linfomas Indolentes

(Sobrevida sem tratamento medida em anos)

Linfomas B

- 1- Linfoma Linfocítico Pequeno
- 2- Linfoma Linfoplasmacítico
- 3- Linfoma Folicular Grau I
- 4- Linfoma Folicular Grau II
- 5- Linfoma da Zona Marginal MALT
 - Gástrico, Intestinal
 - Pulmonar (BALT)
 - Outros (Tireoide, Glândula salivar etc.)
- 6- Linfoma da Zona Marginal Esplênico
- 7- Linfoma da Zona Marginal Nodal
- 8- Leucemia de células cabeludas

Linfomas T/Células NK

- 9- Micose fungoide e Síndrome de Sezary

Linfomas Agressivos

(sobrevida sem tratamento medida em meses)

Linfomas B

- 10- Linfoma Folicular Grau III
- 11- Linfoma de Células do Manto
- 12- Linfoma Difuso de Grandes Células B
- Variantes do Linfoma de Grandes Células B
 - 13- Linfoma B imunoblástico
 - 14- Linfoma B mediastinal (tímico) primário
 - 15- Linfoma B intravascular (angiotrópico)
 - 16- Linfoma B rico em células T/histiócitos
- 17- Mieloma Múltiplo

Linfomas T/Células NK

- 18- Linfoma Anaplásico de Grandes Células T
- 19- Linfoma Periférico de Células T
- Variantes do Linfoma Periférico de Células T
 - 20- Linfoma T subcutâneo paniculite-símile
 - 21- Linfoma T gama/delta hepatoesplênico
 - 22- Linfoma T intestinal (EATL)
 - 23- Linfoma T angioimunoblástico
 - 24- Linfoma T angiocêntrico, tipo nasal (antigo “granuloma de linha média”)
 - 25- Leucemia prolinfocítica

Linfomas Altamente Agressivos

(sobrevida sem tratamento medida em semanas)

Linfomas B

- 26- Linfoma de Burkitt ou Burkitt-símile
- 27- Linfoma Linfoblástico de Células pré-B
- 28- Leucemia de células plasmocitárias

Linfomas T/Células NK

- 29- Linfoma Linfoblástico de Células pré-T
- 30- Linfoma/leucemia de Células T relacionado ao HTLV-1

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A grande maioria dos pacientes com linfoma (seja ele não Hodgkin ou Hodgkin) se apresenta com **linfadenomegalia periférica** não dolorosa. Essa é a manifestação inicial de 2/3 dos pacientes com LNH. A adenomegalia predomina nas cadeias cervicais, supraclaviculares ou inguinais, porém, qualquer cadeia pode ser acometida. Observe na **FIGURA 1** os principais grupos de linfonodos do corpo humano...

Nos LNH indolentes, a linfadenopatia costuma ser insidiosa, com períodos alternados de regressão espontânea e crescimento dos gânglios. O paciente pode não se dar conta do aumento linfonodal e acaba demorando para procurar auxílio médico.

Nos LNH agressivos, o paciente via de regra se apresenta com massas linfonodais de crescimento rápido, logo percebido por ele. Algumas vezes, um linfoma agressivo surge em um paciente portador prévio de um linfoma indolente, geralmente por uma “transformação neoplásica”.

É importante termos em mente que devemos indicar biópsia para qualquer linfonodo que apresente uma das características a seguir:

- 1- Tamanho superior a 2 cm.
- 2- Localização supraclavicular ou escalênica.
- 3- Crescimento progressivo.
- 4- Consistência endurecida, aderido aos planos profundos.

A biópsia deve ser de todo o linfonodo (e não apenas de um fragmento), pois o diagnóstico e a tipagem do linfoma dependem de sua arquitetura histopatológica. Também é importante a pesquisa de algumas causas infecciosas, como tuberculose, micose profunda, mononucleose, toxoplasmose, citomegalovirose, infecção pelo HIV, entre outras, como as responsáveis pela linfadenopatia.

Os LNH possuem um padrão de comprometimento ganglionar diferente da doença de Hodgkin. Eles acometem com mais frequência o *anel de Waldeyer* (amígdalas palatinas, faríngeas, linguais e adenoide), os linfonodos epitrocleares e os abdominais (mesentéricos e retroperitoneais). Por outro lado, os linfonodos mediastinais encontram-se comprometidos somente em **20%** dos pacientes com LNH (contra 60% no linfoma de Hodgkin). Apenas o linfoma linfoblástico (mais comum em crianças) e a forma mediastinal primária do linfoma difuso de grandes células B (mais comum em mulheres jovens) têm a preferência pelo mediastino.

Os chamados “**sintomas B**” (febre > 38° C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos seis meses) são observados em **40%** dos casos de LNH, uma cifra discretamente superior à do linfoma de Hodgkin (35%). Possuem essa nomenclatura, pois são utilizados no estadiamento dos linfomas: sufixo “B” (presença de pelo menos um dos sintomas) ou “A” (ausência de todos eles). São indicativos de pior prognóstico.

Enquanto que nos LNH indolentes os sintomas B estão presentes em apenas **25%** dos casos (geralmente associados à doença em estágio avançado ou com massas de diâmetro > 8 cm), nos LNH agressivos, são encontrados em **50%** dos casos. Quanto mais rápido for o crescimento tumoral, maior a chance de aparecerem os sintomas B...

Outros sintomas gerais relatados por alguns pacientes são fadiga, mal-estar e prurido (< 10% dos casos). Esses sintomas não possuem correlação prognóstica. O acometimento mediastinal (linfoma linfoblástico, linfoma mediastinal difuso de grandes células B) frequentemente se apresenta com tosse seca persistente, desconforto torácico e, por vezes, a síndrome de compressão da veia cava superior. O derrame pleural linfomatoso é encontrado em 10% dos casos. O acometimento dos linfonodos abdominais (comum em diversos subtipos de LNH) geralmente é assintomático, mas eventualmente chama atenção por uma massa palpável ou pelo desconforto abdominal. Uma esplenomegalia de grande monta, encontrada em alguns LNH, pode dominar a sintomatologia do quadro.

Todo linfoma pode comprometer o baço, já que esse órgão é um tecido linfoide e funciona como um outro “linfonodo”. Entretanto somente alguns poucos subtipos (aqueles que surgem no próprio baço) cursam frequentemente com esplenomegalia de grande monta: linfoma B da zona marginal esplênico, linfoma T gama/delta hepatoesplênico.

Acometimento Extranodal

O comprometimento extranodal é bem mais frequente nos LNH do que na doença de Hodgkin, ocorrendo na evolução de até **50%** dos linfomas, sendo comum nos tipos agressivos e pouco frequente nos tipos indolentes. O trato gastrointestinal e a medula óssea são os sítios mais afetados. Outros locais característicos de acometimento linfomatoso são: pele, fígado, pulmão, nasofaringe, órbita, SNC, meninges, rins, testículos, glândulas salivares, tireoide e ossos da mandíbula (forma endêmica do linfoma de Burkitt). O comportamento multissistêmico dos LNH faz dessas patologias um diagnóstico diferencial de grande importância na área da medicina interna...

Diversos linfomas também podem ter um órgão extranodal como sítio primário (**10-35%** dos casos de LNH); neste caso, o **trato gastrointestinal** é sem dúvida o principal. Os sintomas costumam ser dor crônica, náuseas, vômitos, anorexia, plenitude pós-prandial, diarreia e esteatorreia (dependendo da porção do trato gastrointestinal acometida). Os casos complicados podem cursar com hemorragia digestiva, obstrução intestinal e até perfuração. O linfoma do manto se apresenta com sintomas gastrointestinais em até 30% dos casos, podendo ser encontrados múltiplos “pólipos linfomatosos” na colonoscopia.

O acometimento hepático é comum, cursando com hepatomegalia, mas sem sinais de disfunção hepática. Evidência clínica de envolvimento dos rins é registrada em 2-15% dos casos, com aumento do órgão, mas sem insuficiência renal. O linfoma testicular corresponde a 2% dos casos de acometimento extranodal. O LNH é a causa mais comum de massa testicular em indivíduos idosos.

O acometimento cutâneo decorre da presença na derme de infiltrados neoplásicos, traduzindo-se clinicamente por lesões eritematoinfiltradas papulosas, nodulares (**FIGURA 7**), em placa, tumores e ulcerações. A eritrodermia é rara, a não ser na micose fungoide, um linfoma T primário da pele.



Fig. 7: Linfoma cutâneo, forma nodular.

A meningite linfomatosa (comum no linfoma de Burkitt e no linfoma linfoblástico) manifesta-se como um quadro de meningite crônica/subaguda. Os linfócitos neoplásicos são encontrados na punção líquórica. Uma outra complicação neurológica rara, porém, muito grave, é a compressão medular.

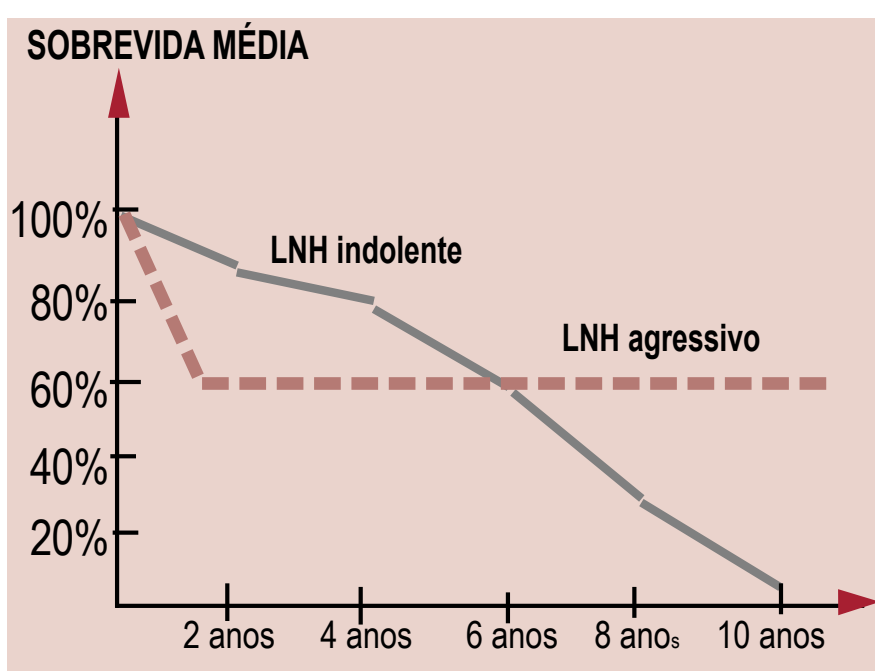
Os exames laboratoriais podem revelar citopenias (anemia, leucopenia ou trombocitopenia), especialmente quando há acometimento extenso da medula óssea. Um estudo recente demonstrou uma prevalência de anemia, leucopenia e trombocitopenia ao diagnóstico de 42%, 13% e 6%, respectivamente. A leucopenia é o achado mais associado ao comprometimento da medula óssea. A presença de linfócitos neoplásicos no sangue periférico (leucemização) é vista em 10% dos casos, especialmente com envolvimento da medula óssea, achado comum nos linfomas indolentes. Por exemplo: o linfoma folicular apresenta esse achado em 30% dos casos.

Hipercalemia e hiperuricemia podem ocorrer. Esta última é mais comum após o tratamento

quimioterápico de linfomas altamente agressivos e pode levar à síndrome de lise tumoral. A hipercalcemia sintomática é encontrada classicamente no linfoma/leucemia de células T associada ao HTLV-1.

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos LNH é bastante dependente do tipo histológico, muito mais do que do estadiamento (diferentemente do linfoma de Hodgkin). Existe o chamado “paradoxo prognóstico dos LNH”... Embora os linfomas indolentes tenham uma sobrevida bem maior sem tratamento do que os linfomas agressivos, a cura geralmente não é atingida pela quimioterapia; enquanto isso, estes últimos podem ser curados (40-85% das vezes, dependendo do tipo histológico) pelo tratamento quimioterápico. A conclusão é que as curvas de sobrevida com o tratamento dos linfomas indolentes e agressivos se encontram em torno dos seis anos, momento após o qual começam a morrer os pacientes com a doença indolente, sobressaindo os casos curados da doença agressiva. Veja o gráfico a seguir.



Além do tipo histológico, diversos outros fatores podem prever o prognóstico dos LNH. Tais fatores foram agrupados num índice prognóstico, denominado *International Prognostic Index (IPI)*:

- Idade > 60 anos
- LDH elevado
- *Status performance* ≥ 2
- Estágio clínico Ann Harbor III ou IV
- Acometimento extranodal > 1

QUADRO DE CONCEITOS I

O que é o “menos pior”: o LNH indolente ou o LNH agressivo?

Os linfomas indolentes evoluem de forma insidiosa, com sobrevida média entre 5-10 anos, porém, não apresentam boa resposta à quimioterapia e geralmente não são curados. Os linfomas agressivos, se não tratados, evoluem para o óbito em poucos meses ou semanas, contudo, respondem melhor à quimioterapia, com uma chance de cura entre **40-85%**, dependendo do tipo histológico.

Agora, pense e responda à pergunta acima...

Reforçando conceitos básicos...

Status performance: uma espécie de estimativa do “estado geral” do paciente oncológico. Veja a pontuação:

- 0:** paciente assintomático
- 1:** sintomático, ambulatorial
- 2:** sintomático, menos de 50% do tempo acamado
- 3:** sintomático, mais de 50% do tempo acamado
- 4:** acamado o tempo todo

Estadiamento Ann Harbor: sistema de estadiamento clínico feito para o linfoma de Hodgkin, mas também aplicado ao não Hodgkin. Veja o esquema:

Estágio I: comprometimento de uma única região linfonodal ou um único sítio extranodal (estágio IE).

Estágio II: comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais ou sítio extranodal localizado (estágio IIE), do mesmo lado do diafragma (acima ou abaixo).

Estágio III: comprometimento de regiões linfonodais dos dois lados do diafragma, incluindo por vezes um sítio extranodal localizado (IIIE) ou o baço (IIIS).

Estágio IV: comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais sítios extranodais (fígado, medula óssea, pulmão etc).

A presença dos “sintomas B” confere o sufixo “B” ao estadiamento (ex.: estágio IIB); a ausência destes sintomas confere o sufixo “A” (ex.: estágio IIA).

O IPI atribui um ponto para cada item de mau prognóstico que o paciente apresenta, somando-os em seguida. Logo, tal escore varia de 1 a 5. Veja a estratificação de risco dos pacientes com LNH de acordo com o valor do escore:

	SOBREVIDA MÉDIA EM 5 ANOS
Risco baixo (escore: 0 a 1):	73%
Risco intermediário baixo (escore: 2):	51%
Risco intermediário alto (escore: 3):	43%
Risco alto (escore: 4 a 5):	26%

O IPI tem sido mais utilizado para os LNH agressivos... Para o linfoma B folicular indolente, utiliza-se um escore semelhante, mas trocando o *status performance* e o acometimento extranodal pelos níveis de hemoglobina (se < 12g/dl, ganha 1 ponto) e pelo número de sítios linfonodais acometidos (se ≥ 5 , ganha 1 ponto). É o chamado **FLIPI** (*folicular lymphoma IPI*). Veja os grupos prognósticos: *Bom* (FLIPI entre 0-1, com sobrevida em 5 anos de **90%** e em 10 anos de **70%**); *Intermediário* (FLIPI = 2, com valores de **75%** e **50%**, respectivamente) e *Ruim* (FLIPI entre 3-5, com valores de **50%** e **35%**, respectivamente).

Alguns estadiamentos são específicos para determinados tipos histológicos, como no linfoma linfocítico pequeno (cujo estadiamento é o mesmo da LLC, isto é, o sistema Rai). Critérios citogenéticos e imunofenotípicos também definem o prognóstico de certos subtipos de LNH. Os mais importantes serão citados adiante, na descrição de cada tipo histopatológico principal...

Exames Indicados para Estadiamento dos Linfomas Não Hodgkin

- História e exame clínico (sintomas B, risco para infecção por HIV, doenças autoimunes, drogas imunossupressoras).
- Hemograma completo.
- LDH, FAL, ácido úrico, creatinina, cálcio, albumina, eletroforese de proteínas, beta-2-microglobulina.
- Sorologias para HIV, hepatites B e C.
- TC de pescoço, tórax, abdome e pelve.
- Aspirado e Biópsia de medula óssea.
- Punção lombar em casos selecionados (ex.: acometimento de testículos, anel de Waldeyer e nasofaringe).
- Endoscopia digestiva alta (em pacientes com sintomas gastrointestinais).
- Avaliação citológica de efusões pleurais e peritoneais.
- Outros (PET-scan, RNM, USG) conforme indicação.

TIPOS ESPECÍFICOS (DICAS IMPORTANTES)...

Descrevem-se mais de 20 tipos histológicos de LNH, cada um possuindo peculiaridades clínicas, prognósticas e terapêuticas. Embora você não precise saber detalhes sobre todas essas entidades, alguns tipos devem ser bem conhecidos, pela sua frequência ou representação dentro dos principais grupos de LNH.

Como vimos, os **linfomas B** constituem **85%** de todos os LNH. São neoplasias originárias dos linfócitos B. Durante o seu ciclo de vida, as células B sofrem diversas transformações e, portanto, sucessivos estágios de maturação. Cada um pode dar origem a um linfoma diferente... Os tipos histológicos mais comuns (o linfoma folicular e o linfoma difuso de grandes células) são derivados das células B presentes no centro germinativo do folículo linfático secundário. Outros linfomas são provenientes de linfócitos B “virgens” da zona do manto, ou células B de memória da zona marginal, ou ainda linfócitos B em transformação para plasmócitos (células linfoplasmáticas), entre outros...

Clinicamente, os linfomas B são divididos em três grupos: (1) **linfomas indolentes**, cujo protótipo é o linfoma folicular; (2) **linfomas agressivos**, cujo protótipo é o linfoma difuso de grandes células; e (3) **linfomas altamente agressivos**, representados pelos dois principais linfomas infantis: o linfoma de Burkitt e o linfoma linfoblástico.

O LNH mais comum (pela última estatística americana e europeia) é o linfoma difuso

de grandes células B, responsável por 30% de todos estes linfomas, seguido pelo linfoma folicular, correspondendo a 20% de todos os LNH. Os demais contribuem, cada um, com um percentual entre 2-6% do total. Vamos discuti-los...

QUADRO DE CONCEITOS II

O Linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais frequente de linfoma não Hodgkin!

1- Linfomas B indolentes

- Linfoma Linfocítico Pequeno
- Linfoma Linfoplasmacítico
- Linfoma Folicular Grau I
- Linfoma Folicular Grau II
- Linfoma da Zona Marginal MALT
 - Gástrico, Intestinal
 - Pulmonar (BALT)
 - Outros (Tireoide, Glândula salivar, etc.)
- Linfoma da Zona Marginal Esplênico
- Linfoma da Zona Marginal Nodal

O protótipo deste grupo é o linfoma folicular! Por isso, discorreremos sobre ele com mais detalhes...

1.1- Linfoma Folicular de Células B

É o segundo LNH mais comum, após o difuso de grandes células B. Corresponde a **70%** dos casos de linfomas indolentes. É derivado dos linfócitos B dos centros germinativos, que já tiveram contato antigênico e encontram-se em fase de transformação. Essas células são representadas pelos **centrócitos** (pequenas células clivadas) e pelos **centroblastos** (grandes células não clivadas).

A idade média de apresentação é de **60 anos**, com um ligeiro predomínio no sexo feminino (1,3:1). A doença se manifesta geralmente com linfadenomegalia de início insidioso, predominando nos linfonodos cervicais, supraclaviculares, axilares e inguinais. Períodos de regressão espontânea intercalados com crescimento linfonodal são a regra nesses linfomas. Alguns se apresentam com linfadenomegalia abdominal, um achado no exame de imagem. O baço e o fígado são acometidos em quase metade dos casos, com hepatoesplenomegalia difusa. A medula óssea está envolvida em 60-70% dos casos, desde a apresentação clínica. Dois terços dos pacientes já se encontram em estágio III ou IV, já que o seu comportamento indolente costuma levar à demora no diagnóstico da doença. Os sintomas B são relatados em apenas 20% dos casos, bem como a elevação do LDH sérico. Em cerca de **30%** dos casos, os linfócitos neoplásicos podem ser vistos no sangue periférico (leucemização), mas raramente há linfocitose absoluta. Essas células quase sempre são centrócitos, portanto, pequenas células com o núcleo clivado (**FIGURA 8**).

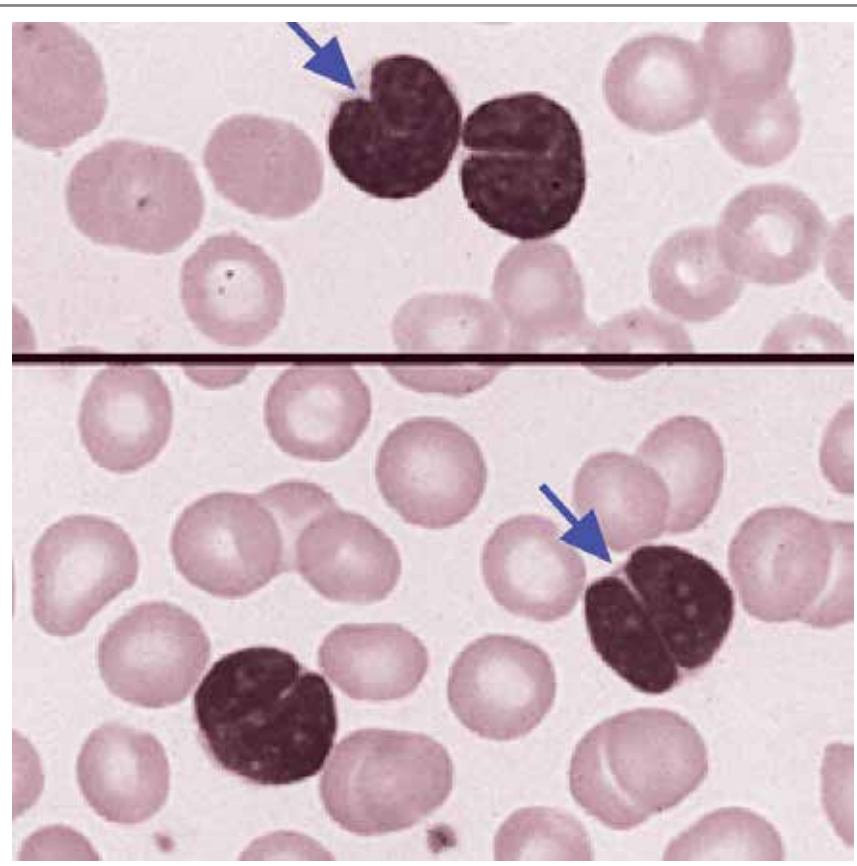


Fig. 8: Esfregaço periférico de um paciente com linfoma folicular, demonstrando células clivadas (centrócitos).

O IPI (*International Prognostic Index*) costuma ser baixo, com 45% apresentando-se com um escore de 0 a 1 e 48%, com o escore de 2 a 3. A sobrevida média (nos estágios III ou IV) oscila entre **5-10 anos**. Os poucos casos de IPI entre 4 e 5 (7% dos casos) possuem uma sobrevida média em torno de um ano. A terapia não influi muito no prognóstico e deve ser reservada para os poucos casos de doença localizada (terapia curativa) ou na presença de sintomas ou complicações (terapia paliativa), como dor, obstrução linfática (ex.: linfedema) ou compressão orgânica (ex.: intestinal, ureteral). A grande maioria dos casos não tem cura e virtualmente todos morrem do próprio linfoma.

Muitos pacientes com linfoma folicular indolente, após alguns anos, sofrem uma complicação clássica da doença: a **transformação em um linfoma B agressivo**, geralmente um linfoma difuso de grandes células. O curso clínico então muda para linfadenopatia de crescimento rápido, sintomas B e infiltração de órgãos extranodais (além do fígado e medula óssea). A transformação ocorre numa média de 5-10% ao ano.

Histopatológico: este linfoma aparece como uma infiltração linfocítica de padrão folicular. São grandes e numerosos folículos linfáticos, sobrepostos (“um quase encostando no outro”), dispostos homogeneamente por todo o linfonodo e apresentando um centro germinativo proeminente e uma zona do manto atrofiada (**FIGURA 5**). O padrão difere da linfadenite benigna reativa, quando os folículos linfáticos não se encontram sobrepostos, não apresentam zona do manto atrofiada e ocupam especialmente a camada cortical. Por definição, esse linfoma é composto por uma mistura de centrócitos (pequenas células clivadas) e centroblastos (grandes células não clivadas). Na maioria das vezes, os centrócitos predominam sobre os centroblastos (**FIGURA 9**). De acordo com essa proporção, o linfoma folicular é classificado em **grau I** (folicular centrocítico: 0 a 5 centroblastos por campo), **grau II** (folicular misto: 6 a 15 centroblastos por campo) e **grau III** (folicular de

grandes células: mais de 15 centroblastos por campo). O grau III é o subtipo menos comum.

Imunofenotipagem: além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20, CD79), esse linfoma é caracterizado pelos marcadores **CD10** e **CD43**, sendo via de regra negativo para o CD5 (marcador do linfoma linfocítico pequeno e do linfoma de células do manto). As células expressam IgM ou IgG de superfície e a proteína Bcl-2 no citoplasma.

Citogenética: cerca de 85% dos casos apresentam a translocação cromossômica **t(14;18)**, justapondo dois genes que então se tornam capazes de produzir a proteína Bcl-2, responsável por bloquear a apoptose dessas células.

Existe o *linfoma folicular cutâneo primário*. Trata-se de um linfoma cutâneo indolente e localizado, que, ao contrário do linfoma folicular sistêmico, tem alta chance de cura.

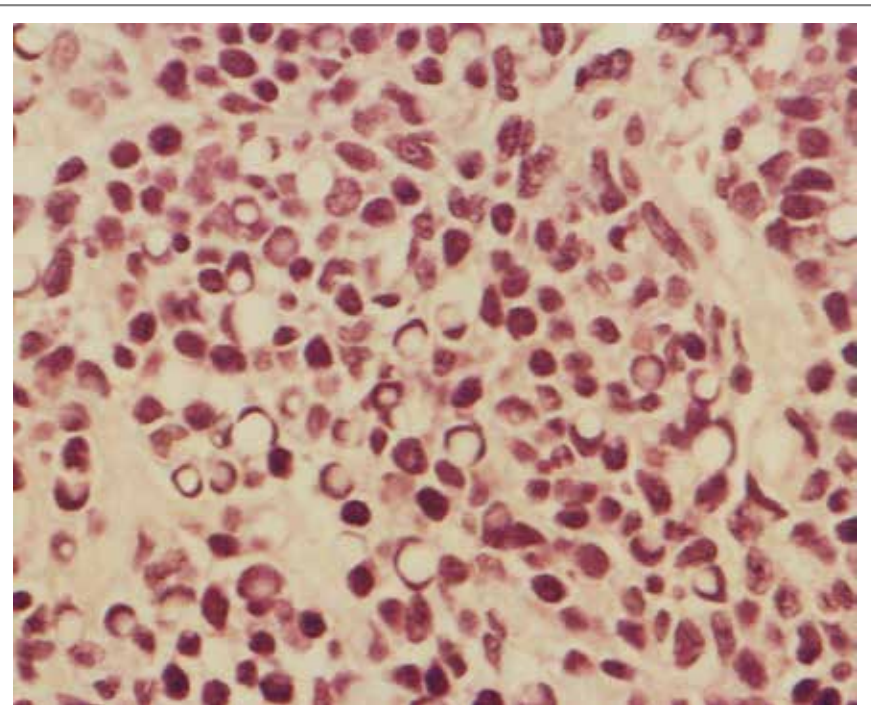


Fig. 9: Linfoma folicular centrocítico (Grau I): Este linfoma é caracterizado pelo predomínio de centrócitos (células pequenas com o núcleo alongado, irregular e com incisuras) e alguns centroblastos de permeio (grandes células).

1.2- Linfoma Linfocítico Pequeno

É a forma linfomatosa da **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)**! Portanto, é derivado de um subgrupo de linfócitos B maduros “virgens” recirculantes, sem competência imunogênica (anérgicos) e carregando na superfície anticorpos autorreativos. Esses linfócitos não se convertem em plasmócitos, o que justifica o aparecimento de **hipogamaglobulinemia**, à medida que esta neoplasia vai se disseminando. A idade média deste linfoma é semelhante à da LLC (por volta dos **65 anos**). A diferença entre o linfoma linfocítico pequeno e a LLC é apenas didática, pois, na verdade, trata-se da mesma doença, com uma outra forma de apresentação. Denominamos LLC quando há linfocitose superior a 5.000/mm³ desde o início do quadro. Considerando essa definição, a LLC é bem mais comum do que o linfoma linfocítico pequeno.

Este linfoma se apresenta com linfadenopatia generalizada de longa data, associada ou não à hepatoesplenomegalia. Os sintomas B são relatados em menos de 30% no momento do diagnóstico. Por ser o mais indolente dos lin-

fomas sistêmicos, o paciente demora para procurar atendimento médico, enquanto a doença evolui de forma insidiosa. O resultado é que 80% dos casos são encontrados no estágio IV, com 70% de extensão para a medula óssea, com infiltração maciça. A evolução do quadro é idêntica à da LLC e muitos pacientes desenvolvem a leucemização (linfocitose) mais tarde. Anemia hemolítica autoimune por IgG e trombocitopenia autoimune são complicações comuns e devem ser diferenciadas da anemia e trombocitopenia por ocupação medular, de acordo com a resposta aos corticoides.

Um número significativo de pacientes evolui com transformação para um linfoma difuso de grandes células B, uma grave complicação que recebe o nome de **síndrome de Richter**. O paciente apresenta grandes massas linfonodais de crescimento rápido, sintomas B e sobrevida de alguns meses.

Histopatológico: os linfonodos apresentam uma infiltração difusa e homogênea por linfócitos pequenos, morfologicamente idênticos a um linfócito normal circulante (núcleo redondo, citoplasma escasso).

Imunofenotipagem: além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20), este linfoma é caracterizado pelo marcador **CD5** e **CD23**. As células expressam fracamente IgM + IgD de superfície, anticorpos com especificidade ampla e autorreativa.

Citogenética: estudos recentes mostraram que a presença de hipermutações na região variável da cadeia pesada de imunoglobulina está relacionada à origem pós-centro germinativo apresentando melhor prognóstico. A ausência dessas hipermutações mostra que a célula tumoral se originou antes de ter sofrido reações no centro germinativo, e apresentam pior prognóstico (doença mais agressiva). Esta última também se relaciona com a expressão de ZAP-70 e CD38 na superfície celular da célula tumoral, e, portanto o encontro dessas alterações na imunofenotipagem também se relacionam a um pior prognóstico. Alterações citogenéticas adversas são a del 13, trissomia 12 e del 17.

1.3- Linfoma Linfoplasmacítico

É exatamente a mesma doença da **macroglobulinemia de Waldenström!** Portanto, será descrito com mais detalhes adiante, no capítulo sobre as neoplasias plasmocitárias (mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström). A única diferença é que alguns casos não apresentam o pico monoclonal de IgM (macroglobulinemia)... É derivado dos linfócitos B estimulados a se tornarem plasmócitos. O histopatológico apresenta infiltração difusa de linfócitos pequenos e células plasmacitoides (linfócitos com citoplasma abundante e com núcleo excêntrico). Acomete frequentemente a medula óssea, o baço e o fígado. A linfadenopatia é generalizada e a evolução é bem insidiosa. A idade média de apresentação é de

63 anos. Mais de 70% dos casos apresentam-se em estágio IV. A imunofenotipagem revela os marcadores de células B e forte positividade para IgM de superfície, na ausência de marcadores para outros linfomas B indolentes (CD5, CD10, CD23 e ciclina D1).

1.4- Linfoma B da Zona Marginal Nodal

É um raro linfoma (< 1% dos LNH) proveniente dos linfócitos B de memória da zona marginal dos linfonodos. A histologia revela a presença de folículos linfáticos com uma zona do manto e uma zona marginal proeminentes. As células são linfócitos B monocitoides, isto é, com o citoplasma abundante, entremeados a linfócitos B pequenos. A idade média de apresentação é de **55 anos**. Manifesta-se com linfadenopatia generalizada e segue um curso bastante indolente, com sobrevida média superior a 12 anos. A imunofenotipagem revela os marcadores de células B e imunoglobulina de superfície (IgM > IgG > IgA).

1.5- Linfoma B da Zona Marginal Esplênico

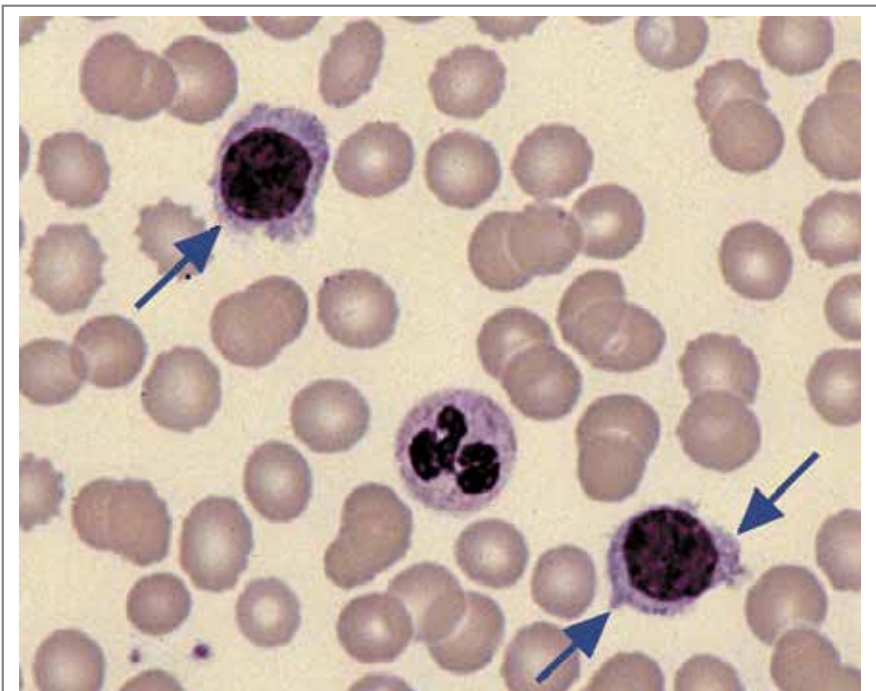


Fig. 10: Linfócitos vilosos do linfoma B da zona marginal esplênico: observe dois linfócitos com vilos bipolares.

É derivado dos linfócitos B de memória da zona marginal da polpa branca do baço. O tecido esplênico apresenta expansão de seu tecido linfóide, com folículos contendo zona do manto e zona marginal proeminentes, infiltradas com linfócitos pequenos e células monocitoides, respectivamente. O infiltrado linfomatoso também atinge a polpa vermelha. A imunofenotipagem mostra positividade para CD20, e negatividade para CD5, CD23, CD10 e ciclina D1. O paciente possui via de regra uma **esplenomegalia** (algumas vezes de grande monta), na ausência de linfadenopatia, a não ser nos linfonodos do hilo esplênico e pancitopenia (em 1/4 dos casos). A queixa inicial costuma ser dor ou desconforto abdominal, associado ou não aos sintomas B. Cerca de 90% dos casos encontram-se no estágio IV, devido ao acometimento do fígado e da medula óssea. A leucemização é comum, sendo revelada por linfocitose associada à presença dos **“linfócitos vilosos”** no sangue periférico (**FIGURA 10**). Existe uma forte associação com o vírus da hepatite C, que é implicado na patogênese deste linfoma em alguns pacientes. A sobrevida média é superior a dez

anos e o tratamento de escolha é a esplenectomia, frequentemente seguida de remissão da doença. Não tem boa resposta à quimioterapia, mas o rituximab tem mostrado boas taxas de resposta em casos refratários. É interessante ressaltar que numa série de casos, pacientes infectados pelo HCV obtiveram remissão completa da neoplasia após o tratamento curativo da infecção (análogo à infecção por *H. pylori* no linfoma MALT gástrico).

1.6- Linfoma MALT

Este linfoma tem grande importância clínica, pois é um linfoma indolente primário das mucosas (MALT = *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*). Corresponde a 5% de todos os LNH, sendo o **linfoma MALT gástrico** o exemplo mais comum.

Histopatológico: o subtipo mais comum de linfoma MALT (MALToma) é o linfoma da zona marginal B. O histopatológico é caracterizado pela infiltração pleomórfica por linfócitos pequenos (centrócito-símiles), células monocitoides, células plasmocitoides e raros centroblastos. Os folículos linfáticos estão presentes, com zona do manto e zona marginal proeminentes. Células centrocíticas infiltram o epitélio e suas glândulas dando o aspecto de uma lesão linfoepitelial.

Imunofenotipagem: é a mesma dos demais linfomas da zona marginal B (ver anteriormente).

Antigamente, os MALTomas eram diagnosticados como “pseudolinfomas”, pelo aspecto morfológico semelhante à infiltração linfocitária reativa e pelo curso extremamente indolente. A comprovação de sua natureza *monoclonal* (isto é, todas as células derivam de uma única célula “mãe”) demonstrou que se trata de uma neoplasia (na infiltração linfocitária reativa as células são policlonais).

O linfoma MALT geralmente surge como complicação de algumas doenças inflamatórias benignas. Tais patologias estimulam a formação de tecido linfoide na mucosa do órgão acometido, predispondo ao linfoma MALT deste mesmo órgão. Os principais exemplos são:

- **Gastrite crônica pelo *Helicobacter pylori*** (linfoma gástrico).
- **Poli-infestação parasitária** (linfoma intestinal mediterrâneo).
- **Tireoidite de Hashimoto** (L. tireoidiano).
- **Síndrome de Sjögren** (L. das glândulas salivares).

Linfoma MALT gástrico: quando falamos de linfomas extranodais primários, o trato gastrointestinal é o sítio mais comum... O linfoma gástrico corresponde a **75%** dos linfomas gastrointestinais, 2% de todos os LNH e 5% dos cânceres gástricos (perdendo de longe para o adenocarcinoma). O linfoma MALT gástrico corresponde a quase 50% dos linfomas gástricos, superado de perto pelo linfoma gástrico primário difuso de grandes células B (que pode

eventualmente surgir como transformação do primeiro). Os linfomas gástricos acometem principalmente indivíduos entre **50-60 anos**, com ligeiro predomínio no sexo masculino. Clinicamente, o MALToma gástrico manifesta-se quase sempre com dor ou desconforto epigástrico, além de náuseas ou vômitos, plenitude pós-prandial e perda ponderal. Pode haver perda de sangue oculto nas fezes, mas episódios exteriorizados de hemorragia digestiva são incomuns. A endoscopia digestiva revela uma lesão ulcerada, elevada (polipoide-exofítica) ou infiltrada, ou ainda um aumento das pregas gástricas (confundindo com a doença de Menetrier). O acometimento dos linfonodos regionais ou mesentéricos é sinal de doença mais avançada. O diagnóstico só poderá ser feito pela biópsia que deve sempre atingir a submucosa. Praticamente todos os casos de MALToma gástrico estão relacionados à gastrite crônica pelo *Helicobacter pylori*. Por ser indolente, este linfoma tem uma evolução bastante arrastada e a remissão prolongada pode ser atingida, em 50% dos casos, apenas com a eradicção do *H. pylori* com antibioticoterapia e IBP. O restante pode ser curado por radioterapia e/ou cirurgia (gastrectomia total).

Doença Intestinal Imunoproliferativa: trata-se de um subtipo especial de linfoma MALT, que acomete a mucosa do intestino delgado, ocorrendo quase exclusivamente em pessoas com ascendência mediterrânea e do Oriente Médio. Por isso, o nome **linfoma Mediterrâneo**. Este linfoma é mais comum em **adultos jovens** e está muito associado a baixas condições socioeconômicas, altos níveis de infestações parasitárias e enterite infecciosa. Este linfoma infiltra difusamente a parte proximal do intestino delgado (jejuno). Clinicamente, se manifesta com dor abdominal, hepatoesplenomegalia, febre e síndrome de má absorção intestinal, ou ainda, com enteropatia perdedora de proteína. O primeiro exame indicativo do diagnóstico é o trânsito de delgado baritado, mostrando o aspecto da doença inflamatória intestinal (*cobblestones*). Histologicamente, apresenta as características do linfoma da zona marginal, mas com importante infiltração plasmocitária. A imunofenotipagem revela a presença de cadeias pesadas de IgA (cadeias alfa) no citoplasma das células. Aliás, em 70% dos casos detecta-se um pico monoclonal plasmático de cadeia alfa pesada, o que justifica o outro nome dessa entidade: “doença da cadeia alfa pesada”.

Outros linfomas MALT intestinais: são os chamados “tipo Ocidental” de linfoma MALT intestinal. Costumam se manifestar como lesões mais localizadas e ulceradas, predominando na região ileocecal (diagnóstico diferencial com doença de Crohn e tuberculose intestinal).

Linfoma BALT pulmonar: trata-se de um raro tipo de linfoma, derivado da mucosa brônquica (BALT = *Bronchus Associated Lymphoid Tissue*). Este linfoma pulmonar manifesta-se em indivíduos entre **60-70 anos**, geralmente de forma insidiosa. Surgem imagens radiológicas num paciente assintomático ou oligossintomá-

tico (dispneia aos esforços, tosse). A radiografia pode revelar um infiltrado intersticial bilateral peribronquial, de aspecto retículo-nodular ou nodular (diagnóstico diferencial com as PID – Pneumopatias Intersticiais Difusas). Há casos de consolidação alveolar ou nódulos localizados. Linfadenopatia hilar e mediastinal não é um achado característico da doença, e o derrame pleural é encontrado em apenas 10% dos casos. O diagnóstico pode ser feito pela broncofibroscopia com biópsia. Este linfoma tem um curso bastante indolente e uma boa resposta à quimioterapia, com remissão prolongada.

Linfoma tireoidiano: corresponde a 2% dos LNH extranodais e a 2% de todos os cânceres tireoidianos. Acomete indivíduos entre 65-75 anos, sendo mais comum nas mulheres (4:1). O linfoma tireoidiano geralmente se manifesta com um bócio de aumento progressivo, com ou sem sintomas obstrutivos traqueais. O bócio costuma ter consistência endurecida. O principal fator de risco é a *tireoidite de Hashimoto*, presente na maioria dos pacientes, muitas vezes de forma subclínica. O histopatológico deste linfoma já foi motivo de muita controvérsia: algumas séries revelam mais frequência de linfomas difusos de grandes células e outras de linfomas de pequenas células (MALT). Provavelmente ocorre a seguinte sequência patológica: a tireoidite crônica permite o desenvolvimento do MALT tireoidiano que, então, pode se converter num linfoma MALT da zona marginal de curso indolente e, finalmente, numa transformação para um linfoma B difuso de grandes células (com bócio de crescimento rápido). O estadiamento é muito importante para o prognóstico e cerca de 50% dos casos apresentam-se no estágio IE (tireoide + adenopatia regional) e 45%, no estágio IIE (tireoide + adenopatias supradiaphragmáticas). O prognóstico do linfoma tireoidiano após radioterapia + poliquimioterapia não é dos melhores: sobrevida em cinco anos de 55-80% (estágio IE) e de 20-50% (estágio IIE).

Linfoma na Síndrome de Sjögren: nesta colagenose, há uma ativação policlonal de linfócitos B, com infiltração linfocítica das glândulas lacrimais e salivares, que apresentam uma sialoadenite mioepitelial. Um desarranjo clonal pode ocorrer, determinando o surgimento de um linfoma MALT, em 5-10% dos pacientes, após um período médio de 7,5 anos. Uma fase de “pseudolinfoma” (infiltração linfocítica pleomórfica policlonal) pode anteceder a evolução para o linfoma. Clinicamente, o paciente apresenta-se com aumento persistente das glândulas salivares e linfadenomegalia cervical. O curso clínico é insidioso e a sobrevida média pode chegar a 10 anos.

2- Linfomas B agressivos

- Linfoma Folicular Grau III
- Linfoma de Células do Manto
- Linfoma Difuso de Grandes Células B
- Variantes do Linfoma de Grandes Células B
 - Linfoma B Imunoblástico
 - Linfoma B mediastinal (tímico) primário
 - Linfoma B intravascular (angiotrópico)
 - Linfoma B rico em células T/histiócitos

O protótipo deste grupo é o linfoma difuso de grandes células B! Este é considerado o LNH mais comum nos EUA e na Europa...

2.1- Linfoma Difuso de Grandes Células B

Corresponde a mais de **90%** dos casos de linfomas agressivos e a **30%** de todos os LNH. É derivado dos linfócitos B em transformação blástica dos centros germinativos, que já tiveram contato antigênico. Estas células são representadas pelos **centroblastos** (grandes células não clivadas).

A idade média de apresentação é de **64 anos**, mas pode ser visto numa ampla faixa etária entre 40-70 anos, com um ligeiro predomínio no sexo masculino (1,2:1). A doença se manifesta geralmente com uma massa linfonodal de crescimento rápido na região cervical ou no abdome (linfonodos retroperitoneais ou mesentéricos). Em **40%** dos casos, a apresentação é extranodal, com preferência pelo **trato gastrointestinal** (estômago, delgado ou cólon). Outros sítios menos comuns de apresentação são: testículos, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide, ossos, glândulas salivares, mama, pele e SNC (neste último sítio, quase sempre em pacientes com AIDS). Os sintomas B são relatados na apresentação em **30-40%** dos casos e o LDH está elevado em metade dos pacientes. Mesmo quando não observado na apresentação, o envolvimento extranodal (disseminação) é frequente no decorrer da doença, ocorrendo em até 70% dos casos. Complicações do tipo compressão traqueal, compressão neural periférica, destruição óssea e compressão medular podem ocorrer.

Pelo curso agressivo deste linfoma, o paciente logo procura o serviço médico. Portanto, apesar de uma forte tendência à disseminação, esses tumores encontram-se inicialmente localizados (estágios I, IE, II ou IIE) em **55%** dos casos e disseminados (estágios III, IIIE ou IV) nos **45%** restantes, geralmente para órgãos extramedulares. A medula óssea encontra-se infiltrada em apenas 10-20% dos casos (ao contrário dos LNH indolentes, em que na maioria das vezes existe infiltração medular ao diagnóstico). A disseminação para o SNC (incluindo meninges) é mais comum quando há acometimento medular ou extranodal.

Embora muitos casos estejam ainda localizados na apresentação da doença, o IPI (*International Prognostic Index*) pode ser alto, pela dosagem alta do LDH e pelo acometimento extranodal. Cerca de 35% dos casos encontram-se com um escore de 0 a 1, e 45%, com o escore de 2 a 3, e 20% com o escore de 4 a 5. A sobrevida média em cinco anos após a poliquimioterapia oscila entre **40-60%**. **Geralmente, a sobrevida em cinco anos significa a cura do tumor!** O prognóstico varia conforme o IPI: sobrevida média em cinco anos de 75% (IPI de 0 a 1), 50% (IPI de 2), 45% (IPI de 3) e 25% (IPI de 4 a 5).

Alguns pacientes que se apresentam com linfoma difuso de grandes células, na verdade, já

tenham um linfoma B indolente (muitas vezes não descoberto) que sofreu transformação. Às vezes, na mesma lâmina, o hematopatologista detecta áreas de linfoma folicular centrocítico e áreas de linfoma difuso de grandes células, o que demonstra a ocorrência de tal fenômeno...

Histopatológico: este linfoma aparece como uma infiltração linfocítica de padrão difuso. Os linfócitos são centroblastos típicos, apresentando um núcleo grande (mais de duas vezes maior que o do centrócito e maior que o dos macrófagos), com três ou mais nucléolos proeminentes e justapostos à membrana nuclear (**FIGURA 11**). Alguns imunoblastos (centroblastos maiores, com nucléolo único central e citoplasma abundante e basofílico) podem ser observados.

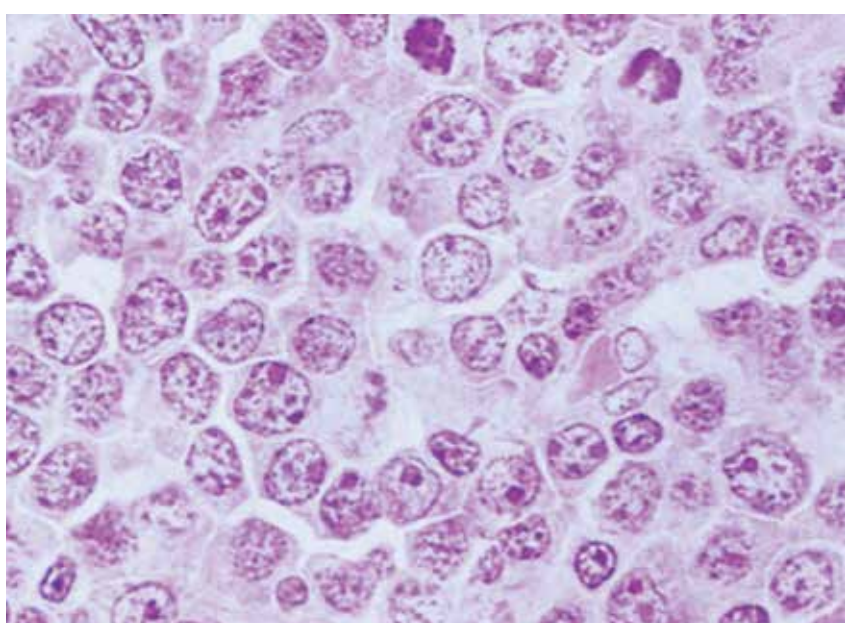


Fig. 11: Linfoma difuso de grandes células B (centroblástico): caracteriza-se pela presença de células com núcleo grande, cromatina frouxa e muitos nucléolos.

Imunofenotipagem: além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20, CD79), este linfoma possui o marcador **CD45**, sendo negativo para CD10, CD5 e CD23. As células expressam IgM ou IgG de superfície e a proteína Bcl-2 no citoplasma. Os casos que apresentam os marcadores CD10 (do linfoma folicular) ou CD5 (do linfoma linfocítico pequeno) são transformação neoplásica de linfomas indolentes e possuem um pior prognóstico.

O linfoma B difuso de grandes células possui algumas variantes, a saber: (1) linfoma imunoblástico; (2) forma anaplásica; (3) forma mediastinal primária; (4) forma rica em células T/histiócitos; (5) granulomatose linfomatoide; (6) linfoma B intravascular.

Linfoma B difuso Imunoblástico: trata-se de uma forma mais agressiva do linfoma difuso de grandes células, responsável por 10% dos casos. Tem pior prognóstico do que a forma convencional. É definido pela presença de imunoblastos em mais de 90% das células. Esta forma é bem mais comum nos pacientes com **AIDS**; nestes indivíduos, este é o linfoma mais comum (na sua forma sistêmica). O **linfoma primário do SNC** também é visto classicamente em portadores de AIDS, geralmente com $CD4 < 50/mm^3$, sendo, na verdade, um importante exemplo de linfoma imunoblástico extranodal, quase sempre relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr.

Forma Anaplásica: predominam grandes células anaplásicas, semelhantes às do linfoma T anaplásico (ver adiante) e que expressam o marcador CD30 (Ki-1), característico deste linfoma. Contudo, clinicamente este linfoma tem um comportamento típico de um linfoma B de grandes células.

Forma rica em células T/histiócitos: é uma variante de mau prognóstico, embora acometa indivíduos um pouco mais jovens (idade média de 50 anos), três vezes mais comum em homens. Na histopatologia, em volta dos centroblastos (grandes células) existem inúmeros linfócitos T pequenos benignos e alguns histiócitos. Pode ser confundido histologicamente com o linfoma de Hodgkin, no subtipo predomínio linfocitário, embora tenha um prognóstico muito pior... Este linfoma apresenta-se disseminado em mais de 50% dos casos, com infiltração medular em 40% e IPI com escore alto. A remissão com a poliquimioterapia se dá em não mais do que 40% dos pacientes.

Granulomatose linfomatoide: é um subtipo de linfoma B de grandes células, também rico em células T, porém, associado a um padrão angiocêntrico (em volta dos vasos) e angioinvasivo (no lúmen vascular), com áreas de necrose. Este linfoma está associado à infecção pelo vírus Epstein-Barr e costuma ser extranodal, tendo preferência para o pulmão, o SNC e os rins.

Linfoma B Intravascular: também chamado de “angioendoteliomatose maligna”, é um raro tipo de linfoma B de grandes células, em que as células neoplásicas se alojam no lúmen dos microvasos de vários órgãos, especialmente medula óssea, SNC, rins, pulmões e pele. As células também são encontradas no líquido e no sangue (leucemização). O quadro clínico caracteriza-se por febre, rash cutâneo e disfunção neurológica ou cognitiva progressiva. O diagnóstico é difícil e a maioria dos casos tem o diagnóstico confirmado apenas na autópsia.

2.2- Linfoma B Mediastinal Primário

Apesar deste linfoma ser uma variante do linfoma B difuso de grandes células, ele deve ser comentado à parte, dada a sua importância e suas diferenças clínicas e prognósticas. É derivado dos poucos linfócitos B do timo, presentes na camada medular.

É responsável por 7% dos linfomas B difusos de grandes células e por 2-3% de todos os LNH. É mais comum em **mulheres** (2:1) em idade mais jovem (idade média de **37 anos**). Apresenta-se como grande massa mediastinal (> 10 cm) derivada do timo e com sintomas compressivos traqueais, síndrome da veia cava superior (em 60% dos casos) ou derrame pleural. Aparentemente, possui uma resposta melhor à poliquimioterapia combinada com radioterapia local.

Histopatologicamente é formado por um infiltrado difuso de grandes células B (centroblastos), com bandas escleróticas dividindo “ilhas” linfomatosas.

2.3- Linfoma de Células do Manto

É um linfoma derivado dos pequenos linfócitos B “virgens” da zona do manto que se parecem morfológicamente com os centrócitos. É um importante LNH, pelas suas peculiaridades, particularmente o fato de ser um linfoma difuso de pequenas células clivadas. Corresponde a 7% de todos os LNH.

A idade média de apresentação é de **63 anos**, sendo mais comum em **homens** (3:1). Apresenta-se com linfadenopatia generalizada, esplenomegalia (o baço é envolvido em 50-60% dos casos), acometimento do anel de Waldeyer e do trato gastrointestinal (sob a forma de múltiplos focos de “polipose linfomatosa”), da medula óssea (mais de 60% dos casos). Alguns pacientes podem ter esplenomegalia sem linfadenopatia. Os sintomas B estão presentes em 30-40% dos pacientes. A leucemização (linfócitos neoplásicos no sangue) é comum, observada em 25-50% dos pacientes. O prognóstico deste linfoma não é bom, especialmente pelo fato de encontrar-se em estágio IV em 70% dos casos, no diagnóstico. O IPI costuma ter um escore de 2 a 3.

Este linfoma é moderadamente agressivo e a poliquimioterapia não aumenta significativamente a sobrevida média destes pacientes, que oscila entre **3-4 anos**.

Histopatológico: o padrão de infiltração linfocítica pode ser difuso ou folicular, com folículos apresentando uma zona do manto proeminente (diferentemente do linfoma B folicular propriamente dito). As células são linfócitos de pequeno a médio tamanho, com núcleo clivado ou irregular. A taxa de proliferação (figuras de mitose) é bem maior do que nos linfomas B indolentes.

Imunofenotipagem: além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20, CD79), este linfoma possui o marcador **CD5 e FMC7**, sendo negativo para CD10 e CD23. As células expressam IgM + IgD de superfície. Este linfoma possui caracteristicamente coloração positiva nuclear para o marcador **ciclina D1 (Bcl-1)**.

Citogenética: Aproximadamente 70% desses linfomas são positivos para a translocação **t(11;14)**, associada à presença da **ciclina D1** no núcleo das células.

2.4- Linfoma Folicular Grau III

Como já descrito anteriormente, é um linfoma folicular, mas com predomínio de centroblastos (grandes células não clivadas). O seu comportamento clínico e prognóstico assemelha-se muito mais ao linfoma B difuso de grandes células do que aos linfomas B foliculares grau I ou II.

3- Linfomas B Altamente Agressivos

- Linfoma de Burkitt ou Burkitt-símile
- Linfoma Linfoblástico de células pré-B

O protótipo deste grupo é o linfoma de Burkitt, um linfoma que predomina em crianças!!!

3.1- Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é o segundo linfoma mais comum da infância, correspondendo a **30%** dos casos, perdendo apenas para o linfoma linfoblástico de células **pré-T**. *As estatísticas mostram que, entre os linfomas pediátricos, o linfoma T linfoblástico responde por 40% dos casos, seguido pelo linfoma de Burkitt, com 30% dos casos, e depois pelo linfoma difuso de grandes células B, com 25% dos casos.* Embora relativamente comum em crianças, é um linfoma bastante raro em adultos, representando menos de 1% dos LNH, exceto em **pacientes HIV positivos**, quando se torna o segundo mais comum (perdendo apenas para o linfoma imunoblástico). É derivado provavelmente de uma população de linfócitos B do centro germinativo e que, tal como os centrócitos, já foram submetidos à ativação antigênica.

Existem três formas de linfoma de Burkitt, sob o ponto de vista epidemiológico e etiológico: (1) forma esporádica; (2) forma endêmica africana; (3) forma em pacientes HIV positivos. Em todas elas, o linfoma possui um comportamento altamente agressivo, com crescimento tumoral muito rápido, acometimento extranodal, mas com chance razoável de cura pela poliquimioterapia. Vejamos alguns pontos importantes sobre cada uma dessas formas...

Forma esporádica: esta é a forma mais comum nos EUA, na Europa e provavelmente no Brasil. A idade média de apresentação é de **11 anos**, sendo mais comum no sexo masculino (3:1 ou 4:1). Os pacientes geralmente se apresentam com doença extranodal abdominal, acometendo o **trato gastrointestinal**, especialmente a região ileocecal. As manifestações clássicas são: dor abdominal, ascite e massa abdominal palpável. Outros sintomas ou complicações gastrointestinais também podem ocorrer: anorexia, náuseas, vômitos, alteração do hábito intestinal, sangramento, perfuração. Depois do tubo digestivo, outros órgãos acometidos são os rins (massa renal), o **SNC** (geralmente sob a forma de meningite linfomatosa), a medula óssea e as gônadas (testículos ou ovários). Embora seja um linfoma bastante agressivo, os sintomas B não são uma manifestação comum (apenas 20% dos casos)... Alguns casos apresentam-se como leucemia aguda, na verdade, um subtipo da LLA (L3), correspondendo a 5% dos casos desta leucemia infantil. Ao contrário da forma endêmica, a associação com o vírus

Epstein-Barr é discreta e controversa (este vírus só é encontrado em 20-30% dos casos).

Forma endêmica africana: esta forma é típica da África equatorial, na zona do cinturão da malária. Há uma forte associação deste linfoma de Burkitt com a infecção pelo **vírus Epstein-Barr**, encontrado em mais de 95% dos casos. A idade média de apresentação é de **sete anos**, também com predomínio de 2-3 vezes no sexo masculino. O tumor abre o quadro com uma massa mandibular ou facial na maioria dos pacientes (**FIGURA 12**), disseminando-se posteriormente para órgãos internos, como mesentério, medula óssea, **SNC** (meninges), rins e gônadas. Os sintomas B são incomuns.



Fig. 12: Linfoma de Burkitt (forma africana): Observe a massa mandibular desta criança.

Forma no paciente HIV positivo: manifesta-se tal como a forma esporádica (manifestação abdominal, SNC), mas também com linfadenopatia e maior frequência de sintomas B. Associado ao vírus Epstein-Barr em 40% dos casos.

Todas as formas de linfoma de Burkitt evoluem com massas de crescimento rápido, sintomáticas e com manifestações compressivas e LDH elevado. A resposta à poliquimioterapia costuma ser dramática e a chance de cura aproxima-se a **60%**.

Histopatológico: segue o padrão difuso de infiltração linfocítica, com pequenas células não clivadas (daí a sinonímia “linfoma B de pequenas células não clivadas”). O aspecto clássico “em céu estrelado” (**FIGURA 13**) é justificado pela presença de macrófagos esparsos que acabaram de ingerir fragmentos de células apoptóticas. As células neoplásicas são linfócitos B de pequeno a médio tamanho, próximas umas das outras, com núcleos arredondados, múltiplos nucléolos e citoplasma abundante vacuolado e basofílico. A taxa de proliferação é caracteristicamente alta: todas as células encontram-se em ciclo de divisão.

Imunofenotipagem: além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20, CD79), este

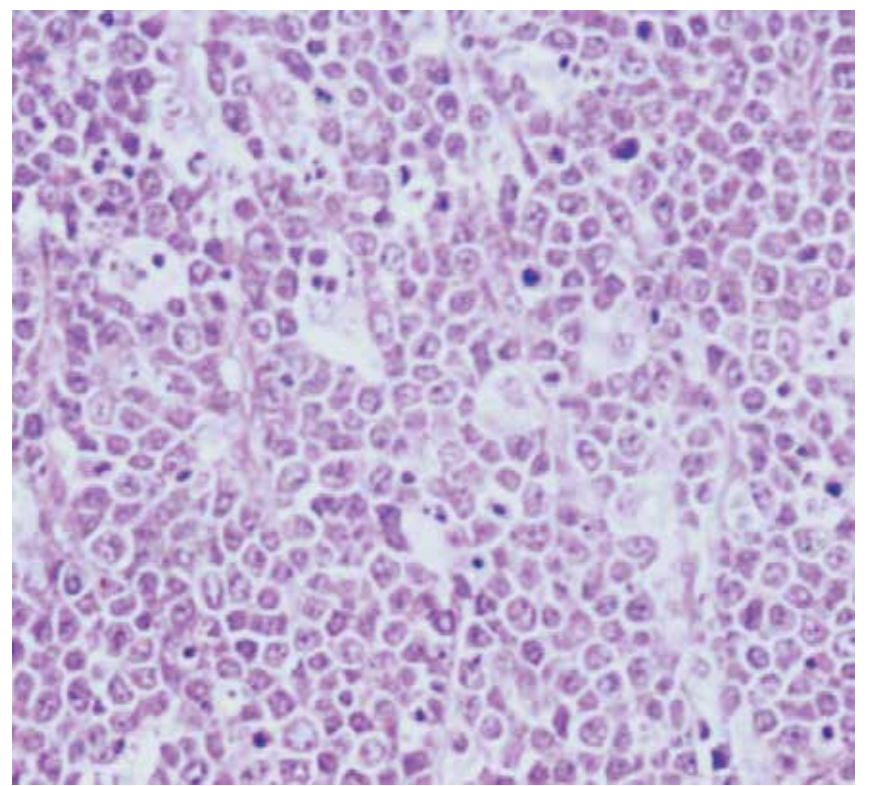


Fig. 13: Linfoma de Burkitt: existe um infiltrado difuso de pequenas células não ligadas, de núcleos arredondados muito próximos uns dos outros. Existem algumas lacunas contendo histiócitos – aspecto em “céu estrelado”.

linfoma possui o marcador **CD10**, sendo negativo para CD5 e CD23. As células expressam IgM de superfície. O marcador **CD21** (receptor do vírus Epstein-Barr) é encontrado na forma endêmica.

Citogenética: translocações envolvendo o oncogene *c-myc* (no cromossoma 8) são detectadas em 90% dos casos, destacando-se a translocação **t(8;14)**, t(2;8) e t(8;22).

Linfoma Burkitt-símile: trata-se de uma variante histológica do linfoma de Burkitt, contendo células maiores (centroblastos e imunoblastos) misturadas às pequenas células não clivadas. Este tipo predomina em adultos, com idade média de 55 anos, apresentando-se com acometimento linfonodal, da nasofaringe, trato gastrointestinal, medula óssea e SNC. A evolução e o prognóstico são intermediários entre o linfoma de Burkitt e o linfoma B difuso de grandes células.

3.2- Linfoma Linfoblástico de Células pré-B

É a forma linfomatosa da LLA de células pré-B. É um tipo bastante raro de LNH. Na verdade, o linfoma linfoblástico mais importante e comum é o de células pré-T, que veremos adiante.

4- Linfomas T/Células NK

Linfomas T indolentes

- Micoze fungoide

Linfomas T agressivos

- Linfoma Anaplásico de Grandes Células T
- Linfoma Periférico de Células T
- Variantes do Linfoma Periférico de Células T
 - Linfoma T subcutâneo paniculite-símile
 - Linfoma T gama/delta hepatoesplênico
 - Linfoma T intestinal (EATL)
 - Linfoma T angioimunoblástico
 - Linfoma T angiocêntrico, tipo nasal (antigo “granuloma de linha média”)

Linfomas T altamente agressivos

- Linfoma Linfoblástico de Células pré-T
- Linfoma/leucemia de Células T relacionado ao HTLV-1

O grupo dos linfomas T, pré-T ou de células NK constitui apenas **15%** de todos os LNH. Os quatro mais importantes são a micose fungoide, o linfoma linfoblástico de células pré-T, o linfoma/leucemia de células T HTLV-1-associado e o linfoma T anaplásico de grandes células. Vamos nos concentrar neles...

4.1- Micose Fungoide

É o representante dos linfomas T indolentes. A micose fungoide é um linfoma T cutâneo primário e possui esse nome desde que foi descoberto em 1806 pelo dermatologista francês Alibert, que descreveu lesões cutâneas semelhantes a cogumelos. O linfoma é derivado dos linfócitos T *helper* (CD4 positivo) presentes na derme. Tem uma idade média de apresentação entre **55-60 anos** (embora possa ocorrer em pessoas mais jovens); é mais comum no **sexo masculino** (2:1). É o mais comum linfoma T cutâneo primário e representa 0,5% de todos os LNH.

As lesões cutâneas da micose fungoide evoluem de forma indolente, durante anos, passando por sucessivos estágios.

Estágio I (“pré-micótico”): caracteriza-se por lesões inespecíficas: máculas ou placas eritematodescamativas ou hipocrômico-descamativas, de caráter pruriginoso, com áreas de eczematização que podem generalizar (parapsoríase). Outras vezes, a lesão pré-micótica pode ser uma poiquilodermia atrofiante vascular, caracterizada como placas de tamanhos e formas variadas, com atrofia, hiperpigmentação moteada com hipocromia ou acromia e telangiectasias. Essas lesões dispõem-se de

modo geralmente simétrico, localizando-se preferencialmente nas mamas, nádegas e grandes pregas de flexão. Uma terceira forma seria a alopecia mucinosa, descrita como placas eritematodescamativas ou pápulas foliculares na face, couro cabeludo, pescoço ou tronco. Nos estágios pré-micóticos, a biópsia de pele não revela o diagnóstico do linfoma, pois mostra alterações inespecíficas...

Estágio II: as placas eritematosas são múltiplas e apresentam-se infiltradas e descamativas. A configuração das placas é extremamente variável, desde difusamente homogêneas até anulares pelo clareamento central ou arci-formes ou serpiginosas (**FIGURA 14**). Em tal estágio, a biópsia já pode revelar o diagnóstico deste linfoma.

Estágio III: caracteriza-se pelo aparecimento de lesões vegetantes (tumores) de cor vermelho-acastanhada, com dimensões variáveis, e que frequentemente se ulceram (**FIGURA 14**). Essas lesões podem ocorrer em qualquer área, mas predominam na face, regiões axilares, inguinocrurais, inframamárias e antecubitais. Em meio aos tumores, são encontradas lesões dos estágios I e II. Quando os tumores aparecem desde a fase inicial (sem passar primeiramente pelos estágios I e II), denominamos forma tumoral *d’emblée*.

Eritrodermia esfoliativa difusa: há uma forma clínica de micose fungoide (15-20% dos casos) que se inicia com eritrodermia esfoliativa difusa (**FIGURA 14**), na qual a pele torna-se eritematosa, espessada, infiltrada e descamativa, às vezes acompanhada de fácies leonina.

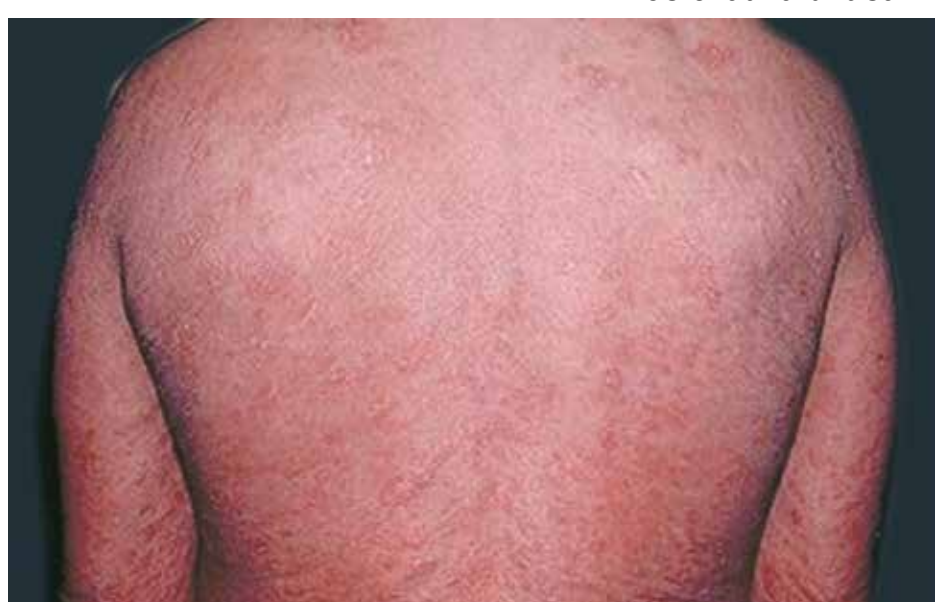
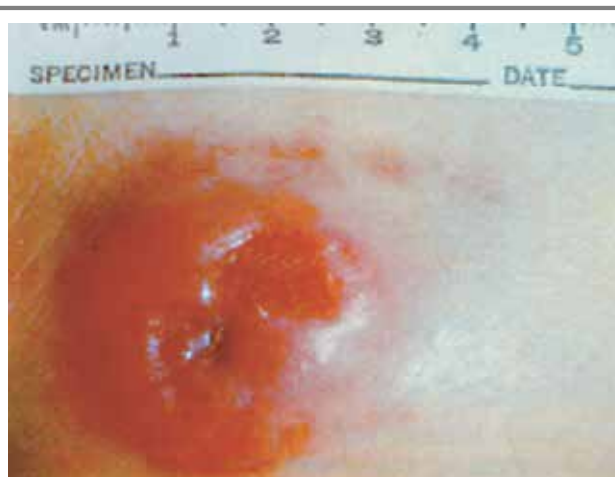


Fig. 14: Micose fungoide:
Fig. 14A: Lesões eritematoanulares infiltradas do estágio II.
Fig. 14B: Lesão tumoral ulcerada do estágio III.
Fig. 14C: Eritrodermia esfoliativa difusa.

A **síndrome de Sezary** é uma variante da micose fungoide, marcada pela eritrodermia esfoliativa difusa, associada à linfadenopatia e a leucemização da micose fungoide: aparecimento no sangue periférico de linfócitos com núcleos cerebriformes (células de Sezary). Ver **FIGURA 15**.

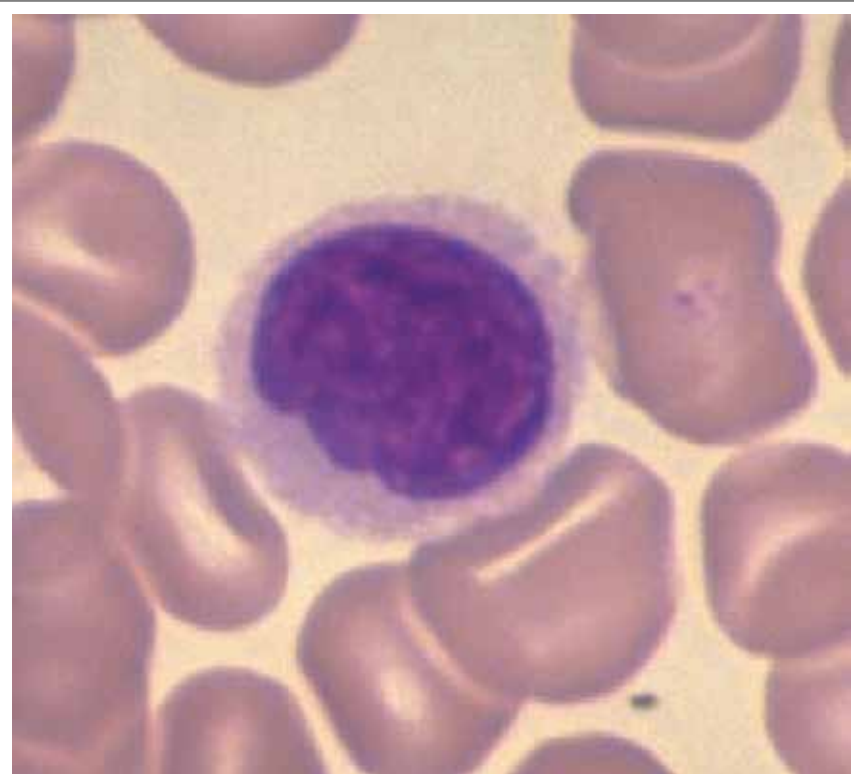


Fig. 15: Célula de Sezary no sangue de um paciente com micose fungoide, forma eritrodérmica.

Histopatológico: o diagnóstico da micose fungoide é feito pelo histopatológico da lesão cutânea em qualquer estágio exceto o primeiro. O exame demonstra um infiltrado linfocítico na epiderme e derme superior (epidermotropismo) e os patognomônicos **microabscessos de Pautrier** (agregados linfocitários intraepiteliais).

Imunofenotipagem: serve para corroborar o diagnóstico nos casos duvidosos, ao revelar que os linfócitos são monoclonais e possuem marcadores de linfócitos T (CD2, CD3) do tipo helper, positivos também para o **CD4**.

O prognóstico da micose fungoide depende do estadiamento “TNMB”:

(T = tumor, N = node, M = metastasis, B = blood):

T1 = placas limitadas (< 10% da superfície cutânea)

T2 = placas generalizadas (≥ 10% da superfície cutânea)

T3 = lesões tumorais (ulcerovegetantes)

T4 = eritrodermia generalizada

Obs.: Cerca de 20-25% dos pacientes estão em T1, 35-40% em T2, 20-25% em T3, 15-20% em T4.

N0 = sem acometimento linfonodal

N1 = linfonodos aumentados, sem acometimento neoplásico

N2 = linfonodos não aumentados, com acometimento neoplásico

N3 = linfonodos aumentados, com acometimento neoplásico

M0 = sem metástase extranodal

M1 = com metástase extranodal

B0 = sem células de Sezary no sangue periférico

B1 = poucas células de Sezary no sangue periférico

B2 = muitas células de Sezary no sangue periférico (≥ 1.000 cél/microl)

Estágio IA: T1, N0, M0, (sobrevida média B0-1 normal)

Estágio IB: T2, N0, M0, (sobrevida média de B0-1 11 anos)

Estágio IIA: T1-2, N1-2, M0, B0-1

Estágio IIB: T3, N0-2, M0, B0-1

Estágio IIIA: T4, N0-2, (sobrevida média de M0, B0 3-5 anos)

Estágio IIIB: T4, N0-2, M0, B1

Estágio IVA1: T1-4, N0-2, M0, B2

Estágio IVA2: T1-4, N3, (sobrevida média de M0, B0-2 1 ano)

Estágio IVB: T1-4, N0-3, M1, B0-2

A escolha do tratamento vai depender do estágio da doença... Na doença precoce (estágios IA-IIA), a preferência é pelas terapias tópicas, em vez das sistêmicas: corticoide tópico, mustarda nitrogenada (HN2) tópica, fototerapia com UV-B, TSEBT (total skin electron beam therapy). Se a resposta for insatisfatória, combinam-se medidas tópicas com sistêmicas, acrescentando imunoterapia (ex.: interferon), retinoides (ex.: bexaroteno) ou metotrexate em baixas doses. Em estágios mais avançados (IIB-IV), a abordagem varia conforme o tipo de manifestação apresentada, bem como sua extensão. Por exemplo: na presença de poucas lesões tumorais pode-se lançar mão da radioterapia, em combinação com tratamento tópico no restante da pele. Lesões tumorais disseminadas podem ser tratadas com TSEBT ou terapia sistêmica isolada. Na eritrodermia sem acometimento sanguíneo, costuma-se combinar terapias tópicas (ex.: corticoide) e sistêmicas (ex.: bexaroteno). No acometimento nodal e/ou visceral tem-se utilizado uma nova droga, a **romidepsina** (agente antineoplásico inibidor da histona deacetilase), associando ou não radioterapia. A quimioterapia sistêmica é uma alternativa. Pacientes refratários a todas essas medidas podem ser submetidos a um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, se viável.

4.2- Linfoma Linfoblástico de Células Pré-T

Em algumas estatísticas aparece como o linfoma mais comum da infância, responsável por 40% dos casos. É derivado das células pré-T em transformação presentes no timo.

Acomete crianças na fase escolar ou adolescentes, com predomínio no **sexo masculino** (2:1), com um segundo pico de incidência entre 20-30 anos. É um linfoma de comportamento altamente agressivo, tal como o linfoma de Burkitt... Clinicamente, costuma se manifestar com **massa mediastinal (FIGURA 16)** de cresci-

mento rápido (50-75% dos casos), associado às complicações compressivas, como obstrução traqueal e a síndrome da veia cava superior, além de derrame pleural e/ou pericárdico (com ou sem tamponamento). Pode também se apresentar com massa linfonodal cervical, supraclavicular ou axilar (em 50% dos casos) e, menos comumente, com acometimento extranodal (testículos, ossos). Em 80% dos casos este linfoma já se encontra no estágio III ou IV e os sintomas B estão presentes em 50% dos pacientes. O LDH está elevado na maioria dos casos.

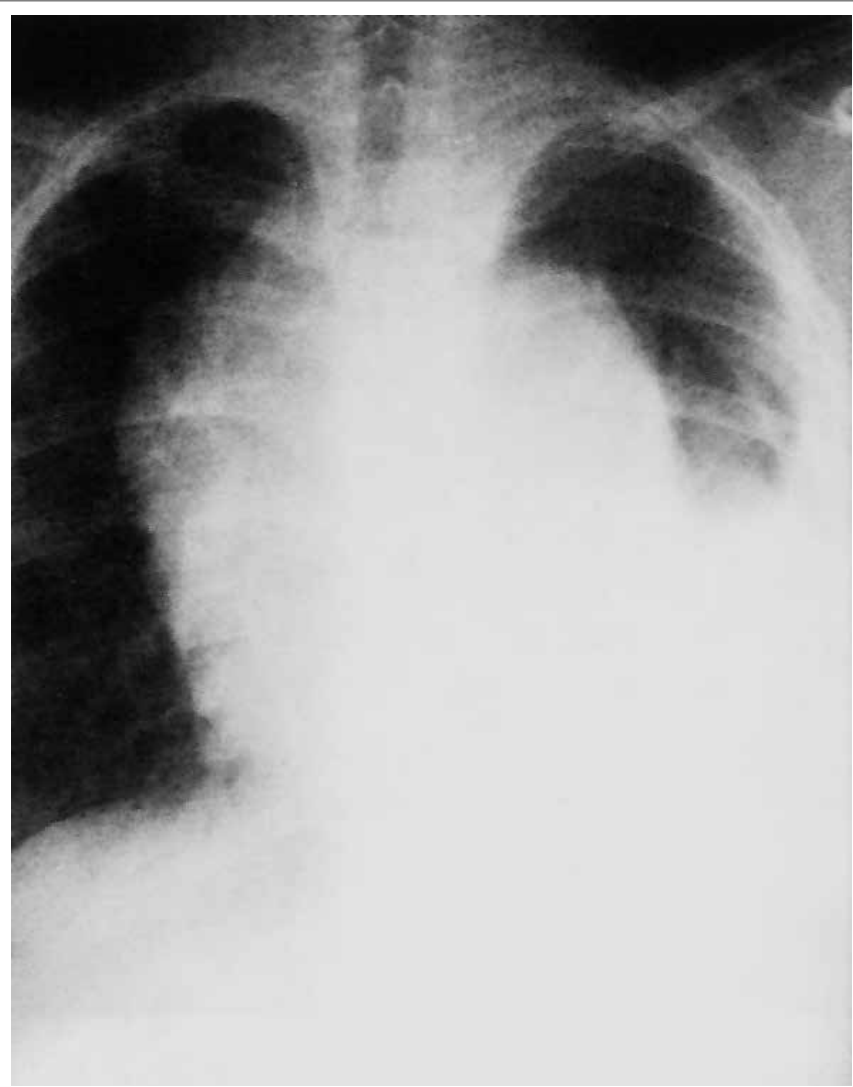


Fig. 16: Linfoma linfoblástico pré-T com massa mediastinal e derrame pleural numa criança.

O envolvimento da medula óssea, levando à leucemização do linfoma, não é comum no início do quadro, mas acaba ocorrendo em 60% dos casos, geralmente em associação à disseminação para o SNC. Como você pode reparar, os dois principais linfomas da criança (linfoblástico e Burkitt) têm propensão a acometer o SNC, em especial as meninges (meningite linfomatosa). Embora seja um linfoma rapidamente fatal sem a terapia, costuma ter boa resposta terapêutica, com uma chance de cura que se aproxima a 60% em crianças e a 40% em adultos.

Histopatológico: observa-se um infiltrado difuso de células com núcleo de tamanho pequeno a médio, com citoplasma escasso e nucléolo indistinto ou ausente. A morfologia é igual ao linfoma linfoblástico de células pré-B, diferenciando-se do mesmo clinicamente (o linfoma pré-B não costuma cursar com massa mediastinal) e pela imunofenotipagem.

Imunofenotipagem: apresenta marcadores de células T precoces, como o CD3 e o CD7. Outros marcadores T são variavelmente encontrados (CD2, CD5, CD4 e CD8).

4.3- Linfoma/Leucemia de Células T HTLV-1-associado

Este linfoma tem o pior prognóstico dentre os LNH, mesmo com a terapia, especialmen-

te quando se apresenta com a forma aguda leucemizada. É um linfoma de comportamento altamente agressivo, sem uma resposta adequada à quimioterapia. Por definição está relacionado à infecção pelo vírus HTLV-1, adquirido via sexual, transfusional e por via desconhecida. É derivado de linfócitos T *helper* CD4+, transformados após infecção pelo vírus.

Acomete adultos, com idade média em torno de 43 anos. A maioria dos casos é registrada no Japão ou países do Caribe, como a Jamaica. Possui 4 formas de apresentação:

- 1- Forma aguda leucêmica (60% dos casos).
- 2- Forma linfomatosa (20% dos casos).
- 3- Forma crônica (15% dos casos).
- 4- Forma latente (5% dos casos).

A forma aguda leucêmica se manifesta com linfocitose à custa de linfócitos com núcleo em forma de “folha de trevo” ou “em flor” (**FIGURA 17**), semelhante a uma célula de Sezary, associada aos seguintes achados: hipercalcemia sintomática, lesões cutâneas semelhantes à micose fungoide, lesões ósseas líticas, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e infiltrado pulmonar intersticial difuso. A sobrevida média é de cinco meses.

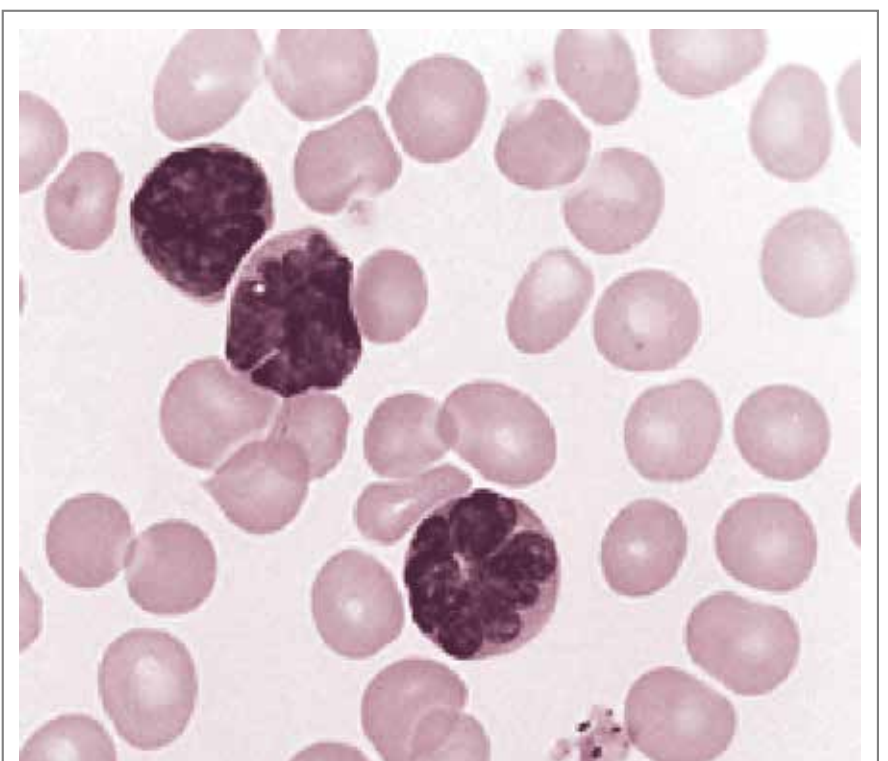


Fig. 17: Linfoma/leucemia de células T HTLV-1 relacionado. Observe os linfócitos T no esfregaço com núcleo hiperlobulado, do tipo “folha de trevo ou flor”.

A forma linfomatosa é caracterizada pela linfadenopatia generalizada, sem leucemização. A forma crônica manifesta-se com lesões cutâneas e linfocitose, sem hipercalcemia, e a forma latente, com lesões cutâneas e pulmonares.

Histopatológico: observa-se um infiltrado difuso de células de médio a grande tamanho, pleomórficas, com núcleo hiperlobulado (as mesmas células visualizadas no sangue periférico), entremeadas a alguns blastos, células multinucleadas, células com núcleo cerebriforme e algumas semelhantes às células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin.

Imunofenotipagem: apresenta marcadores de células T (CD2, CD3, CD5), o marcador do linfócito T helper (CD4) e o marcador CD25.

4.4- Linfoma Anaplásico de Grandes Células T

Este linfoma corresponde a 2% dos LNH em adultos e a 10% dos LNH em crianças (50% dos linfomas de grandes células em crianças). É o segundo linfoma T mais comum, perdendo apenas para a micose fungoide. Tem o comportamento agressivo, embora tenha uma chance razoável de cura, talvez por atingir adultos jovens com mais frequência que os demais linfomas agressivos.

Trata-se de um importante linfoma de células T, derivado dos linfócitos T ou de “células nulas” (linfócitos sem marcadores de células T ou B) em transformação blástica presentes na região paracortical dos linfonodos (forma sistêmica) ou da pele (forma cutânea primária). Uma minoria dos casos (20%) pode ser derivada de células B... É composto de grandes células pleomórficas, multinucleadas com o marcador CD30 positivo, também chamado antígeno Ki-1, que infiltram os linfonodos obliterando os seios medulares. Uma variante morfológica deste linfoma pode ser confundida com o linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular.

A idade média de apresentação é de **34 anos**, com ligeiro predomínio no sexo masculino. Manifesta-se com linfadenopatia periférica e/ou retroperitoneal, associada a sintomas B e a lesões cutâneas linfomatosas em **25%** dos casos. Não é incomum a apresentação extranodal, em geral no trato gastrointestinal.

Pode ser curado em até 80% dos casos, especialmente quando se trata de crianças. Dos linfomas agressivos, é o que apresenta os melhores resultados terapêuticos.

Histopatológico: o linfoma é difuso e composto por grandes células pleomórficas (que podem se assemelhar a histiócitos ou até mesmo a células epiteliais), multinucleadas, com núcleos em ferradura, citoplasma abundante e nucléolo único proeminente. Essas células invadem via de regra os seios medulares do linfonodo. Existe uma variante morfológica bastante parecida com a doença de Hodgkin, subtipo esclerose nodular e deve ser diferenciada da mesma pela imunofenotipagem.

Imunofenotipagem: caracterizada pelo marcador **CD30** (Ki-1). Em 60% dos casos, possui marcadores de células T (CD3, CD25). Em 40-60% dos casos, é detectada no núcleo e no citoplasma das células a proteína **ALK** (um fator de bom prognóstico), mais comum em crianças e adultos jovens.

Citogenética: de importância primordial, observa-se a translocação **t(2;5)**, associada à

formação da proteína **ALK**, fator de bom prognóstico (melhor resposta à quimioterapia).

Linfoma Anaplásico de Grandes Células T cutâneo Primário: trata-se de uma variante “benigna” deste linfoma, que se origina dos linfócitos T cutâneos e se manifesta em adultos velhos (raro em crianças) com lesões polipoides, localizadas infiltrando a derme e o subcutâneo. O tumor pode regredir espontaneamente ou apresentar remissões prolongadas com a quimioterapia. Esse tumor é considerado o pólo maligno de uma condição chamada “doença linfoproliferativa cutânea CD30+”, cujo pólo benigno seria a papulose linfomatoide (doença monoclonal benigna que se manifesta com pápulas ou nódulos múltiplos no tórax e abdome que podem regredir espontaneamente ou se transformar num linfoma).

4.5- Linfoma T intestinal associado à enteropatia (EATL)

Este é o linfoma associado à **doença celíaca** de longa data! Manifesta-se inicialmente com esteatorreia resistente à dieta restrita em glúten. Evolui para a formação de lesões jejunais ulceradas circunferenciais que podem sangrar ou perfurar. O prognóstico é ruim e o paciente costuma falecer de complicações intestinais. O tratamento precoce da doença celíaca pode prevenir este linfoma...

4.6- Outros Linfomas T/Células NK

O grupo restante representa os linfomas T periféricos não anaplásicos, correspondendo a cerca de 10% dos LNH. São linfomas agressivos e com pior prognóstico quando comparados aos linfomas B agressivos (difuso de grandes células B). Muitos podem apresentar eritrofagocitose, ou síndrome hemofagocítica (ver adiante). Eles são classificados em linfoma T periférico não especificado e em diversas variantes.

Linfoma T periférico, não especificado: acomete indivíduos entre 60-70 anos, apresentando-se com linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, lesão cutânea e, algumas vezes, a síndrome hemofagocítica. Esta última é caracterizada por pancitopenia, disfunção orgânica múltipla, ferritina sérica alta e a presença de histiócitos contendo hemácias fagocitadas. Encontra-se inicialmente em estágio IV em 65% dos casos e possui um prognóstico reservado em relação aos linfomas B agressivos, com alta taxa de recidiva pós-quimioterapia. Morfologicamente, apresenta um infiltrado difuso de linfócitos pequenos e grandes atípicos. Quando há um grande número de células epitelioides, define-se o “linfoma de células linfoepitelioides” ou *linfoma de Lennert*.

Linfoma T angioimunoblástico: é a variante mais comum dos linfomas T periféricos não anaplásicos, sendo típico de adultos velhos. Este linfoma é caracterizado pela infiltração

linfocítica polimórfica associada à proliferação de vênulas pós-capilares e células dendríticas foliculares, formando focos semelhantes a “folículos abortados”. O paciente manifesta uma síndrome sistêmica, com febre, perda ponderal, *rash* cutâneo, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, hipergamaglobulinemia policlonal, eosinofilia e infiltração medular. O teste de Coombs é positivo e alguns pacientes possuem resposta aos corticoides. Outros apresentam remissão espontânea, mas a sobrevida média é de dois anos.

Linfoma T/Célula NK angiocêntrico, tipo nasal: este raro linfoma era antigamente chamado de “granuloma de linha média”. É derivado de células NK imaturas ou células T em transformação, manifestando-se na região médio-facial, acometendo especialmente o septo nasal e os seios paranasais, eventualmente estendendo-se para as vias aéreas (diagnóstico diferencial com a granulomatose de Wegener). Pode acometer crianças ou adultos e está relacionado ao **vírus Epstein-Barr**. Histologicamente, a infiltração linfocítica pleomórfica invade os pequenos vasos (semelhante a uma vasculite granulomatosa) e produz importante necrose tecidual.

Linfoma T subcutâneo paniculite-símile: este raro linfoma se manifesta tal como uma paniculite, ou seja, com infiltração do tecido subcutâneo (poupando a pele adjacente), formando nódulos, com áreas de necrose. São derivados dos linfócitos T citotóxicos (CD8+). A doença começa de forma indolente, mas costuma evoluir para uma forma agressiva disseminada. Pode haver remissão com a quimioterapia.

Linfoma T gama/delta hepatoesplênico: é um raro linfoma de adolescentes ou adultos jovens que se manifesta com hepatoesplenomegalia de grande monta. O baço apresenta um infiltrado sinusoidal de linfócitos de tamanho médio, cromatina condensada e citoplasma escasso. A citogenética possui a característica do rearranjo das cadeias gama e delta do gene do receptor das células T (TCR), o que deu o nome a este linfoma. Os pacientes têm pancitopenia, acometimento medular e um curso agressivo, com sobrevida média de dois anos.

Caro aluno... *Tenha calma!!! Você leu sobre diversos tipos histológicos de LNH, cada um funcionando como uma entidade clínica diferente, com suas particularidades. São muitos linfomas, mas a maior parte deles está descrita apenas para você saber que eles existem ou para consulta em um caso de enfermagem... Não obstante, alguns realmente necessitam de um conhecimento mais consistente para um clínico e para quem estará prestando concurso médico... Estes devem ser estudados! Releia, portanto, os mais importantes, começando pelo linfoma B folicular e pelo linfoma B difuso de grandes células. Em seguida, estude com atenção os principais linfomas infantis:*

linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico de células pré-T. Outros linfomas que merecem também um certo grau de atenção são o linfoma linfocítico pequeno, o linfoma de células do manto, o linfoma MALT (principalmente o gástrico), o linfoma/leucemia T associado ao HTLV-1, a micose fungoide e o linfoma T anaplásico de grandes células.

T RATAMENTO

Você se lembra do “paradoxo” dos LNH? Linfomas indolentes apresentam sobrevida relativamente longa, contudo, em geral não são curáveis e costumam ser os responsáveis diretos pela morte do paciente. Por outro lado, linfomas agressivos apresentam sobrevida curta na ausência do tratamento, porém, este é efetivamente capaz de curar boa parte dos casos... Sendo assim, a terapia dos linfomas indolentes em geral é indicada apenas na vigência de sintomas – com intuito paliativo, e não curativo. Já o tratamento dos linfomas agressivos deve ser precoce e intenso, tendo como objetivo erradicar por completo todas as células neoplásicas!

1- Tratamento dos Linfomas Indolentes

Os principais representantes deste grupo são o *linfoma folicular*, o *linfoma da zona marginal* e o *linfoma linfocítico pequeno*. Nos poucos pacientes diagnosticados em fases muito precoces (ex.: uma ou no máximo duas cadeias linfonodais contíguas acometidas), a **radioterapia direcionada** é capaz de proporcionar a cura!

Infelizmente, sabemos que em cerca de **85%** das vezes o diagnóstico só é feito quando a doença já se encontra disseminada (em geral com envolvimento da medula óssea), uma situação considerada **INCURÁVEL** com os recursos atualmente disponíveis. Sendo assim, a conduta em casos de linfoma indolente avançado porém oligo/assintomático deve ser **expectante**. *Só se indicam terapias específicas para os linfomas indolentes em estágio avançado quando surgem sintomas decorrentes da doença* (ex.: sintomas B, linfadenopatia volumosa, organomegalia maciça, citopenias e doença em transformação, com comportamento mais agressivo)! Em tais casos, no entanto, mesmo quando ocorre uma resposta inicial satisfatória, a **RECIDIVA** é a regra em questão de pouco tempo.

Não existe consenso na literatura acerca da melhor abordagem terapêutica para os casos avançados e sintomáticos de linfoma indolente... O **Rituximab** (375 mg/m² IV 1x semana por quatro semanas) tem sido a medicação de escolha, em monoterapia ou em conjunto com esquemas quimioterápicos. O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, lembrando que o CD20 é um marcador presente apenas na membrana dos linfócitos B, logo, trata-se de uma imunoterapia bioló-

gica que depleta especificamente essas células (tanto benignas quanto malignas). Antes de começar o rituximab é preciso descartar infecção pelo vírus da hepatite B, pois seu uso se associa à reativação fatal dessa infecção... Modernamente, anticorpos monoclonais anti-CD20 têm sido conjugados a certos radioisótopos com o intuito de potencializar a resposta terapêutica. Dois exemplos já em uso na prática são: **Tositumomab** (Bexxar) e **Ibritumomab Tioxetan** (Zevalin). O *Bexxar* é o rituximab conjugado ao iodo-131 (o anticorpo leva o efeito da radiação ionizante diretamente à célula neoplásica); o *Zevalin* é o rituximab conjugado ao Ítrio-90. Parece que tais formulações são ainda mais eficazes do que o rituximab “não conjugado”...

Os esquemas quimioterápicos mais comumente associados ao rituximab são: (1) **bendamustina**; (2) **R-CVP** (*ciclofosfamida, vincristina e prednisona*); (3) **R-CHOP** (*ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona*). Uma remissão completa inicial é atingida em **50-75%** dos casos, muito embora – como vimos – a recidiva seja esperada. Portadores de doença clinicamente mais agressiva podem ser encaminhados para o **transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas**, desde que, é claro, preencham os pré-requisitos básicos para a realização deste procedimento (ex.: idade < 55-60 anos, doador aparentado HLA-compatível). O **transplante autólogo** também tem sido empregado, particularmente em pacientes que evoluem com recidiva após os tratamentos anteriormente citados. Esta última modalidade consegue propiciar remissões relativamente longas, mas sem expectativa de cura.

Linfomas MALT do estômago podem desaparecer após a erradicação do *H. pylori* com antibióticos + inibidor de bomba de prótons... Casos avançados ou refratários também podem ser curados com radioterapia e/ou cirurgia (gastrectomia total).

2- Tratamento dos Linfomas Agressivos

Conforme já dissemos, o tratamento para esses doentes deve ser *precoce e intenso*, com o objetivo de alcançar a CURA. Abaixo, comentaremos a abordagem padrão dos principais subtipos histológicos.

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B. Na doença *localizada*, existem duas opções igualmente aceitas: (1) **radioimunoterapia (três ciclos de R-CHOP + radioterapia de campo envolvido)**; (2) **R-CHOP por seis ciclos, sem radioterapia...** Esta última estratégia representa a primeira escolha para os pacientes com doença *avançada*. A recidiva após a abordagem inicial ainda pode ser curada com o **transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas**, mas apenas se o linfoma continuar sensível aos quimioterápicos.

O esquema CHOP é altamente mielotóxico, necessitando de monitoramento da contagem de neutrófilos (risco de neutropenia febril) e, com muita frequência, transfusão de plaquetas. Nos pacientes de alto risco para neutropenia grave e prolongada pode-se considerar a prescrição de G-CSF ou GM-CSF, visando evitar ou encurtar a duração da neutropenia.

LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO. Este linfoma tem a peculiaridade de responder mal ao R-CHOP isolado... Melhores resultados são obtidos com esquemas de **imunoterapia intensiva seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas**. O *transplante alogênico de “intensidade reduzida”* (isto é, a radioquimioterapia que antecede o transplante é do tipo “não mieloablativa”, o que reduz a toxicidade do procedimento e permite a ocorrência de uma forte reação “enxerto versus linfoma”) é capaz de promover a cura em casos selecionados. O *ibrutinib* pode ser empregado nos casos recidivantes ou refratários.

LINFOMA PRIMÁRIO DO SNC. O início precoce de **altas doses de metotrexate + rituximab pela via intravenosa** tem demonstrado resultados superiores à *radioterapia cerebral global* isolada, com menos sequelas neuropsiquiátricas.

LINFOMA DE BURKITT E LINFOMA LINFÓBLÁSTICO. Essas doenças são tratadas com o **mesmo esquema da LLA** (ex.: HyperCVAD), **incluindo a profilaxia no SNC** após a indução da remissão (ex.: metotrexate intratecal).

LINFOMAS DE CÉLULAS-T AGRESSIVOS. São tratados da mesma forma que os linfomas difusos de grandes células B, mas sem o rituximab, é claro (pois se tratam de células T, que não possuem CD20 na membrana plasmática). Logo, o esquema padrão é o **CHOP**. *Linfomas anaplásicos de grandes células-T* (CD30+) podem ser abordados na vigência de recidiva com um novo fármaco recentemente liberado: o **brentuximab vedotin** (ver adiante). O *linfoma periférico de células-T* é um subtipo especial que tipicamente não responde à quimioterapia. Para estes pacientes pode-se partir direto para o *transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas*, desde que o procedimento seja factível.

LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T ASSOCIADO AO HTLV-1. Pode-se tentar uma combinação de **interferon-alfa e zidovudina**, porém, a resposta, mesmo que boa inicialmente, costuma ser breve... Outra opção é o *esquema CHOP, seguido de etoposide + interferon*, mas a sobrevida também é curta. Outros esquemas alternativos podem ser tentados, igualmente com pouca resposta. É um dos linfomas mais difíceis de tratar, com prognóstico muito reservado...

SAIBA MAIS...

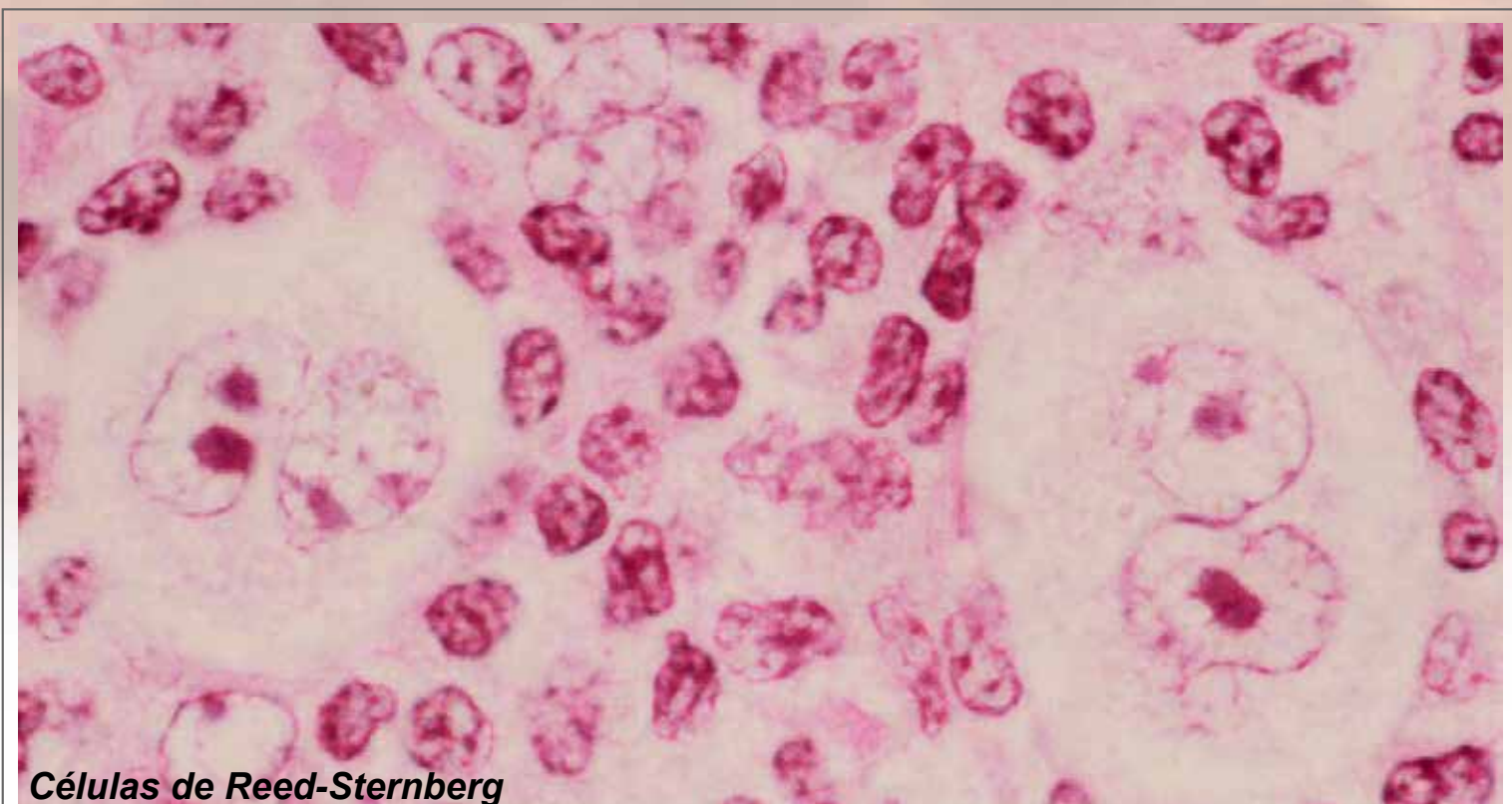
O **brentuximab vedotin** (*Adcetris*) é um novo biológico da classe dos “anticorpos conjugados” ou “imunotoxinas”, drogas cujo mecanismo de ação é simplesmente interessantíssimo... Trata-se de um complexo molecular que possui três componentes: (1) anticorpo monoclonal direcionado contra o CD30, uma proteína de superfície que pode ser expressa pelas células malignas do linfoma de Hodgkin e do linfoma anaplásico de grandes células T; (2) monometilauristatina E (MMAE), um agente que destrói os microtúbulos do citoesqueleto; (3) dipeptídeo “ponte” que faz a ligação entre o anti-CD30 e o MMAE, passível de clivagem por proteases celulares. Quando ministrado pela via endovenosa o brentuximab vedotin se liga à superfície das células malignas que expressam o CD30, sendo prontamente internalizado. No citoplasma, as proteases oriundas dos lisossomos que se fundem às vesículas endocitóticas fazem a quebra da ponte dipeptídica que liga o anti-CD30 ao MMAE, liberando este último. Desse modo, o MMAE é especificamente “entregue” no interior das células cancerígenas, onde destrói seu citoesqueleto levando a célula à apoptose!

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Shankland KR et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848–57.
- Foss FM et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6756–67.
- Pérez-Galán P et al. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011 Jan 6;117(1):26–38.
- Vidal L et al. Immunotherapy for patients with follicular lymphoma: the contribution of systematic reviews. *Acta Haematol*. 2011;125(1–2):23–31.
- Cecil Medicine*, 25ª ed. Philadelphia. Saunders. 2016.
- Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19ª edição, McGraw-Hill, 2015.
- Antonio Carlos Lopes - *Tratado de Medicina Interna*, 3ª ed. São Paulo. Roca, 2016.
- Marcus, R. Sweetenham, J. Williams, M. *Lymphoma: Pathology, diagnosis and treatment*. 1st ed. Cambridge University Press, New York, 2007.
- Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016.
- Greer, JP.; Foerrster, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Aisenberg, AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109:466.
- Harris, NL, Jaffe, ES, Stein, H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361.
- Isaacson, PG. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109:258.
- Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
- World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. In: Sobin, LH (editor). *World Health Organization International Histological Classification of tumors*. Springer-Verlag, Berlin, Germany and New York. In press.
- Armitage, J, Weisenburger, D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
- Bartlett, NL, Longo, DL. T-small lymphocyte disorders. *Semin Hematol* 1999; 36:164.
- Matutes, E, Catovsky, D. Similarities between T-cell chronic lymphocytic leukemia and the small-cell variant of T-prolymphocytic leukemia [letter; comment]. *Blood* 1996; 87:3520.
- Hoyer, JD, Ross, CW, Li, CY, et al. True T-cell chronic lymphocytic leukemia: A morphologic and immunophenotypic study of 25 cases. *Blood* 1995; 86:1163.
- Harris, NL, Jaffe, ES, Stein, H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361.
- Gamberi, B, Gaidano, G, Parsa, N, et al. Microsatellite instability is rare in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89:975.
- Offit, K, Wong, G, Filippa, DA, et al. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations. *Blood* 1991; 77:1508.
- Tycko, B, Sklar, J. Chromosomal translocations in lymphoid neoplasia: a reappraisal of the recombinase model. *Cancer Cells* 1990; 2:1.
- Kuppers, R, Klein, U, Hansmann, ML, Rajewsky, K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341:1520.
- Morris, S, Kirstein, M, Valentine, M, et al. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkins Lymphoma. *Science* 1994; 263:1281.
- Gaidano, G, Ballerini, P, Gong, JZ, et al. p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:5413.
- Lo Coco, F, Gaidano, G, Louie, D, et al. p53 Mutations are Associated with Histologic Transformation of Follicular Lymphoma. *Blood* 1993; 82:2289.
- Sander, CA, Yano, T, Clark, HM, et al. p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 1993; 82:1994.
- Johansson, B, Mertens, F, Mitelman, F. Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86:3905.
- Gaidano, G, Hauptschein, RS, Parsa, NZ, et al. Deletions involving two distinct regions of 6q in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1992; 80:1781.
- Kalachikov, S, Migliazza, A, Cayanis, E, et al. Cloning and gene mapping of the chromosome 13q14 region deleted in chronic lymphocytic leukemia. *Genomics* 1997; 42:369.
- Lyons, SF, Liebowitz, DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998; 25:461.
- Epstein, M, Achong, B, Barr, Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1:702.
- Tao, Q, Robertson, KD, Manns, A, et al. Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue [published erratum appears in *Blood* 1998 Apr 15;91(8):3091]. *Blood* 1998; 91:1373.
- Magrath, I. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Adv Cancer Res* 1990; 55:133.
- Davi, F, Delecluse, HJ, Guiet, P, et al. Burkitt-like

- lymphomas in AIDS patients: characterization within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16:3788.
37. Gutierrez, MI, Bhatia, K, Barriga, F, et al. Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood* 1992; 79:3261.
 38. Subar, M, Neri, A, Inghirami, G, et al. Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1988; 72:667.
 39. Neri, A, Barriga, F, Inghirami, G, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma [see comments]. *Blood* 1991; 77:1092.
 40. Smith, MR, Greene, WC. Molecular biology of the type I human T-cell leukemia virus (HTLV-I) and adult T-cell leukemia. *J Clin Invest* 1991; 87:761.
 41. Wano, Y, Feinberg, M, Hosking, JB, et al. Stable expression of the tax gene of type I human T-cell leukemia virus in human T cells activates specific cellular genes involved in growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:9733.
 42. Mori, N, Ueda, A, Ikeda, S, et al. Human T-cell leukemia virus type I tax activates transcription of the human monocyte chemoattractant protein-1 gene through two nuclear factor-kappaB sites. *Cancer Res* 2000; 60:4939.
 43. de La Fuente, C, Santiago, F, Chong, SY, et al. Overexpression of p21(waf1) in human T-cell lymphotropic virus type 1-infected cells and its association with cyclin A/cdk2. *J Virol* 2000; 74:7270.
 44. Santiago, F, Clark, E, Chong, S, et al. Transcriptional up-regulation of the cyclin D2 gene and acquisition of new cyclin-dependent kinase partners in human T-cell leukemia virus type 1-infected cells. *J Virol* 1999; 73:9917.
 45. Chang, Y, Cesarman, E, Pessin, MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma [see comments]. *Science* 1994; 266:1865.
 46. Cesarman, E, Chang, Y, Moore, PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332:1186.
 47. Gaidano, G, Capello, D, Fassone, L, et al. Molecular characterization of HHV-8 positive primary effusion lymphoma reveals pathogenetic and histogenetic features of the disease. *J Clin Virol* 2000; 16:215.
 48. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
 49. Offit, K, Parsa, NZ, Filippa, D, et al. t(9;14) (p13;q32) denotes a subset of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with plasmacytoid differentiation. *Blood* 1992; 80:2594.
 50. Iida, S, Rao, P, Ueda, R, Chaganti, R. Chromosomal rearrangement of the PAX-5 locus in lymphoplasmacytic lymphoma with t(9;14) (p13;q32). *Leuk Lymphoma* 1999; 34:25.
 51. Iida, S, Rao, PH, Nallasivam, P, et al. The t(9;14) (p13;q32) chromosomal translocation associated with lymphoplasmacytoid lymphoma involves the PAX-5 gene. *Blood* 1996; 88:4110.
 52. Baker, SJ, Reddy, EP. B cell differentiation: role of E2A and Pax5/BSAP transcription factors. *Oncogene* 1995; 11:413.
 53. Raffeld, M, Jaffe, ES. bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas [editorial]. *Blood* 1991; 78:259.
 54. Seto, M, Yamamoto, K, Iida, S, et al. Gene rearrangement and overexpression of PRAD1 in lymphoid malignancy with t(11;14)(q13;q32) translocation. *Oncogene* 1992; 7:1401.
 55. Jiang, W, Kahn, SM, Zhou, P, et al. Overexpression of cyclin D1 in rat fibroblasts causes abnormalities in growth control, cell cycle progression and gene expression. *Oncogene* 1993; 8:3447.
-

LINFOMA DE HODGKIN



Células de Reed-Sternberg

Fig. 1: Observe as características de célula de Reed-Sternberg da doença de Hodgkin. É uma célula grande, com núcleo bilobulado e nucléolos proeminentes e eosinofílicos. Em volta da célula, estão dispostos vários linfócitos e alguns histiócitos.

INTRODUÇÃO

A Doença de Hodgkin (DH) foi inicialmente descrita em 1832 por Thomas Hodgkin, ao analisar a autópsia de sete pacientes com aumento importante de cadeias linfonodais e do baço. Em sua descrição original, o autor já sugeria ser a doença uma patologia primária do tecido linfoide. Posteriormente, Sternberg em 1898 e Reed em 1902, descreveram a célula gigante característica da doença, que recebeu o nome de *célula de Reed-Sternberg* (**FIGURA 1**). Durante muito tempo especulou-se a respeito dessa célula – será que era um histiócito reativo e, na verdade, as células neoplásicas seriam os linfócitos ao redor, tal como ocorre no linfoma de Burkitt? Ou será que é a própria célula neoplásica? Hoje em dia sabemos que a célula de Reed-Sternberg é o clone neoplásico da doença e que é derivado de linfócitos B do centro germinativo do linfonodo, embora seus marcadores de imunofenotipagem não sejam marcadores linfocíticos! Ou seja, na verdade o linfoma de Hodgkin é um linfoma B...

O linfoma de Hodgkin possui dois picos de maior incidência: o primeiro ocorrendo entre **20-30 anos**, e o segundo entre **50-60 anos** de idade. A doença distribui-se com um leve predomínio do sexo masculino (1,3:1), mas o seu principal tipo histológico (esclerose nodular – ver adiante) tem preferência por mulheres jovens. A grande importância desta doença vem da sua alta chance de cura com a terapêutica disponível nos tempos atuais. No entanto este linfoma algumas vezes possui um comportamento agressivo e, em alguns casos de refratariedade ao tratamento, o óbito precoce torna-se inevitável.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

1- Histopatologia e Marcadores

A célula de Reed-Sternberg é uma célula grande, de citoplasma abundante e com um núcleo bilobulado, e proeminentes nucléolos eosinofílicos (**FIGURA 1**). Em volta dela, acumulam-se diversas outras células, especialmente os linfócitos T, mas também eosinófilos, plasmócitos, histiócitos, neutrófilos, compondo uma espécie de “pano de fundo”. Essas células não são neoplásicas – são reativas. A doença de Hodgkin é uma das poucas neoplasias em que a célula tumoral representa a minoria da população celular (1-5%). É importante frisar que para o diagnóstico do linfoma de Hodgkin, **o patologista precisa encontrar as células de Reed-Sternberg num adequado “pano de fundo” formado por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos**, pois células idênticas ou semelhantes à célula do linfoma de Hodgkin podem ser encontradas nos linfonodos de pacientes com mononucleose infecciosa, carcinomas, sarcomas ou linfomas não Hodgkin... Daí a afirmação de que a “célula de Reed-Sternberg” não é necessariamente patognomônica do linfoma de Hodgkin!

Alguns linfomas não Hodgkin de grandes células (especialmente o linfoma anaplásico de grandes células T) podem se assemelhar histopatologicamente à doença de Hodgkin, devido ao aspecto bilobulado de suas células. Quando existe dúvida diagnóstica por parte do patologista, a lâmina deve ser preparada para imunohistoquímica, à procura dos marcadores celulares. A célula de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico possui dois marcadores, cuja presença confirma o diagnóstico de Hodgkin: **CD15 (Leu-M1)** e **CD30 (Ki-1)**.

Em 1966, Lukes e Butler classificaram o LH em seis tipos histológicos, modificados no mesmo ano na Conferência de Rye, tornando-se apenas quatro tipos. Pela classificação da OMS, o linfoma de Hodgkin é dividido em dois tipos diferentes quanto à imunofenotipagem: (1) **LH Clássico** (LHC), com marcadores CD15 e CD30 positivos, subdividido em quatro subtipos (esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária); e (2) **LH com Predomínio Linfocitário** (LHPL), com marcadores de linfócitos B (CD20).

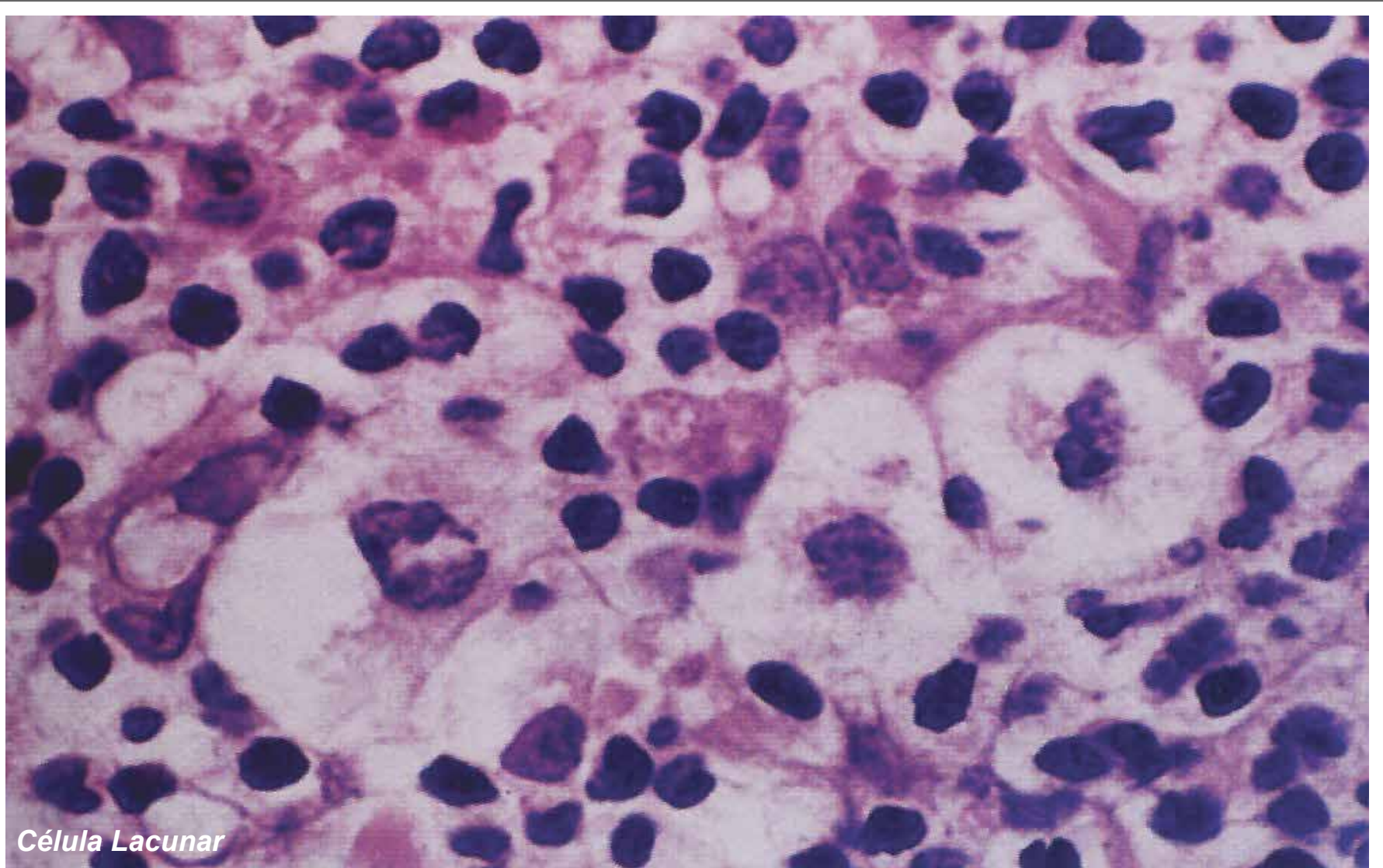
O tipo **esclerose nodular** é o mais comum (65%), manifestando-se geralmente com adenopatia cervical e/ou mediastinal assintomática em mulheres ou homens jovens. É o tipo de segundo melhor prognóstico. O nome vem do aspecto macroscópico do linfonodo, visualizando-se feixes de colágenos dividindo o tecido em nódulos linfomatosos. As células de Reed-Sternberg podem não ter o seu aspecto clássico da **FIGURA 1** – aparecem as formas variantes, como as células lacunares de Reed-Sternberg (**FIGURA 2**). Estas últimas têm o citoplasma retraído (pelo processo de preparo da lâmina), aparecendo separadas das outras células por um espaço vazio. O aspecto esclerodular não é exclusivo da doença de Hodgkin, sendo eventualmente encontrado em alguns tipos raros de linfoma não Hodgkin, como o linfoma de grandes células B mediastinal primário e o linfoma anaplásico de grandes células T (CD30+). As células neoplásicas destes linfomas são grandes e podem se assemelhar à célula de Reed-Sternberg e eles também podem acometer mulheres jovens e se manifestar como massas mediastinais.

O tipo **celularidade mista** é o segundo mais comum (25% dos casos), sendo típico de adultos do sexo masculino. Os sintomas B (febre, perda ponderal e sudorese) são mais frequen-

tes e o estágio ao diagnóstico costuma ser mais avançado em relação à esclerose nodular. É comum o acometimento abdominal. A histopatologia revela numerosas células de Reed-Sternberg entremeadas a diversos histiócitos reativos, eosinófilos, plasmócitos e pequenos linfócitos, além de pequenos focos de necrose. Representa um grupo histológico heterogêneo, sendo considerado por alguns autores uma forma de classificação para aqueles casos que não apresentam características típicas de nenhuma das variedades anatomopatológicas descritas acima. **O LH celularidade mista está associado ao vírus Epstein-Barr** (em cerca de 70% o genoma desse vírus é detectado nas células de RS). **É o subtipo mais comum no LH em pacientes HIV positivos com AIDS.**

O tipo **rico em linfócitos** está presente em uma minoria de pacientes (5% dos casos), sendo, contudo, o tipo histológico de melhor prognóstico. Neste tipo histológico observa-se, à microscopia, acometimento nodular ou difuso, composto por inúmeros linfócitos de tamanho pequeno, com fibrose mínima e raras células de Reed-Sternberg.

O tipo **depleção linfocitária** é o menos comum (< 5%) e de pior prognóstico (mais agressivo). Esta variedade inclui duas principais histologias: fibrose difusa e reticular, ambas caracterizadas por depleção de linfócitos e, frequentemente, necrose focal, com numerosas células de Reed-Sternberg. Encontra-se associada a um mau prognóstico, com doença agressiva, rapidamente fatal, apresentando febre, pancitopenia, linfocitopenia e anormalidades nas provas de função hepática, muitas vezes sem linfadenopatia. A doença é predominantemente subdiafragmática, com acometimento hepático, esplênico, retroperitoneal e da medula óssea. Este tipo é mais comum em idosos ou em pacientes HIV positivos com AIDS e também está associado ao vírus Epstein-Barr.



Célula Lacunar

Fig. 2: A variante lacunar da célula de Reed-Sternberg caracteriza-se pela retração do citoplasma, produzindo lacunas.

A forma imunofenotípica não relacionada do linfoma de Hodgkin, o **LH com predomínio linfocitário** é caracterizado pela presença de inúmeros linfócitos no “pano de fundo” contendo eventuais células de RS, numa forma variante, com núcleos multilobulados e nucléolo relativamente pequeno, as chamadas células L&H (linfo-histiocíticas), ou, pelo aspecto semelhante à pipoca, “células em pipoca”. Geralmente apresenta bom prognóstico, com doença localizada (estágio I) à apresentação e comportamento indolente (alta taxa de recaída, porém, com boa resposta terapêutica).

2- Origem das Células de RS

O CD15 é um marcador de granulócitos e o CD30 está presente nos linfócitos B ou T ativado. Portanto, a imunofenotipagem não nos fornece a origem neoplásica das células de Reed-Sternberg. Estudos recentes demonstraram que essas células possuem um rearranjo monoclonal dos genes da imunoglobulina, com hipermutações somáticas, uma característica exclusiva dos linfócitos B germinativos ou pós-germinativos. Isso coloca o LH como um tipo especial de linfoma B, no qual o clone neoplásico sofreu mutações que levaram à perda dos marcadores de superfície dos linfócitos B. Apesar disso, alguns destes marcadores podem ser encontrados em alguns casos de linfoma LH clássico e estão via de regra presentes no LH com predomínio linfocitário (CD 20+).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATÓRIO

O LH é um tipo relativamente comum de linfoma, sendo um diagnóstico diferencial extremamente importante das adenomegalias periféricas cervicais e das massas mediastinais. O pico etário dos adultos jovens e o seu alto potencial de cura aumentam ainda mais a importância da doença. Não podemos deixar de considerar esse diagnóstico!

A manifestação mais frequente é a **adenomegalia**. Os linfonodos acometidos geralmente são móveis e de consistência elástica, porém maiores que 1,5-2 cm e persistentes. Eventualmente estão endurecidos pela fibrose associada.

As cadeias mais comumente acometidas são a **cervical** e a **supraclavicular (Tabela 1)**, mas qualquer sítio de linfonodos pode estar envolvido. O comprometimento mediastinal é observado com frequência, eventualmente de forma isolada.

Os linfonodos mediastinais podem atingir grandes dimensões e provocar colapso de lobos do pulmão (atelectasia compressiva). Ao contrário dos linfomas não Hodgkin, a distribuição do acometimento linfonodal se faz de maneira centrípeta, portanto raramente observamos aumento de linfonodos epitrocleares. Um dado importante que diferencia o LH de outros linfomas é o padrão de disseminação, o qual se faz por contiguidade em mais de 90% dos casos, isto é, os linfonodos são acometidos a partir de cadeias adjacentes, com a seguinte evolução de disseminação: cervicais – supraclaviculares – mediastinais/hilares – abdominais superiores/baço – abdominais inferiores – inguinais – hematogênica (fígado – medula óssea).

O baço é considerado um órgão linfoide (“um linfonodo grande”). A esplenomegalia está presente em cerca de **10-15%** dos casos ao diagnóstico. No entanto, não existe uma correlação direta entre aumento do baço e seu comprometimento. Em cerca de metade dos pacientes que apresentam aumento do órgão ao exame clínico, este não se encontra acometido à histopatologia. Da mesma forma pode haver acometimento esplênico na ausência de esplenomegalia em até **36%** dos casos. É interessante ressaltar que o acometimento esplênico é mais comum em pacientes com adenomegalias subdiafragmáticas, pacientes com sintomas B e nos pacientes com subtipo celularidade mista.

O comprometimento extranodal pode ocorrer em qualquer local, **sendo bem menos comum do que nos linfomas não Hodgkin**. Os órgãos mais comumente envolvidos por disseminação hematogênica são o fígado e a medula óssea (associada com doença avançada, sintomas B e histologia desfavorável) e por contiguidade, os pulmões. O achado de doença apenas extranodal é raro. O acometimento pulmonar não ocorre na ausência de doença mediastinal e hilar.

Tab. 1: Envolvimento dos sítios linfonodais no linfoma de Hodgkin.

Sítio	Frequência de Acometimento
Cervical anterior e/ou supraclavicular esquerdos	70%
Cervical anterior e/ou supraclavicular direitos	62%
Mediastinais	60%
Baço	36%
Para-aórticos	34%
Axilares esquerdos	25%
Axilares direitos	25%
Hilares	21%
Íliacos, inguinais ou femorais	16%

Os sintomas de valor prognóstico – “**sintomas B**” – são a febre, a sudorese noturna, e a perda ponderal maior que 10% do peso. Você entenderá esta nomenclatura quando chegar no item “Estadiamento”. Estão presentes em **35%** dos pacientes, sendo mais comuns no subtipo celularidade mista. A febre geralmente não tem um padrão definido, mas em alguns casos, ela pode ter um comportamento sugestivo – a **febre de Pel-Ebstein**: dias de febre alta alternados com dias sem febre, bastante sugestiva de linfoma! O aparecimento dos sintomas B pode ser explicado pela liberação de mediadores inflamatórios, tanto pelas células neoplásicas como pelo sistema imunológico do paciente, por uma reação à neoplasia. A liberação de IL-1 pode ser responsável pela febre, e a liberação de TNF- α (caquexia) pode provocar a perda de peso.

Outros sintomas clássicos da doença, mas sem relação com o prognóstico, são o **prurido** (que pode preceder a adenopatia) e a dor nos linfonodos desencadeada pela ingestão de bebidas alcoólicas (característica da doença). *Por não modificarem o prognóstico, conceitualmente tais sintomas não são classificados como “B”...* Das neoplasias hematológicas, vimos duas que frequentemente cursam com prurido: a policitemia vera e o linfoma de Hodgkin.

O laboratório do LH pode revelar alguns achados inespecíficos. Uma discreta **anemia** normocítica normocrônica (anemia de doença crônica) é encontrada em até 50% dos pacientes ao diagnóstico, assim como leve **leucocitose**, **linfopenia**, **monocitose**, **eosinofilia** e **trombocitose**. A leucocitose, eventualmente pode atingir valores acima de 25.000/mm³ (reação leucemoide). **A eosinofilia é um achado frequente, principalmente naqueles que manifestam prurido.** Eosinofilia importante pode

representar uma síndrome paraneoplásica associada à secreção de IL-5 pelas células tumorais. A Velocidade de Hemossedimentação (VHS), o LDH sérico e os níveis de beta2-microglobulina estão elevados, principalmente nos estágios mais avançados, e podem ser usados como fator prognóstico e no acompanhamento do tratamento, com elevações sugerindo recaída da doença. As enzimas hepáticas (especialmente a fosfatase alcalina) elevam-se numa minoria de pacientes e podem ou não indicar acometimento hepático pelo LH.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico do LH é dado pelo histopatológico dos linfonodos acometidos. O clínico deve escolher o “melhor linfonodo” para ser biopsiado (o mais representativo). Este deve ser totalmente extirpado, pois para o diagnóstico é fundamental que o patologista visualize a arquitetura do linfonodo. O encontro das células de Reed-Sternberg, cercadas por um “pano de fundo” de linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos confirma o diagnóstico da doença. Nos casos duvidosos, procede-se à imuno-histoquímica, que irá revelar o padrão CD15 e CD30.

O estágio da doença (**Tabela 2**), determinado à época do diagnóstico, constitui-se em um dos principais determinantes da terapia, além de ser muito útil no acompanhamento dos resultados da terapêutica empregada. A classificação mais usada é a Ann Arbor, modificada posteriormente no encontro na cidade de Cotswolds, na Inglaterra (**Tabela 2**).

Como veremos adiante, o prognóstico e o tratamento da doença de Hodgkin dependem muito do estadiamento.

Tab. 2: Estadiamento da doença de Hodgkin (Ann Arbor, modificada por Cotswolds).

Estágio	Descrição	Frequência Relativa
Estágio I	Acometimento de uma única cadeia linfonodal ou estrutura linfoide (ex.: baço, timo, anel de Waldeyer) ou de um local extralinfático (IE).	13% IA: 12% IB: 1%
Estágio II	Acometimento de duas ou mais cadeias linfonodais ou estruturas linfoides no mesmo lado do diafragma, com ou sem contiguidade com local extralinfático (IIE).	47% IIA: 35% IIB: 12%
Estágio III	Acometimento de cadeias linfonodais ou estruturas linfoides em ambos os lados do diafragma. III1: apenas o andar superior do abdome (celíacos, portais, hilo esplênico) III2: acomete o andar inferior do abdome (para-aórticos, ilíacos, mesentéricos, inguinais)	30% IIIA: 17% IIIB: 13%
Estágio IV	Acometimento extranodal (ex.: fígado, medula óssea) não decorrente de extensão direta de um sítio linfonodal conhecido. O baço não está incluído, por ser considerado uma estrutura linfoide.	10% IVA: 3% IVB: 7%
Sufixos	A: Sem sintomas B (IA, IIA, IIIA, IVA) B: Com sintomas B (IB, IIB, IIIB, IVB) E: Acometimento de um único sítio extranodal, contíguo a uma cadeia linfonodal conhecida (ex.: IIE – acometimento cervical, mediastinal e pulmonar contíguo). X: Presença de grande massa (> 30% do mediastino ou maior que 10 cm de diâmetro máximo). S: Acometimento do baço (não usa mais este sufixo...) EC: Estágio Clínico (estadiamento sem contar com a laparotomia exploradora). EP: Estágio Patológico (estadiamento contando com a laparotomia exploradora).	

Como estadiar a doença de Hodgkin?

O estadiamento do LH é obrigatório para a decisão terapêutica e baseia-se na história e exame clínicos, na biópsia linfonodal, nos exames de imagem e na biópsia de medula óssea bilateral (estadiamento clínico ou EC). Atualmente, os procedimentos para avaliar a extensão da doença se tornaram menos invasivos e somente em raros casos indica-se a laparotomia exploradora com esplenectomia para estudo do baço e biópsias dos linfonodos abdominais para estudo (estágio patológico ou EP). Veja o **Quadro** abaixo com as recomendações atuais.

Procedimentos recomendados para o estadiamento da Doença de Hodgkin

- 1- Biópsia com material adequado (avaliada por hematopatologista experiente).
- 2- Biópsia de medula óssea e de sítios extranodais suspeitos (ex.: fígado, osso, pulmão, pele). Além de análise citológica de qualquer derrame seroso (ex.: pleural, pericárdico).
- 3- História e exame físico detalhados. Atenção aos sintomas B e às cadeias linfonodais acometidas, tamanho do fígado, baço e inspeção do anel de Waldeyer.
- 4- Exames laboratoriais de rotina: hemograma completo, VHS, função hepática, função renal.
- 5- Radiografia de tórax PA e perfil (avaliar presença de massa Bulky, isto é, maior do que 30% do diâmetro torácico).
- 6- TC de pescoço, tórax, abdome e pelve.
- 7- PET-scan, cintilografia com Gálio 67.

Dois terços dos pacientes com DH recém-diagnosticada apresentam evidência radiográfica de envolvimento intratorácico. Uma massa mediastinal “Bulky” é definida como aquela que ocupa mais de 30% do diâmetro torácico, ou aquela com mais do que 5-10 cm no seu maior eixo. Pacientes com grandes massas mediastinais têm risco aumentado de recaídas após tratamento radioterápico apenas.

A cintilografia com Gálio 67 era usada para avaliação do mediastino (acurácia menor para região abdominal/pélvica) e para avaliação de massas residuais após tratamento, porém, atualmente foi substituída pelo PET-scan (tomografia por emissão de pósitrons), cuja sensibilidade maior é capaz de alterar o estadiamento em até 20% das vezes. O PET-scan também é muito útil para acessar a resposta da doença durante o tratamento (alguns estudos demonstram que o PET negativo após o 2º ciclo de quimioterapia prediz melhor sobrevida) e massas residuais ao final do tratamento (permite a discriminação entre linfoma ativo e tecido fibronecrótico). Duas coisas importantes a respeito dessa nova ferramenta diagnóstica: 1) O valor preditivo negativo deste exame é alto, em torno de 91-95%, no entanto, o valor preditivo positivo é muito

variável, de 25-100% em diferentes estudos. Desta forma, um PET negativo serve para afastar doença em atividade, porém o PET positivo... Gera muita discussão a respeito da conduta a ser seguida posteriormente; 2) O custo ainda é extremamente elevado!

E a laparotomia exploradora?

Embora seja o exame padrão-ouro utilizado para estadiamento no passado, tem sido raramente indicada nos dias atuais. Há um tempo atrás, quando quase todos os pacientes no EC I ou II supradiaphragmático eram tratados apenas com radioterapia, a laparotomia exploradora era fundamental para afastar a doença abdominopélvica. Entretanto, hoje em dia o tratamento para estes estágios costuma ser quimioterapia + radioterapia (terapia combinada): o acréscimo da quimioterapia elimina a necessidade da laparotomia, pois é capaz de eliminar qualquer doença abdominal oculta... Além disso, o avanço das técnicas de exames de imagem e a estratégia de tratamento baseada em grupos de risco tornou este procedimento invasivo desnecessário na grande maioria dos casos, sendo limitado aos pacientes com doença infradiaphragmática ou oculta em que a biópsia guiada por TC ou por US não possa ser realizada, ou não possa produzir um material significativo para análise.

T RATAMENTO E PROGNÓSTICO

Como vimos na **Tabela 2**, a maioria dos pacientes com LH é diagnosticada no estágio II (quase metade dos casos), principalmente IIA (assintomáticos). Isto vale mais para o LH esclerose nodular (o subtipo mais comum, típico dos jovens com LH). Estes pacientes descobrem a doença ao perceberem o crescimento de um “caroço” cervical ou pelo achado de aumento do mediastino na radiografia de tórax. A chance de cura destes pacientes é de **80-90%**. Analise atentamente a **Tabela 3** e veja a chance de cura do LH, conforme o seu estadiamento.

Tab. 3: Chance de cura no linfoma de Hodgkin.

Estágio IA e IIA	80-90%
Estágio IB e IIB	80-85%
Estágio IIIA	75-80%
Estágio IIIB	60%
Estágio IV	60%

Veja a enorme chance de cura dos estágios I e II e pense sobre uma chance de cura de 60% no estágio mais avançado da doença... Para uma neoplasia agressiva, uma chance de cura de 60% nos estágios avançados ainda é considerada favorável!!!

As principais ferramentas no tratamento do LH são a **quimioterapia** e a **radioterapia**, pois as células neoplásicas deste tumor são extremamente quimiossensíveis e radiosensíveis... O

transplante autólogo de células hematopoiéticas é reservado para os casos de recidiva à quimioterapia (2ª linha de tratamento). Uma nova droga, o **brentuximab vedotin** (*Adcetris*), recentemente foi aprovada como 3ª linha de tratamento, isto é, indicada para as recidivas após o transplante autólogo. A taxa de resposta à medicação é impressionante (75% dos pacientes, sendo que 35% têm resposta completa neste contexto). Há, inclusive, estudos em andamento para verificar se o brentuximab vedotin pode ser incorporado ao tratamento de 1ª linha, substituindo a bleomicina no esquema ABVD (o fármaco mais “problemático” desse esquema, por causar fibrose pulmonar)...

Enfim, a escolha do tratamento deve levar em consideração o estágio da doença (principal determinante), o estado clínico do paciente e a presença de outras patologias associadas.

- Radioterapia

Foi o primeiro tratamento eficaz no LH. Quando utilizada isoladamente, a radioterapia precisa envolver todos os sítios e possíveis sítios envolvidos na doença, usando doses altas de radiação. Com o advento da terapia combinada (quimioterapia + radioterapia), pode-se irradiar apenas as áreas indubitavelmente envolvidas na doença e com doses menores, acarretando menos efeitos adversos a curto e longo prazo. Os efeitos adversos imediatos da radioterapia são: boca seca, alteração do paladar, faringite, náusea, tosse seca, dermatite. Eles tendem a desaparecer rapidamente. Os efeitos que aparecem 1-3 meses após são: **sinal de Lhermitte** (o mais comum, aparecendo em 15% dos casos), caracterizado por uma sensação de choque irradiando pelas costas e membros inferiores após a flexão da cabeça, pneumonite e pericardite. O sinal de Lhermitte costuma desaparecer em poucos meses... Os efeitos tardios são o hipotireoidismo, a infertilidade (irradiação pélvica) e as neoplasias secundárias.

As neoplasias secundárias à radioterapia ocorrem geralmente com altas doses de irradiação e após dez anos ou mais do tratamento. As principais são representadas pelos tumores sólidos, especialmente o **carcinoma de pulmão** e o **carcinoma de mama** (especialmente em mulheres < 30 anos), mas também o Ca gástrico e o melanoma.

Os tipos de Radioterapia (RT) utilizados no LH são os seguintes:

- **RT de “campo envolvido”**: apenas da região clinicamente envolvida na doença (ex.: região cervical + supraclavicular ou região mediastinal).
- **RT “em manto”** (FIGURA 3): toda a região cervical, supraclavicular, mediastinal e axilar.
- **RT de “campo estendido”** (FIGURA 3): em geral, refere-se ao campo de manto + andar superior do abdome (para-aórtico + baço).
- **RT em “Y” invertido**: pelve + andar superior do abdome (para-aórtico + baço).
- **RT total**: manto + andar superior do abdome + pelve.

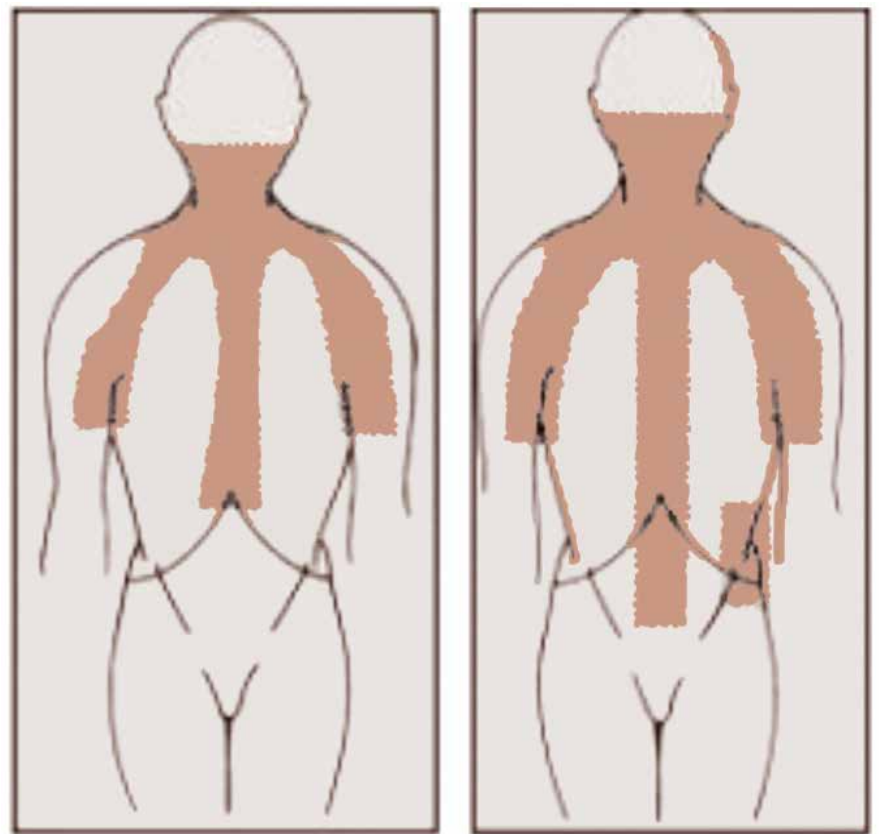


Fig. 3: A cor cinza sinaliza o foco da radioterapia. No lado esquerdo, temos a RT “em manto”, voltada para a região cervical, supraclavicular, mediastinal e axilar. No lado direito, temos a RT de “campo estendido”, acrescentando ao campo o baço e a cadeia para-aórtica.

- Quimioterapia

A quimioterapia de escolha para tratar o linfoma de Hodgkin atualmente é o esquema **ABVD** (abaixo). Este esquema é pouco mielotóxico, pois usa doses baixas de antraciclina, e, além disso, não costuma trazer maiores sequelas tardias e não é leucemogênico.

Esquema ABVD

Adriamicina (doxorubicina) 25 mg/m²
 Bleomicina 10 mg/m²
 Vinblastina 6 mg/m²
 Dacarbazina 375 mg/m²

É feita uma dose de cada uma das quatro drogas (um ciclo) a cada 15 dias, num total de pelo menos quatro ciclos.

Vamos agora traçar as principais recomendações quanto à melhor terapia de acordo com o estágio do LH...

1- Estágio I e II (“doença precoce”)

A maioria dos pacientes com LH esclerose nodular apresenta doença localizada ao diagnóstico. A chance de cura está entre **80-90%**, na ausência de critérios de prognóstico desfavorável. Existem algumas divergências entre os grandes grupos que estudam DH no que tange à classificação da doença em estágio precoce x avançado, prognóstico favorável x desfavorável, mas vamos levar em consideração aqui a classificação segundo o grupo europeu ECOG, na qual estágio precoce se refere aos estágios I e II (supradiafragmáticos) e doença avançada se refere aos estágios III e IV. O grupo ECOG considera os estágios I e II com doença “Bulky” como estágio avançado.

É importante subclassificar os pacientes com doença em fase precoce (estágios I e II) em grupo de prognóstico favorável e grupo de prognóstico desfavorável, pois isto terá implicância no manejo terapêutico.

1- Prognóstico “favorável” (todos os seguintes): idade < 50 anos, esclerose nodular, ausência de sintomas B, três ou menos cadeias linfoides acometidas, ausência de doença volumosa (bulky), VHS < 50 mm/h.

2- Prognóstico “desfavorável” (pelo menos um dos seguintes): idade > 50 anos, celularidade mista, sintomas B, > 3 cadeias acometidas, doença volumosa (bulky), VHS > 50 mm/h ou VHS > 30 mm/h na vigência de sintomas B.

O tratamento da DH em estágio precoce está mudando. Antigamente, a radioterapia de campo estendido era considerada o tratamento padrão, com 90- 98% de remissão completa. Porém, as altas taxas de recaída (30-40%) e os efeitos colaterais fatais de longo prazo levaram ao abandono dessa modalidade de tratamento, sendo substituída pela terapia combinada: quimioterapia em baixas doses (apenas para o controle de possível doença oculta) associada à radioterapia de campo envolvido. Os estudos atuais estão sendo desenvolvidos com o objetivo de diminuir as complicações a longo prazo do tratamento da DH, sem, no entanto, aumentar a mortalidade pela doença. Estão buscando a dose ideal de QT e de RT para cada estágio, levando em consideração os outros fatores prognósticos, para não se tratar demais pacientes com prognóstico favorável, nem se tratar de menos pacientes com maior risco de mortalidade ou recaída.

Sendo assim, a modalidade combinada de quimioterapia, consistindo em dois ciclos do ABVD, seguidos de radioterapia com campo envolvido na dose de 30 Gy, é considerada o tratamento de 1ª linha padrão para DH de **estágio precoce com prognóstico favorável**, até que um tratamento menos tóxico se prove igualmente efetivo.

Estágio Precoce com Prognóstico Favorável
(EC I – II A/B sem fatores de risco)
Dois ciclos de ABVD + RT campo envolvido
30 Gy

2- Estágio III e IV (“doença avançada”), ou Estágio precoce com prognóstico “desfavorável”

A terapia de escolha é o esquema ABVD por seis ciclos no mínimo, garantindo pelo menos dois ciclos após a remissão da doença. A chance de cura está em torno de **60%**. A RT de “campo envolvido” só é feita sob massas linfonodais volumosas (“Bulky”) especialmente mediastinais ou em massas residuais com PET positivo.

Esquemas alternativos um pouco mais eficazes que o ABVD são os esquemas **BEACOPP** e **STANFORD V**. Apesar de sua maior eficácia, tais esquemas são bem mais tóxicos (ex.: elevada mielotoxicidade, necessitando de suporte com G-CSF) e contêm agentes alquilantes, que predisõem ao surgimento de mielodisplasia e LMA secundária no futuro. Além do mais, eles não demonstraram superioridade consistente em termos de aumento de sobrevida em comparação com o ABVD, logo, este último ainda é o esquema de primeira linha mesmo na doença avançada...

Estágio Avançado ou Estágio Precoce com Prognóstico “Desfavorável”
(EC III – IV)

Seis ciclos de ABVD ± RT 30 Gy

3- Tratamento da Recidiva

Quando ocorrem recidivas, estas aparecem geralmente dentro dos primeiros três anos. A cintilografia com Gálio 67 ou o PET-*scan* são excelentes exames para detectar recidiva ou doença residual pós-terapia.

Se a doença recidivar após um ano da primeira quimioterapia, o “resgate” pode ser feito com novo esquema ABVD. Caso não responda adequadamente, o paciente deve ser submetido ao **transplante autólogo** de células hematopoiéticas, após um esquema de condicionamento com altas doses de ciclofosfamida, BCNU (carmustina) e etoposídeo (esquema CBV) ou com altas doses de BCNU, etoposídeo, ara-C e melfalan (esquema BEAM). A chance de cura é de **50-60%** e a mortalidade do transplante é baixa (< 5%).

Se a doença ocorrer dentro de um ano após a primeira quimioterapia ou simplesmente não remitir após a QT, a conduta de maior eficácia é quimioterapia de resgate (esquema **DHAP**, ver capítulo de LNH), seguido do transplante autólogo. A chance de cura chega a **40%**.

Os pacientes não candidatos a transplante autólogo devem receber como regime paliativo a **gemcitabina** 1.250 mg/m² IV semanal (três doses semanais seguidas, repetindo a cada quatro semanas).

O tratamento da recidiva após o transplante autólogo agora tem sido feito com **brentuximab vedotin**, apresentando excelentes taxas de resposta!

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyer RM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):399–408.
2. Meyer RM et al. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4488–95.
3. Viviani S et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):203–12.
4. Younes A et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1812–21.
5. Engert A et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):640–52.
6. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
7. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
8. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
9. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016.
10. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
11. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
12. Gobbi, PG, Cavalli, C, Gendarini, A, et al. Re-evaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56:2874.
13. Tubiana, M, Attie, E, Flamant, R, et al. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31:1801.
14. Mauch, P, Goodman, R, Hellman, S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 42:1039.
15. Devizzi, L, Maffioli, L, Bonfante, V, et al. Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 1:53.
16. Advani, RH, Horning, SJ. Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36:270.
17. Ng, AK, Weeks, JC, Mauch, PM, Kuntz, KM. Decision analysis on alternative treatment strategies for favorable- prognosis, early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:3577.
18. Leibenhaut MH, Hoppe RT, Efron B, et al. Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:81.
19. Mauch, P, Larson, D, Osteen, R, et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:257.
20. Sombeck, MD, Mendenhall, NP, Kaude, JV, et al. Correlation of lymphangiography, computed tomography, and laparotomy in the staging of Hodgkin's disease [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:425.
21. Cho, LC, Levinson, BH, Glatstein, E. To Lap or not to lap. *Oncologist* 1996; 1:120.
22. Specht, L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6:146.
23. Crnkovich, MJ, Hoppe, RT, Rosenberg, SA. Stage IIB Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1986; 4:472.
24. Crnkovich, MJ, Leopold, K, Hoppe, RT, Mauch, PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1041.
25. Thar, TL, Million, RR, Hausner, RJ, McKetty, MH. Hodgkin's disease, stages I and II: relationship of recurrence to size of disease, radiation dose, and number of sites involved. *Cancer* 1979; 43:1101.
26. Fabian, CJ, Mansfield, CM, Dahlberg, S, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med* 1994; 120:903.
27. Bartlett, NL, Rosenberg, SA, Hoppe, RT, et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1995; 13:1080.
28. Singer, CR, Goldstone, AH. Clinical studies of ABMT in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Haematol* 1986; 15:105.
29. Armitage, JO. Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. *Blood* 1989; 73:1749.
30. Cabanillas, F, Velasquez, WS, McLaughlin, P, et al. Results of recent salvage chemotherapy regimens for lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1988; 25:47.
31. Soiffer, RJ, Caligiuri, MA, Tondini, C, Canellos, GP. High-dose cytosine arabinoside in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. Limited role as a single agent. *Cancer* 1989; 64:2014.
32. Velasquez, WS, Cabanillas, F, Salvador, P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose ara-c and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71:117.
33. Goss, PE, Shepherd, FA, Scott, JG, et al. Dexamethasone/ifosfamide/cisplatin/etoposide (DICE) as therapy for patients with advanced refractory non-Hodgkin's lymphoma: Preliminary report of a phase II study. *Ann Oncol* 1991; 2 Suppl 1:43.
34. Velasquez, WS, McLaughlin, P, Tucker, S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169.
35. Rodriguez, MA, Cabanillas, FC, Velasquez, W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; 13:1734.
36. Guglielmi, C, Gomez, F, Philip, T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:3264.
37. Sparano, JA, Wiernik, PH, Leaf, A, Dutcher, JP. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma: evidence for a schedule-dependent effect favoring infusional administration of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:1071.
38. Gutierrez, M, Chabner, BA, Pearson, D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000; 18:3633.
39. Moskowitz, CH, Bertino, JR, Glassman, JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3776.
40. Kewalramani, T, Zelenetz, AD, Hedrick, EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-hodgkin lymphoma: An intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96:2399.
41. Foran, JM, Rohatiner, AZ, Coiffier, B, et al. Mul-

- ticenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:546.
42. Foran, JM, Rohatiner, AZ, Cunningham, D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:317.
43. Freedman, AS, Neuberg, D, Gribben, JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16:13.
44. Andersen, NS, Donovan, JW, Borus, JS, et al. Failure of immunologic purging in mantle cell lymphoma assessed by polymerase chain reaction detection of minimal residual disease. *Blood* 1997; 90:4212.
45. Adkins, D, Brown, R, Goodnough, LT, et al. Treatment of resistant mantle cell lymphoma with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:97.
46. Rodriguez, J, Munsell, M, Yazji, S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral t-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19:3766.
47. Shipp, MA, Abeloff, MD, Antman, KH, et al. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol* 1999; 17:423.
48. Freedman, AS, Takvorian, T, Anderson, KC, et al. Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 1990; 8:784.
49. Peterson, FB, Appelbaum, FR, Hill, R, et al. Autologous marrow transplantation for malignant lymphoma: A report of 101 cases from Seattle. *J Clin Oncol* 1990; 8:638.
50. Philip, T, Armitage, JO, Spitzer, G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316:1493.
51. Phillips, GL, Fay, JW, Herzig, RH, et al. The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood* 1990; 75:831.
52. Mink, SA, Armitage, JO. High-dose therapy in lymphomas: a review of the current status of allogeneic and autologous stem cell transplantation in hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2001; 6:247.
53. Vose, JM, Zhang, MJ, Rowlings, PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: A report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001; 19:406.
54. Cortelazzo, S, Rambaldi, A, Rossi, A, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 114:333.
55. Philip, T, Guglielmi, C, Chauvin, F, et al. Autologous bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy (DHAP) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the PARMA randomized study. *Proc ASCO* 1995; 14:390.
56. Blay, J, Gomez, F, Sebban, C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: Analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood* 1998; 92:3562.
57. Sweetenham, JW, Liberti, G, Pearce, R, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma: Results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12:1358.
58. Chopra, R, Goldstone, AH, Pearce, R, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: A case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10:1690.
59. Sweetenham, J, Pearce, R, Taghipour, G, et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma— outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14:2465.
60. Brenner, M, Rill, D, Moen, R, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341:85.
61. Deisseroth, A, Zu, Z, Claxton, D, et al. Genetic marking shows that Ph+ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 1994; 83:3068.
62. Jacquy, C, Soree, A, Lambert, F, et al. A quantitative study of peripheral blood stem cell contamination in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: one-half of patients significantly mobilize malignant cells [In Process Citation]. *Br J Haematol* 2000; 110:631.
63. Gribben, JG, Freedman, AS, Neuberg, D, et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1525.
64. Sharp, J, V, WP, Kessinger, A, et al. Significance of detection of tumor cells in hematopoietic stem cell harvests of patients with breast cancer. In: *Autologous bone marrow transplantation V*, Dicke, K, Armitage, J, Dicke-Evinger, M (Eds), NE, University of Nebraska Medical Center, Omaha 1991. p.385.

MIELOMA MÚLTIPLO

(E OUTRAS DISCRASIAS PLASMOCITÁRIAS)

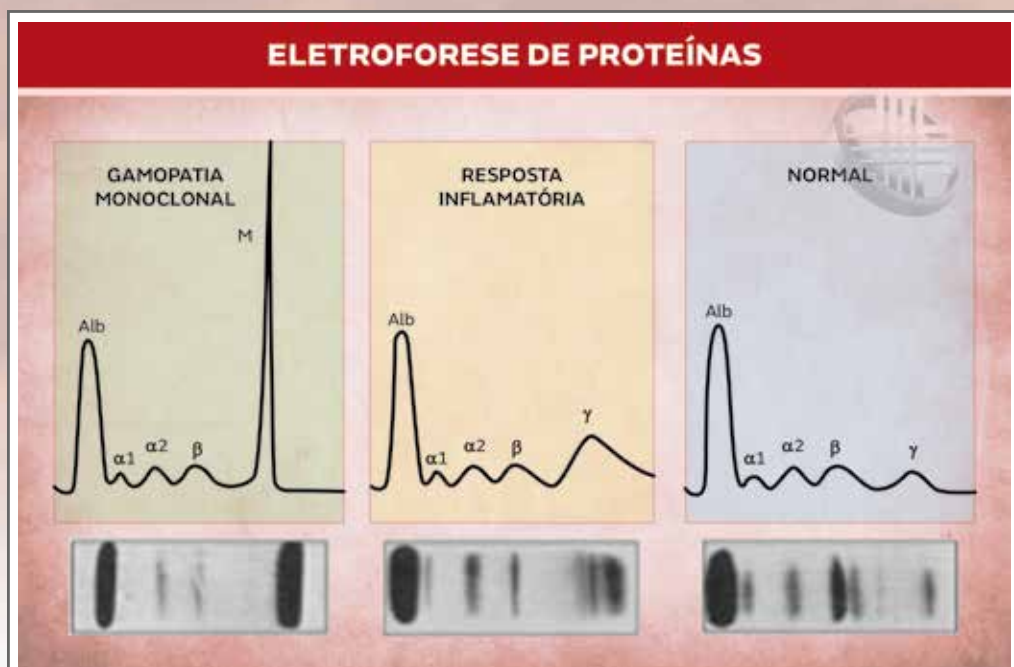


Fig. 1: Eletroforese de proteínas plasmáticas. Observe o componente M na eletroforese da esquerda, caracterizando-se como um pico alto e estreito na topografia da gamaglobulina. Na eletroforese do meio, há uma hipergamaglobulinemia policlonal, visualizada como um aumento de base larga. A eletroforese da direita está normal, com a representação da albumina e das frações de globulina (α_1 , α_2 , β e γ).

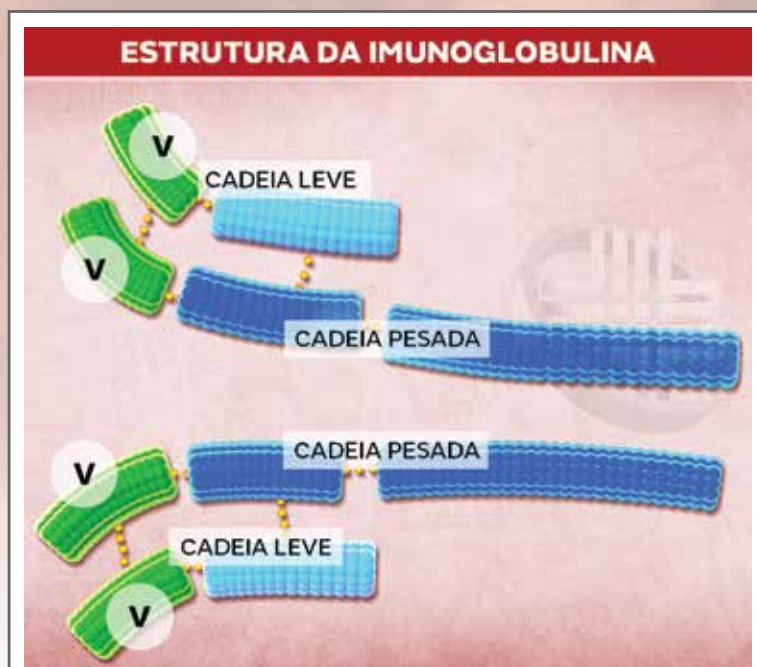


Fig. 2: As Imunoglobulinas contêm duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Tanto as primeiras como as últimas possuem uma extremidade contendo a região variável (V). As cadeias pesadas podem ser de cinco isotipos: gama (γ), alfa (α), mu (μ), delta (δ) ou épsilon (ϵ). As cadeias leves podem ser de apenas dois tipos: kappa (κ) e lambda (λ).

INTRODUÇÃO – GAMOPATIAS MONOCLONAIS

Sem sombra de dúvida, esta é uma apostila complexa e bastante difícil, pois reúne de forma sucinta as principais neoplasias hematológicas. Se você já leu os outros capítulos, está prestes a finalizar este tema de extrema importância. Agora, só falta um grupo de doenças: as *discrasias plasmocitárias*, representadas aqui pelo **mieloma múltiplo** e pela **macroglobulinemia de Waldenström**... Trata-se de neoplasias nas quais um clone plasmocitário se acumula na medula óssea (mieloma múltiplo), ou um clone linfoplasmocitário se acumula no tecido linfóide + medula óssea (macroglobulinemia de Waldenström).

SAIBA MAIS...

A palavra *krasys*, em grego, quer dizer “mistura”. Uma *discrasia sanguínea*, portanto, significa “sangue com uma mistura ruim”, isto é, existem elementos sanguíneos malignos em meio aos elementos normais... As discrasias plasmocitárias constituem o grupo das neoplasias derivadas dos plasmócitos (células B com diferenciação terminal).

Os plasmócitos são células capazes de produzir e secretar as imunoglobulinas, ou anticorpos. Quando um clone plasmocitário se multiplica no organismo, aparece no plasma o seu produto – a imunoglobulina “monoclonal”. Um pico monoclonal (ou seja, formado por uma única imunoglobulina específica) pode, então, ser detectado na eletroforese das proteínas plasmáticas, e passa a ser denominado “componente M” ou “paraproteína M” (M de monoclonal) – **FIGURA 1**.

O componente M é encontrado em **1%** da população adulta, sendo **5%** nos indivíduos com > 70 anos. Contudo, em **60%** dessas pessoas

nenhuma doença é detectada! O prognóstico delas é incerto, e assim recebem a denominação **Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado**, ou GMSI (“gamopatia” vem de gamaglobulina – sinônimo de imunoglobulina). Provavelmente existe uma neoplasia plasmocitária, porém, seu comportamento biológico é variável... Após 20 anos de acompanhamento, 25% desses pacientes desenvolve mieloma múltiplo e 15% macroglobulinemia de Waldenström. Cerca de 20% evolui de forma estável e permanece hígido, recebendo a nomenclatura “*Gamopatia Monoclonal Benigna*”. O restante morre de causas não relacionadas.

Para compreendermos as gamopatias monoclonais, é preciso conhecer a composição das gamaglobulinas (ou imunoglobulinas). *Qual é a estrutura das imunoglobulinas?* São proteínas compostas por quatro cadeias polipeptídicas – duas cadeias pesadas e duas cadeias leves – **FIGURA 2**. Cada cadeia (leve ou pesada) possui numa de suas extremidades a região variável (V), que confere a especificidade do anticorpo ao seu antígeno e, na outra extremidade, a região constante (C). Existem cinco isotipos de cadeia pesada, representados por letras gregas: gama (γ), alfa (α), mu (μ), delta (δ) e épsilon (ϵ). Os isotipos das cadeias pesadas formam a base para a classificação das imunoglobulinas em cinco classes (fazendo analogia com a letra grega do isotipo): **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD** e **IgE**, colocados aqui na ordem decrescente de nível plasmático. A IgG é ainda subdividida em quatro subclasses (IgG₁, IgG₂, IgG₃ e IgG₄), a IgA em duas (IgA₁ e IgA₂). IgM, IgD e IgE não possuem subdivisão alguma. Só existem dois tipos de cadeia leve: **kappa** (κ) e **lambda** (λ). Como veremos, nas discrasias plasmocitárias o componente M pode ser formado pela imunoglobulina completa, ou por apenas uma cadeia pesada ou mesmo uma cadeia leve.

MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é o principal representante das neoplasias plasmocitárias. Afeta caracteristicamente a população > 50 anos (idade média de apresentação = 65 anos), sendo muito raro em indivíduos com menos de 40 anos (2% do total). Representa cerca de 10% das neoplasias hematológicas, sendo mais comum no sexo masculino e na raça negra.

Os marcos da doença são: plasmocitose medular + gamopatia monoclonal + lesões de órgão-alvo (anemia, lesões ósseas *líticas*, hipercalcemia e insuficiência renal).

PATOGÊNESE

A origem do clone neoplásico do mieloma múltiplo parece ser um linfócito B de memória ou um plasmablasto. Essas células são formadas no tecido linfóide (linfonodos, baço) a partir dos centrócitos (células B presentes nos centros germinativos e que foram selecionadas pela estimulação antigênica). O plasmablasto sai do tecido linfóide e migra para a medula óssea, onde se transforma em plasmócito, uma célula altamente capaz de produzir anticorpos.

No mieloma múltiplo, o clone neoplásico pode surgir inicialmente no tecido linfóide, porém, somente no microambiente da medula óssea encontra as devidas condições para se proliferar... A medula então se torna repleta de plasmócitos neoplásicos – as “células do mieloma” – alguns de morfologia semelhante aos plasmócitos normais e outros com características atípicas: *assincronia núcleo-citoplasmática* (núcleo imaturo, com nucléolos, e citoplasma maduro, com retículo endoplasmático bem formado), *plasmócitos grandes, binucleados* ou *trinucleados*, com *vacúolos citoplasmáticos* – as famosas **células de Mott** (**FIGURA 3**).

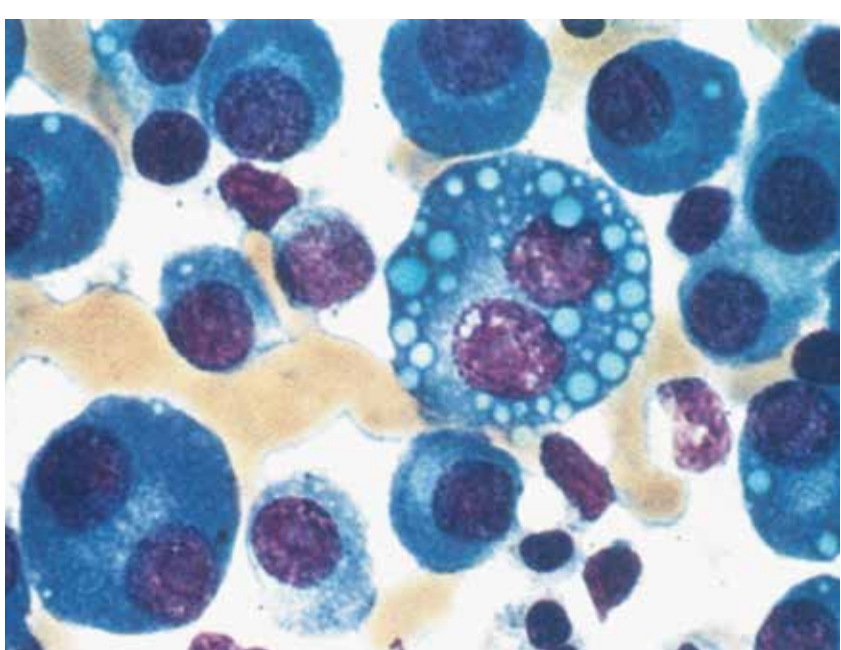


Fig. 3: “Células do mieloma”. Os plasmócitos são reconhecidos por serem células de núcleo excêntrico e citoplasma basofílico. Nesta figura, observamos plasmócitos típicos, mas também plasmócitos binucleados e com grandes vacúolos citoplasmáticos – células de Mott. Esses vacúolos contêm imunoglobulina monoclonal.

As “células do mieloma” se proliferam na medula óssea, ocupando o espaço das células hematopoiéticas. Neste processo, liberam subs-

tâncias que inibem a proliferação dos eritroblastos (justificando a anemia e a eventual pancitopenia) e ativam os osteoclastos – células incriminadas na reabsorção óssea. A hiperatividade osteoclástica (associada à inibição osteoblástica) em volta dos focos de neoplasia medular é o principal mecanismo da destruição óssea que acompanha a doença... As “células do mieloma”, na verdade, interagem com diversas células da medula óssea, ativando umas, inibindo algumas e sendo ativadas por outras (células dendríticas, osteoblastos, osteoclastos, células do estroma). A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina fundamental para a proliferação das células mielomatosas.

SAIBA MAIS...

No mieloma múltiplo, a **osteoprotegerina** tem sua síntese reduzida. A função dessa substância é “sequestrar” o **RANK-L** (o ligante do receptor RANK), impedindo sua ligação ao **RANK** (cujas função é ativar os osteoclastos, promovendo reabsorção óssea). Logo, como o RANK-L se torna mais disponível, o RANK acaba sendo hiperestimulado, o que representa um dos principais mecanismos pelos quais o MM aumenta a atividade osteoclástica, levando à formação das lesões ósseas *líticas*! Já se encontram em estudo diversos inibidores específicos do RANK. Espera-se que essas drogas sejam capazes de diminuir a morbidade do MM, permitindo um melhor controle de seu comprometimento esquelético...

Anomalias citogenéticas são encontradas em até 50% dos casos, incluindo a monossomia do 13, a trissomia do 9 e algumas translocações – t(4;14), t(14;16) e t(14;20). A deleção do 17p confere péssimo prognóstico.

Outros aspectos da fisiopatologia do mieloma múltiplo, como a lesão renal e a predisposição às infecções, serão detalhados adiante durante a descrição das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas do mieloma múltiplo geralmente aparecem de forma lenta e gradual, acometendo especialmente o sistema hematológico, os ossos e a função renal.

Antes de revisarmos cada tipo de manifestação, vamos ressaltar alguns conceitos gerais importantes:

Mieloma Múltiplo (O que eu não posso deixar de saber?)

1- O termo “mieloma múltiplo” vem do fato da doença acometer múltiplos focos da medula óssea funcionante (vermelha), presente nas costelas, coluna vertebral, esterno, clavículas, ossos do crânio, pelve, escápulas e extremidades proximais. Esses ossos podem ser a fonte

de dores contínuas, fraturas patológicas e lesões líticas na radiografia.

2- A anemia é decorrente não só da ocupação medular, mas principalmente dos fatores inibitórios da eritropoiese secretados pelas “células do mieloma”. Está quase sempre presente no momento do diagnóstico.

3- Em cerca de **80%** dos casos de mieloma múltiplo aparecem cadeias leves na urina, as quais são chamadas de *proteína de Bence Jones*. As cadeias leves são naturalmente sintetizadas numa proporção maior que as cadeias pesadas, o que faz com que toda vez que uma imunoglobulina seja produzida, ocorra uma “sobra” de cadeias leves que circulam de forma livre no plasma e são rapidamente filtradas nos glomérulos. No MM, devido à síntese exagerada de imunoglobulina (componente M), na maioria das vezes há uma produção igualmente exagerada de cadeias leves, determinando proteinúria significativa... Por serem tóxicas aos túbulos renais, as cadeias leves acabam causando uma nefropatia crônica nesses doentes – o famoso “rim do mieloma”.

4- A destruição óssea contínua promove a liberação de cálcio. A hipercalcemia e hipercalcúria resultantes podem contribuir para a insuficiência renal ou mesmo causá-la.

5- Apesar do total de imunoglobulinas estar bastante elevado, devido ao componente M, o nível das imunoglobulinas normais encontra-se baixo (hipogamaglobulinemia funcional), sendo este um dos principais mecanismos da susceptibilidade às infecções dos pacientes com mieloma múltiplo. É só você pensar assim: “existe hiperproteinemia, porém, tirando o componente M, não sobra muita proteína no sangue do paciente (incluindo as imunoglobulinas normais e outros fatores de defesa)”.

1. Lesões Esqueléticas

As lesões ósseas são extremamente comuns em sítios que possuem medula óssea funcionante, como as costelas, corpos vertebrais, calota craniana, esterno e porções proximais das cinturas pélvica e escapular. Inicialmente, os pacientes se queixam de dor intermitente, localizada em geral na região lombar e, menos comumente, nas extremidades e região torácica. A dor pode irradiar para os membros inferiores, sugerindo *radiculopatia* associada.

As fraturas patológicas são frequentes, mas como elas predominam na coluna torácica, num primeiro momento podem ser confundidas com pleurisia ou doença neurológica. As fraturas por compressão dos corpos vertebrais podem ser responsáveis por uma importante diminuição da estatura do paciente... A dor chama atenção pela sua intensidade e refratariedade aos AINEs (que, inclusive, são importantes contribuintes para a disfunção renal nos pacientes com MM). A dor é tipicamente intermitente, associada ao

movimento, mas quando se torna contínua devemos suspeitar de fratura patológica!

As alterações radiológicas características consistem sempre em **lesões líticas**, arredondadas, do tipo “insuflantes” (*punched out*), que acometem as regiões do esqueleto acima descritas. Nas costelas, as lesões osteolíticas assumem um aspecto “pontilhado”... A radiografia de crânio apresenta múltiplas lesões líticas, o que é sugestivo, mas não específico (pois também podem ocorrer no Ca de pulmão ou mama metastático) – **FIGURA 4**. O acometimento da coluna vertebral é representado por formações tumorais globulares, rarefação óssea de permeio e desaparecimento dos discos intervertebrais, poupando os pedículos (ver adiante).

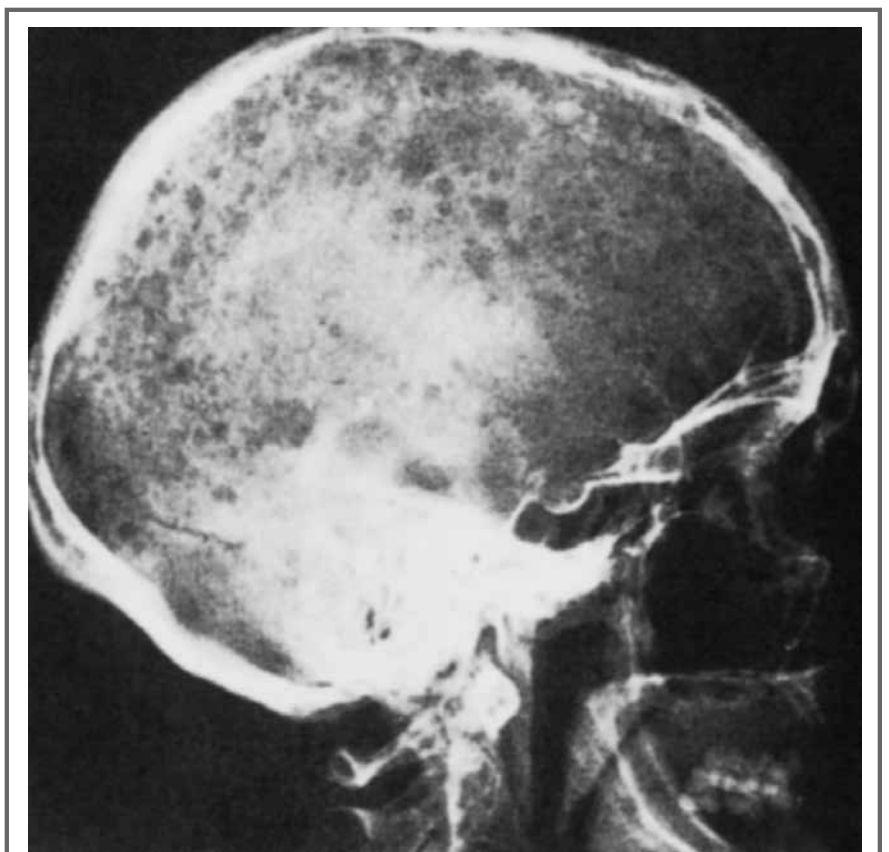


Fig. 4: “Crânio do mieloma múltiplo”. Observe as múltiplas lesões líticas, algumas com aspecto “insuflante” (*punched out*). Este mesmo crânio pode ser encontrado nas metástases ósseas do câncer de mama, pulmão e tireoide.

O principal diagnóstico diferencial é com metástases ósseas líticas oriundas de carcinomas de mama, pulmão, tireoide etc. Duas são as principais diferenças entre o mieloma múltiplo e as metástases carcinomatosas: (1) a dor óssea no MM geralmente é movimento-dependente, enquanto na metástase, a dor costuma ser contínua e com piora noturna (lembrar que no MM tal padrão também pode ocorrer, mas sugere a presença de fratura); (2) as lesões do MM *pouparam os pedículos vertebrais*, enquanto a metástase tem preferência por essas estruturas.



ATENÇÃO

As lesões ósseas do mieloma geralmente não são detectadas pela cintilografia óssea, pois a atividade osteoblástica está inibida, não havendo neoformação óssea. Os exames de imagem capazes de detectá-las são a radiografia convencional, a TC e a RNM, bem como o PET-*scan* (método mais sensível). Por motivo semelhante, a fosfatase alcalina sérica (enzima produzida pelos osteoblastos hiperativos, aumentada na maioria das doenças ósseas) costuma ter valores normais!

Em alguns pacientes, alterações ósseas “não clássicas” podem ser observadas, com *osteoporose* ou *osteopenia difusas*, com ou sem a presença de lesões líticas associadas...

O que é o Plasmocitoma Solitário? É um tumor ósseo constituído de plasmócitos neoplásicos monoclonais. Apresenta-se como uma lesão única, cística, de maior tamanho e mais irregular do que a lesão “pontilhada” observada no MM. Nesta condição, não observamos acometimento de outras áreas do esqueleto e o componente M é inexistente – “Mieloma Localizado”. Mesmo quando estamos frente a uma lesão compatível com plasmocitoma solitário, a fim de afastarmos mieloma MÚLTIPLO, devemos examinar áreas da medula óssea distantes da lesão (que podem ainda não ser clinicamente evidentes). Infelizmente, boa parte destes pacientes acaba desenvolvendo MM no futuro, mesmo aqueles com tumor “curado” por cirurgia ou radioterapia.

2. Susceptibilidade às Infecções

A infecção bacteriana é a principal causa de morte nos pacientes com MM! Essa propensão é explicada por dois mecanismos que se somam: uma queda na produção e um aumento na degradação periférica das imunoglobulinas normais, levando à *hipogamaglobulinemia funcional*. A imunoglobulina do componente M não tem função fisiológica – na verdade, só é prejudicial, como veremos adiante... Encontramos também no MM uma diminuição dos níveis de linfócitos T CD4+ (“maestros” da imunidade celular), uma opsonização defeituosa de micro-organismos invasores e uma função granulocítica alterada. Dessa forma, o paciente com MM possui problemas tanto da imunidade humoral, quanto da imunidade celular, bem como da função neutrofílica (imunidade inata). Além disso, existe o efeito imunossupressor adicional do próprio tratamento, especialmente com corticoides, aumentando ainda mais o risco de infecções... Os agentes infecciosos mais comuns nas fases precoces da doença são as **bactérias encapsuladas**, principalmente o *Streptococcus pneumoniae*, seguido pelo *Haemophilus influenzae*. Tais agentes provocam pneumonias e sinusites de repetição. Em fases tardias e durante o tratamento, a sepse por *Staphylococcus aureus* ou por *Gram-negativos entéricos* passa a ser o principal problema. O diagnóstico precoce e o pronto estabelecimento de antibioticoterapia empírica de amplo espectro são essenciais. Antibioticoprofilaxia com sulfametoxazol/trimetropim tem se mostrado eficaz em diminuir a frequência das complicações infecciosas. A vacinação contra influenza é segura, e pode beneficiar estes pacientes.

3. Envolvimento Renal

(Ver o Volume III da Série “Nefrologia”)

Cerca de metade dos pacientes com MM apresentam redução do *clearance* de creatinina (insuficiência renal) ao diagnóstico, enquanto cerca de **25%** já têm aumento da ureia e creatinina (azotemia). Esta disfunção dos rins pode ser causada por diversos fatores, predominando o “rim do mieloma” e a hipercalcemia. Alguns pacientes também fazem lesão glomerular por amiloidose AL.

“RIM DO MIELOMA”

As cadeias leves da imunoglobulina são pequenas o suficiente para serem filtradas pelo glomérulo e aparecerem na urina. Ganham a nomenclatura de **Proteína de Bence Jones** (ver adiante em “Laboratório”). Podem provocar lesões irreversíveis às células tubulares. As células tubulares proximais endocitam a proteína de BJ, extraíndo-a do fluido tubular. Contudo, esta proteína é extremamente tóxica para as células, levando a uma disfunção tubular proximal – a **Síndrome de Fanconi** (bicarbonatúria ou acidose tubular tipo II, aminoacidúria, glicosúria, hipofosfatemia, hipouricemia); o MM é a causa mais comum desta síndrome em adultos... Numa fase mais avançada da neoplasia, o excesso de proteína de BJ provoca insuficiência renal crônica (“Rim do mieloma”). Veja o mecanismo: as células tubulares proximais lesadas não mais conseguem reabsorver a proteína de BJ, permitindo que ela alcance a alça de Henle e o néfron distal, onde então se liga à proteína de Tamm-Horsfall, formando os *Cilindros de Cadeia Leve*. Estes cilindros se acumulam, obstruindo de forma generalizada o lúmen tubular e lesando outros segmentos tubulares e o interstício renal. É uma nefropatia crônica obstrutiva por cilindros (“*Cast myeloma nephropathy*”). Quanto maior for a excreção renal de cadeias leves, maior será a predisposição à nefropatia. A **desidratação** pode precipitar uma agudização da insuficiência renal, por aumentar a formação e concentração tubular dos cilindros de cadeia leve.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia, decorrente da maior reabsorção óssea somada à imobilidade destes pacientes, é responsável por deposição de cálcio no parênquima renal, levando à insuficiência renal crônica (ao que chamamos de *Nefrocalcinose*). Além disso, o cálcio em excesso cataliza a formação dos cilindros de cadeia leve no interior dos túbulos renais, o que leva à obstrução do fluxo tubular e precipita uma Insuficiência Renal Aguda (IRA). O próprio cálcio, pela formação de cristais de fosfato de cálcio no sistema tubular, pode causar diretamente a IRA... A poliúria e os vômitos, típicos da crise hipercalcêmica, contribuem para a IRA com desidratação (componente pré-renal). **A hipercalcemia é a principal causa de Insuficiência Renal Aguda (IRA) no MM!**

AMILOIDOSE AL

Ocorre em 10% dos pacientes com MM. A lesão glomerular pela proteína amiloide constitui outra causa de falência renal crônica em portadores de MM. Decorre do depósito tecidual progressivo de cadeias leves que se transformam em fibrilas amiloides (coráveis pelo Vermelho-Congo). Os órgãos mais afetados são: língua (macroglossia), coração (cardiomiopatia restritiva), nervos periféricos (poli-neuropatia) e glomérulos (nefropatia amiloide). Quando uma proteinúria é reconhecida pelo exame de urina habitual (indicando a presença de macroalbuminúria) em um paciente com

MM, a chance de ser nefropatia amiloide é bem provável, pois, como veremos, a proteína de BJ não é detectada no exame de urina convencional (EAS, urina I). A glomerulopatia amiloide evolui normalmente com **síndrome nefrótica** manifesta. A lesão glomerular tende a ser progressiva e evolui para rins terminais em 20% dos casos. A maioria dos pacientes com amiloidose AL, no entanto, acaba morrendo pela cardiopatia amiloide. O tratamento é o mesmo do MM, com preferência pelo transplante autólogo. A **doença da cadeia leve** é uma variante da amiloidose AL, dela diferenciada pelo fato dos depósitos de cadeia leve não formarem fibrilas amiloides, e serem, por conseguinte, Vermelho-Congo negativo.

NEFROPATIA POR ÁCIDO ÚRICO

A hiperuricemia crônica é um achado comum nos pacientes com MM, por se tratar de uma neoplasia hematológica de alto *turn over* celular. Eventualmente, logo após a quimioterapia, instala-se a síndrome de lise tumoral (que você já conhece bem...).

4. Envolvimento Neurológico

Compressão medular: as células do mieloma, provenientes do acometimento vertebral adjacente, invadem o canal espinhal e podem provocar compressão extradural da medula espinhal ou de suas raízes nervosas. As manifestações clínicas iniciais são dor radicular, frequentemente agravada pela tosse ou espirro. Achados tardios incluem perda da função esfinteriana e paraplegia (mielopatia). Outro mecanismo de compressão medular no MM é a fratura vertebral patológica. A compressão medular (ou sua iminência) é considerada uma emergência oncológica, necessitando tratamento imediato (inicialmente corticoterapia em alta dose, em geral com dexametasona, e assim que possível radioterapia, podendo ser necessária uma cirurgia de descompressão medular ou *laminectomia*).

Crise hipercalcêmica: é o principal mecanismo de alteração do estado mental no paciente com MM. Níveis de cálcio superiores a 12 mg/dl já são suficientes para causar esta complicação. O paciente refere cefaleia, náuseas, vômitos e evolui com desorientação, convulsões generalizadas, torpor e coma. No início do quadro surge poliúria aquosa (*diabetes insipidus* nefrogênico), que pode evoluir com oligúria devido à expoliação volêmica (hipovolemia por perda renal)... Curiosamente, alguns pacientes com níveis muito altos de cálcio são assintomáticos do ponto de vista neurológico. A explicação pode ser a capacidade do componente M de se ligar ao cálcio, reduzindo a fração livre deste íon.

Polineuropatia periférica: é uma complicação incomum, geralmente associada à amiloidose AL ou à síndrome POEMS (ver adiante). Po-

rém, é um efeito colateral comum do tratamento do MM com talidomida e/ou bortezomib.

5. Síndrome de Hiperviscosidade

A viscosidade normal do soro constitui-se em uma medida comparativa com a água. Em indivíduos normais, esse valor gira em torno de **1,8** – o soro possui uma viscosidade que é quase o dobro da água. Algumas imunoglobulinas (principalmente a IgM, seguida pela IgG e IgA), quando presentes em excesso, podem levar a um aumento importante da viscosidade sérica, produzindo sinais e sintomas da síndrome de hiperviscosidade. Estas manifestações consistem em cefaleia, fadiga, distúrbios visuais, papiledema, epistaxe, hemorragias retinianas, zumbido auditivo e ataxia. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos à plasmáfese com urgência. Como é mais frequente com a IgM, esta síndrome será descrita com maior ênfase no item “Macroglobulinemia de Waldenström”.

6. Mieloma Osteosclerótico (Síndrome POEMS)

*Em cerca de 0,5-3% dos pacientes inicialmente diagnosticados com MM, as lesões esqueléticas apresentam um importante componente blástico, isto é, existe HIPOTRANSPARÊNCIA na radiografia... Tais indivíduos comumente têm um mieloma osteosclerótico, uma doença que, na verdade, é diferente do MM clássico! O mieloma osteosclerótico apresenta um menor número de lesões ósseas e tem curso indolente, com sobrevida média de 13 anos. Clinicamente, ele se expressa através da clássica síndrome **POEMS** (**P**olineuropatia, **O**rganomegalia, **E**ndocrinopatia, **M**onoclonal gamopatia, alterações cutâneas ou **S**kin changes)... A polineuropatia está sempre presente, sendo seu principal determinante; trata-se de uma polineuropatia sensitivomotora simétrica que pode levar o paciente à incapacidade física absoluta. As lesões osteoscleróticas podem ser difusas (55% dos casos) ou localizadas (45% dos casos). A organomegalia refere-se à hepatoesplenomegalia (50% dos casos), por vezes associada à linfadenopatia. A endocrinopatia mais comumente encontrada é o hipogonadismo, e as principais alterações cutâneas são hiperpigmentação, hipertricose, telangiectasias, pletora e acrocianose... Todos apresentam uma gamopatia monoclonal do tipo cadeia leve lambda, por vezes associada ao tipo IgA ou IgG. A **doença de Castleman** (adenopatia hiperplásica angiofolicular) associa-se à síndrome POEMS em 15% dos casos. O diagnóstico é firmado pela presença dos dois critérios maiores (polineuropatia + gamopatia monoclonal) com pelo menos mais uma característica (ex.: lesões osteoscleróticas). O tratamento é o mesmo do MM, e os melhores resultados (melhora da polineuropatia) podem ser observados com o transplante autólogo.*

LABORATÓRIO

1. Laboratório Inespecífico

Anemia (Hb entre 7,0-10 g/dl)	<i>Normocítica e normocrômica</i> , presente em praticamente todos os pacientes.
Fenômeno de <i>rouleaux</i> no sangue periférico	As paraproteínas anulam as cargas negativas da membrana das hemácias normais, produzindo uma alteração vista como “empilhamento de hemácias”.
VHS caracteristicamente > 50 mm/h	Mecanismo semelhante ao <i>rouleaux</i> .
Hipercalemia (Ca > 10,5 mg/dl)	15% dos casos ao diagnóstico (este percentual aumenta com a progressão da doença). O ECG na hipercalemia mostra encurtamento do intervalo QT.
Albumina baixa	Associada ao aumento da IL-6.
Creatinina elevada	25% dos casos ao diagnóstico.
Beta-2-microglobulina elevada (>2,5 mg/L)	75% dos pacientes. Essa proteína é produzida e secretada pelas células do mieloma; níveis acima de 5,5 mg/L indicam prognóstico reservado por corresponderem a uma alta “carga tumoral”.

2. Componente M

A pesquisa do componente M (ou paraproteína M) e a sua quantificação no soro e/ou na urina é fundamental para o diagnóstico e acompanhamento do mieloma múltiplo. O exame utilizado para a detecção deste componente no soro é a **eletroforese de proteínas**, feita em placas de ágar-gel, um exame que deve ser sempre solicitado na suspeita de mieloma ou qualquer gamopatia monoclonal (ex.: num paciente > 40 anos com dor óssea e anemia ou num indivíduo com polineuropatia a esclarecer, ver síndrome POEMS). Na maioria das vezes, o componente M aparece como um pico alto e com base estreita na faixa gama (**FIGURA 1**) e, menos comumente, na faixa beta e raramente na faixa alfa-2. A quantificação do componente M é importante para o prognóstico. Níveis superiores a **3 g/dl** são altamente sugestivos de mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström. Níveis inferiores são encontrados na gamopatia monoclonal de significado indeterminado e na síndrome POEMS. Quanto maior a dosagem do componente M, pior o prognóstico do paciente com MM (pois significa maior carga tumoral).

A **imunoeletroforese ou imunofixação** é fundamental para tipar o componente M (ex.: dizer se ele é composto por IgG, IgA, cadeia leve kappa ou lambda). Esse método também pode detectar um componente M em baixos níveis. **O componente M urinário (proteína de Bence Jones) não costuma ser detectado na eletroforese urinária, mas aparece na imunoeletroforese**, que detecta níveis tão baixos quanto 0,02 g/dl.

ATENÇÃO: A eletroforese de proteínas no soro detecta o componente M em cerca de **80%** dos pacientes. A imunoeletroforese urinária detecta o componente M (no caso, uma cadeia leve) em cerca de **75%** dos pacientes. A realização dos dois exames em conjunto é capaz de encontrar o componente M em **99%** dos casos.

Na imunoeletroforese, são misturados anticorpos anti-isotipos de cadeia pesada (anti- γ , anti- α , anti- μ , anti- δ , anti- ϵ) e anticadeia leve (anti- κ , anti- λ), ligados a corantes. O tipo de

componente M é revelado. O prognóstico e as manifestações clínicas do MM relacionam-se com o tipo de componente M. Observe na **Tabela 1** os diversos tipos de mieloma múltiplo quanto ao componente M, em ordem decrescente de frequência.

Tab. 1 TIPO DE MIELOMA MÚLTIPLO, SEGUNDO O COMPONENTE M

IgG (mais comum)	52%
IgA	21%
Cadeia leve isolada	16%
IgD (mais grave)	2%

Como vemos, o tipo mais comum é o MM-IgG, seguido pelo MM-IgA e o mieloma de cadeia leve. Neste último, o componente M é composto **apenas** pela cadeia leve, porém, qualquer dos componentes M formados por imunoglobulina completa pode também liberar a cadeia leve livre na circulação. De uma forma geral, a cadeia leve mais encontrada é a kappa (κ), numa proporção de **2:1** sobre a lambda (λ). O MM-IgE é o mais raro. A gamopatia monoclonal com IgM não se chama mieloma, mas sim macroglobulinemia de Waldenström.

Implicações Prognósticas: o MM-IgG é um mieloma de melhor prognóstico, com uma chance menor de insuficiência renal, hipercalemia e amiloidose. Não obstante, cursa com um nível maior de componente M e com mais infecções. O MM-IgA causa mais hipercalemia e hiperviscosidade, com menor chance de infecções. **O mieloma de cadeia leve é considerado um tipo de mau prognóstico.** Estes pacientes têm uma chance maior de insuficiência renal, hipercalemia, lesões ósseas disseminadas, amiloidose e sobrevida média mais curta. **Finalmente, o MM-IgD é o pior.** Praticamente 100% deles já apresenta insuficiência renal ao diagnóstico. A sobrevida média é a menor de todas: 21 meses.

Cumpramos ressaltar que raramente o MM é do tipo “não secretor”, isto é, não ocorre produção excessiva de uma paraproteína que justifique o surgimento de componente M no soro ou na urina. O prognóstico também é bastante desfavorável neste subtipo de mieloma...

Métodos de Detecção da Proteína de Bence Jones

A proteína de Bence Jones (nome que se dá à cadeia leve de imunoglobulina quando ela aparece na urina) não é detectada pelo método convencional utilizado no EAS para a pesquisa de proteínas. Este método (*dipstick* ou fita) é mais específico para a albumina. Assim, mesmo na vigência de uma grande proteinúria de Bence Jones, o EAS pode apresentar *dipstick* normal!!! Logo, métodos específicos devem ser requisitados, sendo os principais:

- **Teste do Ácido Sulfossalicílico (ASS):** exame semiquantitativo em que se misturam três partes de ASS com uma parte do sobrenadante da urina. Pelo grau de turbidez, estima-se a proteinúria pelo número de +. Um teste +3/+4 ou +4/+4, na ausência de proteinúria pelo *dipstick*, é fortemente indicativo de proteinúria de Bence Jones.

- **Teste do Calor:** a proteína de Bence Jones possui uma propriedade singular – precipita na temperatura de 40-60°C e redissolve a 100°C, tornando a se precipitar a 40-60°C. Este teste, apesar de simples e barato, pode ter falso-positivos (cadeia leve policlonal), bem como falso-negativos...

- **Imunoeletroforese ou Imunofixação:** são os métodos preferidos (de maior acurácia) para caracterizar o “componente M urinário”, isto é, o uso de anticorpos específicos identifica a proteína responsável pelo componente M, revelando tratar-se de um excesso de cadeias leves (proteína de BJ).

Um método que vem ganhando grande importância na prática (podendo ser feito também no sangue) é a *dosagem de cadeia leve livre*: trata-se de um exame muito sensível, capaz de medir diretamente a **concentração de cadeias leves**. A quantidade de cadeia leve livre no soro depende tanto da produção pelo clone neoplásico, quanto da função renal. Nos casos de hipergamaglobulinemia policlonal, ambas as cadeias leves (kappa e lambda) encontram-se aumentadas, e a relação kappa/lambda não se modifica. No MM, como vimos, existe um predomínio de pelo menos 2:1 das cadeias kappa sobre as cadeias lambda (um fenômeno chamado “restrição pela cadeia leve”, que indica que a doença é de natureza clonal, ou seja, neoplásica). E mais... Curiosamente, esse teste pode estar alterado mesmo no “mieloma não secretor”! Apesar do nome, sabe-se que nesta variedade do MM pode haver produção de um pequeno excesso de cadeias leves apenas... O fato é que não existe uma correlação linear entre a concentração de cadeia leve livre e a quantidade de proteína M. Todavia, quanto maior o desequilíbrio entre a produção de cadeias leves e cadeias pesadas, mais agressivo tende a ser o mieloma. Este também é um ótimo exame para acompanhamento do tratamento, sendo capaz de detectar as recaídas de forma mais precoce.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

No final de 2014 foram publicados critérios revisados para o diagnóstico de mieloma múltiplo. Na realidade, os novos critérios apenas incorporaram alguns elementos adicionais (os “biomarcadores”) com o objetivo de permitir um reconhecimento mais precoce da doença biologicamente agressiva (e, portanto, de pior prognóstico)... A motivação para essa mudança foi a percepção de que muitos pacientes anteriormente diagnosticados como portadores de *smoldering myeloma* (“mieloma assintomático”) pelos critérios tradicionais na verdade já possuíam MM em fase inicial, podendo se beneficiar da instituição precoce do tratamento! Vejamos então como ficou o sistema diagnóstico...

NOVOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO (2014)

O CRITÉRIO OBRIGATÓRIO continua válido: **plasmocitose medular $\geq 10\%$ e/ou presença de plasmocitoma (confirmado por biópsia)**. Além do critério obrigatório, para receber o diagnóstico de MM é preciso ter um ou mais dos critérios a seguir:

(1) *Presença de alguma lesão de órgão-alvo*. As lesões de órgão-alvo do MM são lembradas através do mnemônico “**CARO**”:

C álcio (hipercalcemia)

A nemia

R im (insuficiência renal)

O sso (lesões ósseas líticas)

(2) *Presença de algum “biomarcador”*. Os “biomarcadores” são dados que apontam para um comportamento biológico mais agressivo da doença, indicando maior risco de evolução desfavorável em curto prazo, mesmo que ainda não tenham surgido lesões de órgão-alvo.

- Plasmocitose medular $\geq 60\%$
- Dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias “envolvidas”/cadeias “não envolvidas” ≥ 100
- Presença de > 1 lesão focal vista por RNM

Assim, o diagnóstico de MM agora é confirmado por: CRITÉRIO OBRIGATÓRIO + 1 OU 2 CRITÉRIOS ADICIONAIS. Perceber que o diagnóstico pode ser confirmado independentemente da presença de um componente M no soro e/ou na urina (o que garante o reconhecimento dos MM “não secretores”)...

Diante de um paciente com suspeita de MM, os seguintes exames devem ser solicitados:

- História e exame clínico

- Hemograma completo

- Ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, ácido úrico

- LDH, fosfatase alcalina, Beta-2-microglobulina, dosagem de imunoglobulinas séricas
- Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação
- Proteinúria de 24h, com imunoeletroforese e imunofixação
- Aspirado e biópsia de medula óssea (incluindo avaliação citogenética)
- Inventário radiológico do esqueleto (incluindo coluna, pelve, crânio, úmero e fêmur)
- Dosagem sérica de cadeia leve livre (se disponível)

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: gamopatia monoclonal de significado indeterminado, *smoldering myeloma* (ou “mieloma assintomático”), plasmocitoma solitário. Os critérios diagnósticos dessas outras entidades estão resumidos nos **Quadros** a seguir.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

- Proteína M sérica < 3 g/dl
- Plasmocitose medular < 10%
- Ausência de evidências de outra doença linfoproliferativa de células B
- Ausência de lesão de órgão-alvo ou amiloidose AL

Mieloma Múltiplo Assintomático (*Smoldering Myeloma*)

- Proteína M sérica ≥ 3 g/dl ou proteína M urinária ≥ 500 mg/24h
- Plasmocitose medular clonal entre 10-60%
- Ausência de lesão de órgão-alvo ou amiloidose AL

Plasmocitoma Solitário

- Ausência de proteína M sérica ou urinária.
 - Destruição óssea por plasmócitos monoclonais em área isolada.
 - Medula óssea sem critério para MM.
 - Inventário ósseo normal.
 - Ausência de lesão de órgão-alvo (além do plasmocitoma solitário).
- *eventualmente um pequeno componente M pode estar presente.

Mieloma Múltiplo Não Secretor

- Ausência de proteína M sérica ou urinária com imunofixação.
- Plasmocitose medular ≥ 10% ou plasmocitoma.
- Lesão de órgão-alvo.

Leucemia de Células Plasmocitárias

- Plasmócitos circulantes no sangue periférico > 20% ou contagem absoluta > 2000/mm³.

FATORES PROGNÓSTICOS E ESTADIAMENTO

A sobrevida média do mieloma múltiplo está em torno de cinco anos! Não obstante, ela pode variar desde poucos meses até mais de dez anos, dependendo de algumas características...

Diversos fatores justificam a heterogeneidade prognóstica da doença. Os principais são definidos pelo exame clínico e pelos exames laboratoriais iniciais, tais como: magnitude do componente M, grau de anemia e número de lesões ósseas, níveis de cálcio sérico, de escórias nitrogenadas, de albumina e beta-2-microglobulina. *Os dois últimos são os fatores prognósticos mais importantes no MM, essenciais para a determinação do ISS (International Staging System – ver adiante).*

Outros fatores prognósticos de grande importância estão relacionados com características morfológicas e fenotípicas das células do mieloma, tais como: morfologia plasmoblástica, presença de plasmócitos circulantes no sangue periférico (“leucemização do MM”), expressão de CD138 e CD 56. Todos se relacionam a um prognóstico desfavorável.

Assim como em todas as neoplasias hematológicas que estudamos até agora, no mieloma múltiplo também são descritas alterações moleculares e citogenéticas com relevância prognóstica. Dentre elas, a mais comum é a deleção do braço longo do cromossomo 13 (50% dos pacientes). Hipodiploidias, deleção do 17 e t(4;14) também são alterações de pior prognóstico. A sobrevida média dos pacientes com essas alterações citogenéticas de alto risco é de apenas dois a três anos, mesmo com tratamento intensivo (como duplo transplante autólogo).

Atualmente, o estadiamento do MM é feito através do *International Staging System (ISS)*. O antigo sistema de Durie-Salmon foi abandonado, pois deixou de ser útil na avaliação prognóstica após a introdução do novo tratamento (esquema RVD, na fase de indução da remissão, seguido de transplante autólogo de células hematopoiéticas como terapia de consolidação – ver adiante)... O ISS, por sua vez, além de muito simples possui elevada capacidade de prever sobrevida! Repare na **Tabela 2** que ele leva em conta apenas os níveis de **albumina e beta-2-microglobulina** (o que reflete de forma bastante acurada a “carga tumoral” no corpo do paciente)...

T RATAMENTO

Pacientes que preenchem critérios formais para o diagnóstico de mieloma múltiplo necessitam de tratamento específico, uma vez que tal conduta efetivamente prolonga a sobrevida e melhora a qualidade de vida.

Tab. 2

ISS	ALBUMINA	BETA2-MICROGLOBULINA	SOBREVIDA MÉDIA
Estágio 1	≥ 3,5 g/dl	≤ 3,5 mg/L	62 meses
Estágio 2	< 3,5	< 3,5 ou > 3,5 e < 5,5	44 meses
Estágio 3	qualquer	≥ 5,5	29 meses

A abordagem mínima consiste na combinação de um **agente imunomodulador** (ex.: *talidomida*, *lenalinomida* – com preferência por esta última, que é um análogo da talidomida mais eficaz e menos tóxico) + **glicocorticoide em doses moderadas a altas** (ex.: *dexametasona 40 mg/dia durante quatro dias/mês*). Nos dias de hoje, costuma-se acrescentar ainda uma terceira droga da nova classe dos **inibidores de proteassoma**, o **Bortezomib**. Em poucas palavras, os inibidores de proteassoma têm como efeito principal a indução de apoptose... Assim, um dos esquemas iniciais mais empregados na prática atual é chamado de **RVD**: lenalinomida (cujo nome comercial é *Revlimid*) + bortezomib (*Velcade*) + dexametasona. Outra opção é a combinação de bortezomib + dexametasona + doxorrubicina lipossomal...

Os principais **paraefeitos** da lenalidomida são: neutropenia, trombocitopenia, tromboembolismo venoso e neuropatia periférica. O principal **paraefeito** do bortezomib é a neuropatia (tanto periférica quanto autonômica) – o risco diminui se a medicação for feita pela via subcutânea, em vez de intravenosa... Como você pode perceber, o grande problema da quimioterapia contra o MM é elevado risco de **NEUROPATIA PERIFÉRICA**. Pacientes que evoluem com esta complicação agora devem substituir o bortezomib pelo **Carfilzomib** (*Kyprolis*), um inibidor de proteassoma de 2ª geração que não induz lesão neurológica. O carfilzomib também pode ser utilizado como droga de segunda linha, em pacientes que não respondem ao bortezomib...

Todo paciente com **idade inferior a 76 anos** deve ser encaminhado para o **transplante autólogo de células hematopoiéticas** após um tratamento inicial bem-sucedido com esquema RVD, visando a “consolidação” da resposta terapêutica. O transplante autólogo aumenta a sobrevida nesses casos... *Terapia de manutenção em longo prazo com talidomida ou lenalidomida após o transplante* é outra medida que prolonga ainda mais a sobrevida, porém, existem controvérsias se o uso de tais medicamentos nesse contexto aumentaria a chance de surgirem neoplasias secundárias não relacionadas ao mieloma. O **transplante alogênico de células hematopoiéticas** é potencialmente curativo mas, curiosamente, acarreta uma taxa de letalidade desproporcionalmente alta nos portadores dessa doença (40-50%), não sendo habitualmente indicado...

A **radioterapia direcionada** é capaz de promover palição para as regiões com lesão óssea dolorosa ou fratura patológica. Fraturas vertebrais colapsantes podem ter sua dor amenizada com o emprego de procedimentos como a vertebroplastia. Os **bisfosfonados** – principalmente pamidronato (*Aredia 90 mg IV 1x mês*) e

ácido zoledrônico (*Zometa 4 mg IV 1x mês*) – podem ser usados de forma crônica visando reduzir a progressão das lesões ósseas líticas e diminuir o risco de fraturas, bem como de forma aguda na composição do tratamento da hipercalcemia sintomática (ver adiante). É importante estar atento, todavia, para o risco de osteonecrose associado ao uso prolongado de bisfosfonados venosos em altas doses, principalmente **osteonecrose da mandíbula**, uma gravíssima complicação (antes de iniciar o tratamento o paciente precisa passar por uma avaliação odontológica e manter seus dentes em bom estado de conservação).

Tratamento das Complicações

Crise hipercalcêmica: já pode ocorrer com cálcio sérico > 12 mg/dl e provoca poliúria, vômitos, desidratação, IRA e encefalopatia, sendo potencialmente fatal. Os pontos básicos do tratamento resumem-se em: **(1) soro fisiológico 0,9%**: deve ser infundido no intuito de manter o débito urinário em torno de 2.000-3.000 ml ao dia. O aumento da excreção urinária de sódio encontra-se associado a uma maior eliminação de cálcio; **(2) furosemida**: este diurético tem um conhecido efeito calciúrico (ao contrário dos tiazídicos, contraindicados na hipercalcemia); nos pacientes já hidratados, porém com débito urinário insatisfatório, podemos empregar a furosemida na dose de até 80 mg (4 ampolas) intravenosa a cada duas horas; **(3) corticoterapia**: a maioria dos pacientes responde a prednisona na dose de 25 mg quatro vezes ao dia. Os pacientes que apresentam confusão mental e não conseguem ingerir a medicação, devem receber metilprednisolona ou dexametasona; **(4) bisfosfonatos**: esta classe de drogas age diminuindo a atividade dos osteoclastos. As drogas mais frequentemente empregadas são o pamidronato de sódio e o zoledronato, em dose única. A redução do cálcio ocorre em 70 a 100% dos pacientes.

Insuficiência renal aguda: pode ser revertida através de hidratação venosa (SF 0,9%) e **plasmaferese** (para retirar boa parte da cadeia leve do plasma do paciente). Na presença de hipercalcemia, adiciona-se um bifosfonato e na presença de hiperuricemia, o allopurinol 300 mg/dia. Nos pacientes com síndrome urêmica, deve-se instalar a hemodiálise ou a diálise peritoneal. Porém a melhor forma de melhorar a função renal destes pacientes é tratando o mieloma múltiplo.

Estado de rins terminais: pacientes com MM que evoluíram para rins terminais devem seguir o programa de diálise enquanto a terapia específica é introduzida. Os sobreviventes por mais de dois meses possuem a sobrevida semelhan-

te com a terapia em relação aos pacientes com insuficiência renal não terminal!

Compressão medular: após a confirmação desta condição por meio de ressonância magnética, devemos iniciar **dexametasona** (4-10 mg IV a cada seis horas) + **radioterapia local**. A descompressão cirúrgica é indicada nos casos refratários.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

A Macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma discrasia plasmocitária maligna bem menos comum que o mieloma múltiplo, correspondendo a apenas 2% de todas as neoplasias hematológicas (o MM corresponde a 10%). Assim como o MM, tem preferência para a terceira idade (**50-70 anos**) e para o sexo masculino.

É caracterizada pela presença da IgM monoclonal (macroglobulina), produzida por um clone linfoplasmocitário (uma célula intermediária entre o linfócito B e o plasmócito). Além da MW, a IgM monoclonal pode ser um tipo de gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou estar associada a alguns linfomas não Hodgkin B indolentes. O linfoma linfoplasmocitário é a própria macroglobulinemia de Waldenström, sob a forma de linfoma!

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença se manifesta de forma insidiosa. Em alguns pacientes, a gamopatia monoclonal IgM é diagnosticada antes do quadro clínico da MW se instalar. **A apresentação clínica mais comum da MW é a síndrome de hiperviscosidade!** O indivíduo começa a ter alguns sintomas gerais (fadiga, indisposição) e uma predisposição ao sangramento. O acometimento do tecido linfoide é a regra, assemelhando-se a um linfoma indolente ou à LLC. Neste momento, o paciente apresenta hepatoesplenomegalia e adenopatia cervical ou generalizada. Eventualmente, o paciente apresenta uma esplenomegalia de grande monta, especialmente quando há mielofibrose. Outros órgãos podem ser raramente comprometidos, tais como o pulmão (infiltrado pulmonar linfoplasmocitoide, derrame pleural), o intestino delgado (depósito de macroglobulinemia na mucosa, levando à diarreia e má absorção intestinal), os rins (infiltração intersticial linfoplasmocitoide, glomerulonefrite por imunocomplexo), pele e nervos periféricos.

A pele pode apresentar nódulos e pápulas nas extremidades, vasculite leucocitoclástica (púrpura palpável) e lesões urticariformes. Esta última, quando associada à hiperostose e febre intermitente (e ao pico monoclonal IgM), é chamada de *síndrome de Schnitzler*. A polineuropatia periférica ocorre em 5% dos pacientes. Está associada à presença da IgM monoclonal com atividade anti-MAG (glicoproteína associada à mielina) e anti-SGPG (sulfato glucoronil paraglobosídeo). Na maioria das vezes, é do tipo

sensorial, comprometendo principalmente a propriocepção e o tato discriminativo. O paciente perde o equilíbrio da deambulação – marcha atáxica – e a capacidade de ficar em pé com os pés juntos e os olhos fechados – Romberg positivo. A hipoestesia e a fraqueza muscular costumam ser menos proeminentes. Entretanto alguns pacientes fazem um quadro semelhante à síndrome de Guillain-Barré, à polineuropatia desmielinizante crônica ou à mononeurite múltipla.

1- Síndrome de Hiperviscosidade

A viscosidade sanguínea normal é até 1,8. Os sintomas geralmente aparecem quando ela está acima de 4 e estão sempre presentes quando acima de 8. A medida de viscosidade é feita em comparação com a viscosidade da água – considerada igual a 1. Logo, 1,8 significa uma viscosidade 1,8 vezes a da água. O aparelho que mede a viscosidade sanguínea é o viscosímetro.

Os sinais e sintomas da hiperviscosidade do sangue são provenientes do prejuízo ao fluxo orgânico cerebral e retiniano, da sobrecarga cardíaca e de alterações na hemostasia. O paciente se queixa de cefaleia refratária, tonteira, vertigem, borramento visual, diplopia ou sonolência. Pode evoluir para crise convulsiva, torpor e coma. A fundoscopia revela achados característicos: “vasos em salsicha” (veias retinianas com dilatações e constrictões), hemorragias, papiledema e exsudatos. Pode haver perda visual. O prejuízo à hemostasia leva ao sangramento das mucosas (gengival, epistaxe). O aumento da viscosidade sanguínea, somado à expansão plasmática e à anemia podem descompensar uma ICC em um cardiopata prévio e em idosos. Transfusão sanguínea realizada inapropriadamente também pode precipitar ICC por exacerbar a hiperviscosidade.



Fig. 5: Fundoscopia de um paciente com macroglobulinemia de Waldenström, mostrando alterações relacionadas à hiperviscosidade, incluindo vasos retinianos dilatados, hemorragias periféricas e veias em “salsicha”.

O tratamento da síndrome de hiperviscosidade deve ser realizado de imediato com a **plasmaferese** (retirada de plasma).

2- Crioglobulinemia

Em cerca de 15% dos casos, o IgM monoclonal da MW tem propriedades de **crioglobulina**: tendência a se precipitar em baixas temperaturas.

Este tipo de crioglobulinemia é a tipo I (IgM monoclonal). Estes pacientes podem apresentar fenômeno de Raynaud, cianose ou gangrena de dedos, glomerulite e poliartralgias. A crioprecipitação é diretamente dependente da concentração da IgM monoclonal, por esta razão a plasmáfereze também é um tratamento efetivo desta condição. Uma revisão sobre as crioglobulinas é dada no volume III da série “Reumatologia” (“Vasculites”, no capítulo “Vasculite Crioglobulinêmica Essencial”).

3- Crioaglutinina (Hemólise)

Não confunda crioaglutinina com crioglobulina. “Crioaglutinina” é um anticorpo que aglutina hemácias em temperaturas abaixo de 28°C, quase sempre da classe IgM. Em alguns pacientes com MW, o componente M possui atividade aglutinante e pode desencadear uma anemia hemolítica autoimune por anticorpos frios, geralmente de leve a moderada intensidade.

4- Distúrbio Hemostático

A macroglobulina (IgM monoclonal) reveste a superfície das plaquetas, inibindo parcialmente a sua função e predispondo a diátese hemorrágica (sangramento gengival, epistaxe, púrpura, petéquias, equimoses, sangramento digestivo). Além disso, podem interagir com alguns fatores da coagulação, como o fator VIII e o fibrinogênio. O tempo de sangramento e o tempo de protrombina podem estar alterados.

LABORATÓRIO E DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes apresenta uma **anemia** normocítica normocrômica, geralmente multifatorial. A leucometria está normal, mas há plaquetopenia em metade dos pacientes com quadro de sangramento. O aumento do VHS e a formação de *rouleaux* no sangue periférico são a regra, devido à agregação eritrocitária provocada pelo componente M. Sendo este também o motivo pelo qual encontramos com frequência um VCM elevado no hemograma. Outros achados são: hiperuricemia, pseudo-hiponatremia, aumento do LDH, da beta-2-microglobulina.

O diagnóstico é confirmado pela associação do componente M do tipo IgM (detectado eletroforese e tipado pela imuno-eletroforese) com o encontro das células neoplásicas na medula óssea. A medula óssea está comprometida em **90%** dos pacientes, contendo um padrão difuso ou nodular de infiltrado plasmocitoide monoclonal. Como o aspirado frequentemente é “seco”, a biópsia de medula está indicada. A imuno-histoquímica confirma marcadores de célula-B, como o **CD20**. Os níveis séricos do componente M geralmente estão na faixa entre 1,0-12g/dl. Em 20% dos pacientes, há proteinúria de Bence-Jones – cadeia leve geralmente é do tipo kappa (κ).

T RATAMENTO

Na vigência da *síndrome de hiperviscosidade*, a conduta consiste na realização emergencial de **plasmáfereze**. Para o tratamento da doença propriamente dita, o **rituximab** (375 mg/m² IV/semana x 4-8 semanas) tem sido a opção de primeira linha, com a ressalva de que após a primeira dose pode ocorrer aumento paradoxal (e transitório) dos títulos de IgM, por efeito da própria medicação... Na doença avançada prefere-se a **quimioterapia combinada**, podendo associar *bortezomib, talidomida ou lenalidomida e bendamustina*. Na doença refratária ou recidivada, indica-se em geral o **transplante autólogo de células hematopoiéticas**.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Alegre A et al. Zoledronic acid in the management of bone disease as a consequence of multiple myeloma: a review. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):181–8.
2. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013 Aug;88(8):703–11.
3. Smith D et al. Multiple myeloma. *BMJ*. 2013 Jun 26;346:f3863.
4. Yaqub S et al. Frontline therapy for multiple myeloma: a concise review of the evidence based on randomized clinical trials. *Cancer Invest*. 2013 Oct;31(8):529–37.
5. Mateos MV et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):438–47.
6. McCarthy PL et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May10;366(19):1770–81.
7. Longo V et al. Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):787–97.
8. Palumbo A et al. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046–60.
9. Kyle RA et al. Management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Oncology (Williston Park)*. 2011 Jun;25(7):578–86.
10. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2375–85.
11. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
12. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
13. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
14. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
15. Ichimaru, M, Ishimaru, T, Mikami, M, Matsunaga, M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed by marrow. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69:323.
16. Riedel, DA, Pottern, LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:225.
17. Maldonado, JE, Kyle, RA. Familial myeloma. Report of eight families and a study of serum

- proteins in their relatives. *Am J Med* 1974; 57:875.
20. Deshpande, HA, Hu, X-P, Marino, P, et al. Anticipation in familial plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol* 1998; 103:696.
 21. Grosbois, B, Jegou, P, Attal, M, et al. Familial multiple myeloma: Report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999; 105:768.
 22. Potter, M. Experimental models of immunoglobulin-secreting tumors. In: Wiernik, PH, Canellos, GP, Dutcher, JP, Kyle, RA (Eds), *Neoplastic Diseases of the Blood*. 3rd ed, Churchill Livingstone, New York, 1996, p. 423.
 23. Doody, MM, Linet, MS, Glass, AG, et al. Leukemia lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer Causes Control* 1992; 3:449.
 24. Rettig, MB, Ma, HJ, Vescio, RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997; 276:1851.
 25. Yi, Q, Ekman, M, Anton, D, et al. Blood dendritic cells from myeloma patients are not infected with Kaposi's-sarcoma associated herpesvirus (KSHV/HHV-8). *Blood* 1998; 92:402.
 26. Tisdale, JF, Stewart, AK, Dickstein, B, et al. Molecular and serological examination of the relationship of human herpesvirus 8 to multiple myeloma: orf 26 sequences in bone marrow stroma are not restricted to myeloma patients and other regions of the genome are not detected. *Blood* 1998; 92:2681.
 27. Kyle, RA, Beard, CM, O'Fallon, WM, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota, 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. *J Clin Oncol* 1994; 12:1577.
 28. Turesson, I, Zettervall, O, Cuzick, J, et al. Comparison of trends in the incidence of multiple myeloma in Malmö, Sweden, and other countries, 1950-1979. *N Engl J Med* 1984; 310:421.
 29. Hansen, NE, Karle, H, Olsen, JH. Trends in the incidence of multiple myeloma in Denmark 1943-1982: A study of 5500 patients. *Eur J Haematol* 1989; 42:72.
 30. Bladé, J, Kyle, RA. Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:493.
 31. Kyle, RA. Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:29.
 32. Lahtinen, R, Laakso, M, Palva, I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Lancet* 1992; 340:1049.
 33. Croucher, PI, Apperley, JF. Bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 103:902.
 34. Garrett, IR, Durie, BG, Nedwin, GE, et al. Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 1987; 317:526.
 35. Hjertner, O, Torgersen, ML, Seidel, C, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: A possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood* 1999; 94:3883.
 36. Choi, SJ, Cruz, JC, Craig, F, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma [In Process Citation]. *Blood* 2000; 96:671.
 37. Michigami, T, Shimizu, N, Williams, PJ, et al. Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and alpha(4) beta(1)-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity [In Process Citation]. *Blood* 2000; 96:1953.
 38. Han, JH, Choi, SJ, Kurihara, N, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Blood* 2001; 97:3349.
 39. Pulkki, K, Pelliniemi, TT, Rajamaki, A, et al. Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Br J Haematol* 1996; 92:370.
 40. Fonseca, R, Trendle, MC, Leong, T, et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients [In Process Citation]. *Br J Haematol* 2000; 109:24.
 41. Woitge, HW, Pecherstorfer, M, Horn, E, et al. Serum bone sialoprotein as a marker of tumour burden and neoplastic bone involvement and as a prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2001; 84:344.
 42. Guise, TA, Mundy, GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998; 19:18.
 43. Ropper, AH, Gorson, KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1601.
 44. Miralles, GD, O'Fallon, JR, Talley, NJ. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1919.
 45. Leifer G, Grabowski, T, Simonian, N, Demirjian, ZN. Leptomeningeal myelomatosis presenting with mental status changes and other neurologic findings. *Cancer* 1992; 70:1899.
 46. Winearls, CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
 47. Maldonado, JE, Velosa, JA, Kyle, RA, et al. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med* 1975; 58:354.
 48. Rao, DS, Parfitt, AM, Villanueva, AR, et al. Hypophosphatemic osteomalacia and adult Fanconi syndrome due to light chain nephropathy. Another form of oncogenic osteomalacia. *Am J Med* 1987; 82:333.
 49. Bladé, J, Lust, JA, Kyle, RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: Presenting features, response to therapy, and survival series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994; 12:2398.
 50. Tryciecky, EW, Gottschalk, A, Ludema, K. Oncologic imaging: Interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997; 27:142.
 51. Kyle, RA, Schreiman, JS, McLeod, RA, Beabout, JW. Computed tomography in diagnosis and management of multiple myeloma and its variants. *Arch Intern Med* 1985; 145:1451.
 52. Mouloupoulos, LA, Dimopoulos, MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997; 90:2127.
 53. Mariette, X, Zagdanski, A-M, Guermazi, A, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104:723.
 54. Kyle, RA. "Benign" monoclonal gammopathy – after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:26.
 55. Kyle, RA, Greipp, PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347.
 56. Crowley, J, Jacobson, J, Alexanian, R. Standard-dose therapy for multiple myeloma: The Southwest Oncology Group experience. *Semin Hematol* 2001; 38:203.
 57. Blade, J, Kyle, RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1259.

- 58.Noel, P, Kyle, RA. *Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. Am J Med* 1987; 83:1062.
- 59.Garcia-Sanz, R, Orfao, A, Gonzalez, M, et al. *Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood* 1999; 93:1032.
- 60.Avet-Loiseau, H, Daviet, A, Brigaudeau, C, et al. *Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: A study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Blood* 2001; 97:822.
- 61.Vesole, DH, Tricot, G, Jagannath, S, et al. *Autotransplants in multiple myeloma: What have we learned? Blood* 1996; 88:838.
-

Cap. 3

NEUTROPENIA FEBRIL



NEUTROPENIA FEBRIL

INTRODUÇÃO

Nos primórdios da quimioterapia antineoplásica (QT), um importante efeito colateral limitava o emprego de esquemas terapêuticos potentes (com maior chance de cura ou controle da doença), levando, com muita frequência, à interrupção precoce do tratamento ou mesmo à morte do paciente... Estamos falando da **neutropenia**, uma queda abrupta na contagem de neutrófilos circulantes (polimorfonucleares + bastões)! Os Polimorfonucleares (PMN) são as formas maduras, com núcleo plurissegmentado, dos neutrófilos. Os bastões são as formas jovens, imaturas, recém-liberadas da medula óssea.

Sabemos que os neutrófilos são essenciais para a resposta imune primária (inata), ao defenderem continuamente as barreiras mucocutâneas do organismo com sua habilidade fagocítica e grande poder bactericida/fungicida. Em associação à *plaquetopenia* (queda do número de plaquetas), a neutropenia compõe a principal expressão clínica da toxicidade medular “apla-siante” da QT.

Acontece que essa *mielotoxicidade* não é o único fator que aumenta a chance de infecções no doente submetido à QT... Outro problema relacionado é o desenvolvimento de **mucosite** (toxicidade ao epitélio das mucosas), que promove uma importante “quebra de barreira”, abrindo portas de entrada para a invasão do corpo por germes presentes na microbiota, em particular no trato gastrointestinal. A quimioterapia antineoplásica afeta todos os tecidos do hospedeiro com alta taxa de replicação celular – incluindo a medula óssea e as mucosas – e não apenas as células malignas do tumor...

Assim, como era de se esperar, no passado cerca de 75% dos óbitos diretamente associados à QT ocorriam por causas infecciosas, com destaque para as infecções bacterianas e fúngicas. O curso de tais complicações, no neutropênico, costumava ser fulminante (levando à morte em 12-24h um paciente que até então se encontrava em regular estado clínico – uma verdadeira “emergência médica”).

Nos últimos 40 anos, grandes esforços foram feitos no sentido de sistematizar a prevenção e o tratamento das infecções “oportunistas” que acometem pacientes neutropênicos com câncer. A base de tais condutas consiste no uso empírico

(antes da confirmação microbiológica) de antimicrobianos de amplo espectro, levando em conta os germes mais provavelmente envolvidos.

Os primeiros estudos se focaram na população de doentes hematológicos (leucemias e linfomas), mas logo os conhecimentos adquiridos foram extrapolados para todos os casos de neutropenia induzida por QT (incluindo tumores sólidos). Nascia o conceito de *neutropenia febril*, uma entidade cuja melhor compreensão e abordagem permitiu a utilização de esquemas quimioterápicos mais agressivos e eficazes, reduzindo os óbitos por infecção. Nos dias de hoje, boa parte dos casos de febre em pacientes neutropênicos pode ser resolvida sem maiores intercorrências!

DEFINIÇÃO

1 - Neutropenia

Mas o que é neutropenia? Classicamente, define-se neutropenia como uma contagem de neutrófilos inferior a 1.500 cél/microL. O risco de infecções graves se torna progressivamente maior com contagens abaixo de 1.000 cél/microL, porém, segundo os *guidelines* atuais, a definição de *neutropenia febril* considera como “neutropenia” uma contagem de neutrófilos < **500 cél/microL** ou < **1.000 cél/microL com previsão de queda para menos de 500 cél/microL nas próximas 48h**. Estes são os doentes que mais se beneficiam do algoritmo terapêutico que detalharemos adiante...

QUADRO DE CONCEITOS I

Para fins de diagnóstico da *neutropenia febril*, considera-se como “neutropenia” uma contagem de neutrófilos < 500 cél/microL ou < 1.000 cél/microL com previsão de queda abaixo de 500 cél/microL nas próximas 48h. Uma contagem < 100 cél/microL é classificada por alguns autores como “neutropenia profunda”.

2 - Febre

O que é FEBRE no indivíduo neutropênico? Segundo os *guidelines* atuais, o paciente neutropênico deve receber o diagnóstico de “neutropenia febril” quando sua temperatura ORAL for $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (**medida única**) ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (**por mais de 1h**).

SAIBA MAIS...**Por que os guidelines preconizam a medida da temperatura ORAL?**

Segundo a IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), a temperatura axilar não refletiria de forma adequada a temperatura “central” do organismo. Como a verificação da temperatura retal encontra-se proibida no neutropênico (assim como qualquer manipulação do reto, pelo risco de disseminação dos germes da microbiota colônica), a maneira mais fidedigna de se detectar febre nesses doentes seria através do emprego de termômetros orais, muito comuns – diga-se de passagem – em países como os EUA (mas raramente utilizados em nosso meio)...

Importantes fontes nacionais de referência em Medicina Interna não se posicionam claramente a respeito dessa controvérsia! Na prática, entretanto, muitos serviços adaptaram as recomendações dos *guidelines* estrangeiros recorrendo a antigos tratados de propedêutica... Por exemplo: no livro *Semiologia Médica* (Vieira Romeiro), afirma-se que “a temperatura tomada na boca é 3 a 4 décimos acima da axilar”. Desse modo, podemos aceitar como limiar de febre, para o diagnóstico de neutropenia febril, uma **temperatura axilar > 37,8°C**.

QUADRO DE CONCEITOS II

Pacientes neutropênicos recebem o diagnóstico de “neutropenia febril” quando apresentam: (1) temperatura oral $\geq 38,3^\circ\text{C}$ em medida única; (2) temperatura oral $\geq 38^\circ\text{C}$ por mais de 1h; (3) temperatura axilar $> 37,8^\circ\text{C}$ em medida única.

Devemos compreender que **MESMO NA AUSÊNCIA DE FEBRE ALGUNS PACIENTES NEUTROPÊNICOS DEVEM SER ABORDADOS COMO SE TIVESSEM “NEUTROPENIA FEBRIL”**, desde que existam indícios clínicos de infecção... Citamos como exemplo os pacientes idosos que além de QT também recebem corticoterapia no tratamento de neoplasias hematológicas. Este grupo pode não desenvolver febre na vigência de infecção!!! Outros sinais de deterioração clínica (ex.: dispneia, hipotermia, hipotensão arterial etc.) podem sinalizar a existência de um processo infeccioso, demandando o pronto início de antibioticoterapia empírica.

QUADRO DE CONCEITOS III

Mesmo na ausência de febre alguns pacientes neutropênicos necessitam de tratamento empírico com antimicrobianos de amplo-espectro. Uma avaliação clínica cuidadosa pode identificar outros sinais de infecção (ex.: dispneia, hipotermia, hipotensão etc.).

E TIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A febre em neutropênicos é um sinal específico de infecção? Não... Contudo, ainda que se reconheça a existência de causas não infecciosas para

a febre nestes indivíduos (**Tabela 1**), a experiência nos ensina que, na prática, independente da presença de qualquer outro sinal ou sintoma (ou qualquer outra alteração em exames complementares), todo “neutropênico febril” deve ser considerado portador de uma infecção grave potencialmente letal em curto espaço de tempo!

Sabemos que nos pacientes neutropênicos comprovadamente infectados, **A FEBRE COSTUMA SER O ÚNICO SINAL DE INFECÇÃO**, pelo menos no início do quadro!!! Outras evidências de *flogose* (ex.: dor, calor, rubor, edema ou infiltrado no raio X de tórax) em geral estão ausentes ou atenuadas por efeito da diminuição do número de neutrófilos circulantes... Esta é a justificativa para o emprego de terapia antimicrobiana “empírica” (antes da confirmação microbiológica) em **TODOS** os casos de neutropenia febril.

Tab. 1**Possíveis causas não infecciosas de febre em “neutropenia febril”**

Tromboflebite
Medicamentos
Febre Tumoral
Reação Transfusional
Mucosite sem infecção*
Doença Enxerto *versus* Hospedeiro
Reabsorção de grandes hematomas

*A inflamação local decorrente de lesão mucosa extensa poderia por si só produzir febre...

Estima-se que entre **10-50%** dos pacientes com tumores sólidos, e **> 80%** dos portadores de neoplasias hematológicas, desenvolverão febre em pelo menos um episódio de neutropenia ao longo do tratamento quimioterápico!

Pelo exame clínico, somente 20-30% das “neutropenias febris” se acompanham de outros indícios sugestivos de infecção (ex.: diarreia aguda, tosse produtiva, celulite cutânea). Pelo rastreamento microbiológico, apenas 10-25% têm hemocultura positiva (bacteremia). Assim, **é importante reconhecer que, na maioria dos casos de neutropenia febril, nenhuma infecção será documentada!** Mesmo assim, como já dissemos, **TODA** neutropenia febril deve ser encarada como “infecção grave” e tratada de acordo.

Como explicar esta aparente contradição (isto é, “todo neutropênico febril está infectado, mas na maioria das vezes não se consegue demonstrar a infecção”)? Vamos entender isso de uma vez por todas...

Já vimos que a quimioterapia antineoplásica promove mucosite + neutropenia. A mucosite, principalmente do trato gastrointestinal (colonizado por enterobactérias), acarreta múltiplas soluções de continuidade e abertura de “portas de entrada” para os micro-organismos ali presentes. Somando a isso a deficiência na imunidade primária (redução de neutrófilos e seu poder fagocítico), o resultado final é uma chance aumentada de translocação bacteriana (e/ou fúngica) para o interior da circulação sistêmica.

ca!!! O risco se manterá elevado enquanto durar o período de mucosite + neutropenia (variável conforme o esquema de QT). Pois bem...

Acredita-se que os recursos atualmente utilizados para a pesquisa microbiológica no sangue (isto é, os meios de hemocultura e seus métodos de incubação habituais) não sejam adequados para a detecção de micro-organismos incomuns, mas que provavelmente se tornam importantes no contexto de mucosite + neutropenia... Desse modo, propõe-se que a origem mais frequente para os germes envolvidos na neutropenia febril de causa obscura (maioria dos casos) seja o trato gastrointestinal acometido por mucosite!

A despeito da baixa sensibilidade do exame clínico e do rastreio microbiológico, a maioria dos casos de neutropenia febril INQUESTIO-NAVELMENTE está associada a um processo infeccioso subjacente! Tanto é assim que a mortalidade desta síndrome diminuiu de forma significativa após a adoção de algoritmos terapêuticos fundamentados no uso empírico de antimicrobianos de amplo espectro, os quais contemplam os germes mais agressivos existentes na microbiota do trato gastrointestinal (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*).

Enos casos em que a infecção pode ser documentada, quais são os germes mais prevalentes?

A epidemiologia das bacteremias em neutropênicos febris variou sobremaneira nos últimos 40 anos... Nos primeiros estudos (anos 60 e 70), as enterobactérias Gram-negativas respondiam pela maior parte das hemoculturas positivas! No entanto, a partir dos anos 80 – após a introdução dos cateteres implantáveis (ex.: *portocath*) – bactérias Gram-positivas passaram a predominar na maioria dos centros norte-americanos. A explicação mais plausível para esta mudança é que tais cateteres têm elevada taxa de colonização por germes da microbiota cutânea (em geral cocos Gram-positivos). De fato, nos dias de hoje, as bactérias mais encontradas nas hemoculturas de pacientes neutropênicos febris são os ***Staphylococcus coagulase-negativos***. (Tabela 2)

Algumas fontes nacionais afirmam que a realidade epidemiológica das neutropenias febris em nosso meio é diferente da de países do hemisfério norte, existindo uma tendência ao predomínio de infecções por Gram-negativos!

Um problema crescente, inclusive no Brasil, é o aumento na incidência de infecções por germes multirresistentes, tanto Gram-negativos quanto Gram-positivos. Exemplos comuns de Gram-negativos multirresistentes são as **bactérias ESBL** (produtoras de *betalactamases de espectro estendido*), geralmente *Klebsiella sp.* e *E. coli*. Dentre os Gram-positivos, destaca-se o **MRSA** (*S. aureus resistente à meticilina*). Mais recentemente, temos visto um aumento nas infecções por **KPC** (germes produtores de *carbapenemases*, como *Klebsiella sp.* e *Pseudomonas sp.*), **VRE** (*enterococo resistente à vancomicina*) e **Streptococcus resistente à penicilina**. A história de colonização ou infecção prévia por algum desses agentes deve ser levada em conta na seleção do esquema antimicrobiano empírico!

A DURAÇÃO da neutropenia é outro fator importante. Após a primeira semana (em particular nas neutropenias “profundas”), a incidência de **infecções fúngicas** por leveduras (como *Candida*) aumenta. Após a segunda semana, aumenta o risco de infecções por fungos filamentosos (também chamados de “bolors”), como *Aspergillus* e *Fusarium*. Raramente uma infecção fúngica será responsável pela “primeira febre” do paciente... O prognóstico das fungemias é sensivelmente pior que o das infecções bacterianas, logo, a duração da neutropenia é um fator essencial na estratificação do risco (maiores detalhes adiante).

QUADRO DE CONCEITOS IV

Na maior parte das neutropenias febris nenhuma infecção é documentada. Acredita-se que em tais casos o principal mecanismo etiopatogênico seja a translocação de bactérias a partir do trato gastrointestinal acometido por mucosite. Se a duração da neutropenia for prolongada (> 7 dias), o risco de infecções fúngicas aumenta, inicialmente por “leveduras” presentes na microbiota intestinal, como *Candida sp.*, e posteriormente por “bolors” inalados do meio ambiente, como *Aspergillus* e *Fusarium*.

AVALIAÇÃO INICIAL

1 - Estratificação do Risco

Atualmente, recomenda-se que o primeiro passo na abordagem ao neutropênico febril seja a *estratificação do risco*. Em função do grau de risco, definiremos a melhor estratégia terapêutica, por exemplo: antibiótico IV *versus* VO, internação hospitalar *versus* tratamento ambu-

Tab. 2

PRINCIPAIS BACTÉRIAS ISOLADAS EM HEMOCULTURA NA NEUTROPENIA FEBRIL*

Gram-positivos (57%)	Gram-negativos (34%)
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> <i>S. aureus</i> (incluindo MRSA) <i>Enterococcus sp.</i> (incluindo VRE) <i>Streptococcus</i> do grupo viridans <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter sp.</i> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

*9% das hemoculturas positivas têm crescimento polimicrobiano.

latorial. Existem duas maneiras igualmente aceitas de se realizar essa tarefa...

A primeira é puramente “clínica”, através do reconhecimento de fatores que mostraram aumentar o risco de óbito na neutropenia febril, conforme estudos realizados nas últimas décadas. A segunda se vale de um *escore de risco* especificamente projetado e validado para tal.

ESTRATIFICAÇÃO CLÍNICA

Alto Risco – São considerados de “alto risco” os pacientes que apresentam QUALQUER UM dos critérios da **Tabela 3**. Tais indivíduos devem ser internados no hospital para tratamento IV.

Tab. 3

CRITÉRIOS CLÍNICOS DE “ALTO RISCO” EM NEUTROPENIA FEBRIL
1. Expectativa de neutropenia por mais de 7 dias.
2. Disfunções orgânicas crônicas, como DPOC, IRC, cirrose hepática etc.
3. Alterações agudas da homeostase (ex.: instabilidade hemodinâmica, confusão mental, hipoxemia, IRA, insuficiência hepática).
4. Sintomas gastrointestinais compatíveis com mucosite intensa (ex.: dor abdominal, náuseas, vômitos e/ou diarreia).
5. Sinais de infecção em cateter venoso profundo (ex.: flogose local).

Baixo Risco – Pacientes de “baixo risco”, por outro lado, devem preencher TODOS os pré-requisitos listados na **Tabela 4**. Tais indivíduos podem ser manejados com tratamento VO ou IV, e podem receber alta para acompanhamento ambulatorial após um breve período inicial de observação hospitalar (ex.: primeiras 6-24h), local em que deve ser ministrada a primeira dose do antimicrobiano.

Tab. 4

CRITÉRIOS CLÍNICOS DE “BAIXO RISCO” EM NEUTROPENIA FEBRIL
1. Expectativa de neutropenia inferior a sete dias.
2. Ausência de: disfunções orgânicas crônicas, alterações agudas da homeostase, sintomas gastrointestinais compatíveis com mucosite intensa e sinais de infecção em cateter venoso profundo.

ESTRATIFICAÇÃO POR ESCORE DE RISCO

Uma maneira mais “formal” de se estratificar o risco de óbito na neutropenia febril é através do **escore MASCC**. Observe a **Tabela 5**. Um valor < 21 significa “Alto Risco”, enquanto um valor \geq 21 indica “Baixo Risco”.

Tab. 5 **Escore MASCC**
(*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)

Característica	Peso
Pouco ou nenhum sintoma	5
Ausência de hipotensão	5
Ausência de DPOC	4
Tumor sólido ou hematológico sem história de infecção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação grave	3
Sintomas moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2
Sintomas graves	0

2 - Avaliação Clínica Global

Um dado que não pode ser menosprezado é a **história de colonização ou infecção prévia documentada por germes multirresistentes ou fungos**, assim como a **história de hospitalização recente**, que também aumenta a chance de colonização por tais germes. Nestas situações é mandatório ampliar ainda mais o espectro antimicrobiano do tratamento empírico (cobrindo os referidos germes multirresistentes), especialmente se o paciente estiver instável (maiores detalhes adiante)...

Existem dois sinais clínicos além da febre que devem ser exaustivamente pesquisados: *dor* e *eritema*. Tanto na anamnese dirigida quanto no exame físico (ambos devem ser “completos”, da cabeça aos pés) deve-se estar atento aos mais sutis indícios de localização da infecção... Isto é muito importante, pois o reconhecimento de uma infecção específica (ex.: pneumonia, celulite) pode modificar a duração do tratamento antimicrobiano, na medida em que o mesmo deverá respeitar a duração mínima recomendada para infecções naquele sítio... Assim, mesmo que a neutropenia se resolva de forma rápida, manteremos o ATB pelo prazo habitualmente recomendado para tratar a infecção! Por outro lado, se a neutropenia persistir para além da duração do tratamento recomendado para aquele sítio infeccioso, manteremos o ATB até que a neutropenia se resolva. Vale repetir que não se deve realizar TOQUE RETAL ou qualquer outra forma de manipulação do reto na vigência de neutropenia!

Exames como endoscopia digestiva ALTA e broncofibroscopia acarretam risco relativamente baixo de bacteremia, logo, podem ser realizados conforme indicação clínica no doente neutropênico. Colonoscopia e retossigmoidoscopia, por outro lado, são PROIBIDAS!

3 - Avaliação Laboratorial

O seguinte conjunto de exames deve ser solicitado para TODOS os doentes com neutropenia febril (**Tabela 6**).

Tab. 6

EXAMES COMPLEMENTARES OBRIGATÓRIOS EM TODA NEUTROPENIA FEBRIL

1. Pelo menos dois sets de hemocultura coletados de sítios diferentes (cada set = 20 ml divididos em um frasco para aeróbio e outro para anaeróbio). Se houver cateter venoso profundo, coletar um set de cada lúmen do cateter e pelo menos um set de uma veia periférica.
2. Hemograma completo.
3. Ureia e Creatinina.
4. Eletrólitos.
5. Aminotransferases e Bilirrubinas.

Exames adicionais (ex.: raios X de tórax, culturas específicas como urina, escarro e liquor), deverão ser solicitados de acordo com a suspeita clínica (isto é, presença de sinais e sintomas sugestivos de infecção nesses locais).

SAIBA MAIS...

Coleta de hemocultura no paciente pediátrico

Indivíduos com < 40 kg de peso devem limitar a coleta de hemocultura a um volume máximo correspondente a 1% do volume de sangue total. Sabemos que este volume gira em torno de 70 ml/kg. Logo, num paciente com 10 kg de peso, por exemplo, o volume máximo de sangue coletado para hemocultura deve ser de 7 ml.

T RATAMENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

1 - Esquema Terapêutico Inicial

Chegamos ao ponto mais importante deste capítulo. **Que drogas antimicrobianas devem ser inicialmente prescritas ao paciente com neutropenia febril?**

Entenda bem uma coisa... Quando o assunto for terapia antimicrobiana “empírica” (aquela que é iniciada ANTES do resultado das culturas), em geral estaremos falando de situações onde a infecção é potencialmente grave demandando rápido início de tratamento. Em tais casos, “não dá pra esperar o resultado das culturas” ou então é esperado que os métodos microbiológicos convencionais sejam largamente insensíveis para a identificação do patógeno responsável... É o que acontece, por exemplo, na neutropenia febril!

Mas de onde surgem as recomendações para escolher este e não aquele antimicrobiano???

Quem determina que drogas utilizar num esquema antimicrobiano empírico é a literatura. Mais

especificamente, uma área conhecida como **Estatística Bacteriológica**. Num primeiro momento, diversos estudos são feitos com o intuito de conhecer os principais patógenos envolvidos numa determinada situação (ex.: febre em neutropênicos), identificando os mais *virulentos* – responsáveis pelo maior contingente da morbimortalidade – e determinando sua sensibilidade. Nesses estudos empregam-se sofisticadas técnicas diagnósticas muito mais acuradas que os métodos laboratoriais de rotina (em geral complexas e de difícil aplicação, além de mais caras e, por conseguinte, inviáveis no dia a dia). Posteriormente, outros estudos são realizados a fim de testar o desempenho do tratamento proposto... O esquema que mostrar a melhor relação custo-benefício (maior redução de morbimortalidade com melhor perfil de segurança, isto é, menos toxicidade, menor indução de resistência, etc.) será eleito como de primeira linha para tratar “empiricamente” aquela síndrome clínica.

Em se tratando da neutropenia febril, sabemos que na grande maioria dos episódios nenhum patógeno será isolado! No entanto, sabemos que a principal causa de febre nestes indivíduos é a translocação de enterobactérias (em geral Gram-negativas) a partir do trato gastrointestinal. Uma das enterobactérias mais virulentas nesta situação é a *Pseudomonas aeruginosa*, que no passado respondia por grande parte dos óbitos... Logo, podemos chegar a uma primeira conclusão: **o esquema antimicrobiano empírico em neutropenia febril sempre deve prover cobertura antipseudomonas!**

Só uma rápida observação: os *Streptococcus* do grupo *viridans* (além de outros micro-organismos, como o *Stomatococcus mucilaginosus*) são germes igualmente virulentos presentes na microbiota intestinal, portanto, devem também ser sempre “cobertos” pelo antibiótico empírico. As drogas antipseudomonas, felizmente, em geral são eficazes contra tais germes (em alguns países, entretanto, os *Streptococcus* do grupo *viridans* estão ficando cada vez mais resistentes ao Ceftazidime)...

Nos poucos casos que positivam a hemocultura (10-25%), vimos que os principais patógenos atualmente isolados são cocos Gram-positivos, com destaque para os *Staphylococcus* coagulase-negativos. A fim de cobrir empiricamente tais germes seria necessário associar uma droga como a vancomicina (glicopeptídeo). Todavia, **NÃO SE RECOMENDA** a associação de vancomicina em todos os casos de neutropenia febril, apenas em certas “situações especiais”! *Por quê?*

SAIBA MAIS...

Drogas antipseudomonas

A *P. aeruginosa* é uma enterobactéria Gram-negativa extremamente virulenta. A literatura revela que o atraso na instituição do tratamento eficaz se associa a um expressivo aumento na morbimortalidade! O grande problema é que a *P. aeruginosa* é intrinsecamente resis-

tente a uma série de antimicrobianos... Logo, é preciso conhecer bem as drogas com atividade anti-*pseudomonas*. São elas:

1. Penicilinas: ticarcilina e piperacilina.
2. Penicilinas + inibidores de betalactamase: ticarcilina + clavulanato e piperacilina + tazobactam.
3. Cefalosporinas de 3ª geração: ceftazidime, cefoperazona.
4. Cefalosporinas de 4ª geração: cefepime.
5. Monobactâmicos: aztreonam.
6. Carbapenêmicos: imipenem e meropenem (o ertapenem não “pega” *Pseudomonas*).
7. Fluoroquinolonas: ciprofloxacino e levofloxacino.
8. Colistina (*Pseudomonas* multirresistente).

Obs.: os aminoglicosídeos são preconizados em associação a qualquer uma das drogas acima nos casos de infecção grave documentada (sinergismo bactericida), mas nunca em monoterapia, exceto se a infecção for urinária. O motivo é que nas infecções não urinárias a chance de surgir resistência durante o tratamento com aminoglicosídeo isolado é muito alta...

SAIBA MAIS...

Ainda que uma fração das neutropenias febris curse com bacteremia por *Staphylococcus* coagulase-negativo, sabemos que este germe é de baixa virulência, associando-se à ocorrência de óbito apenas em “situações especiais”... Na maioria das vezes, um atraso no início do tratamento (ex.: tempo que leva para positivar a hemocultura) não acarreta aumentos da morbimortalidade! Ademais, a literatura mostrou que a associação rotineira de vancomicina ao tratamento inicial não melhora os desfechos em todos os pacientes (apenas nos que apresentam as “situações especiais” que veremos adiante). Logo, na maior parte das infecções por *Staphylococcus* coagulase-negativo “dá pra esperar o resultado das culturas”.

Como fica, na prática, o algoritmo terapêutico inicial da neutropenia febril?

Conforme já dissemos, atualmente o primeiro passo perante o neutropênico que apresenta febre é a estratificação do risco. Em função do risco estimado decidiremos se o tratamento deverá ser feito com drogas intravenosas em regime de internação hospitalar ou se será possível utilizar medicação oral e tratamento ambulatorial. Observe a **Tabela 7**.

2 - Situações que Modificam o Esquema Terapêutico Inicial

História de infecção ou colonização prévia por germes multirresistentes, ou tratamento em hospitais com alta prevalência desses germes, são os mais importantes modificadores da seleção do esquema antimicrobiano empírico inicial, em particular quando o doente se encontra em péssimo estado clínico... Nesse contexto, é mandatório “cobrir” – desde o princípio – a possibilidade de infecção pelos referidos germes multirresistentes! Estude a **Tabela 8**.

Uma importante exceção à regra, evidentemente, é feita quando o paciente se encontra em mau estado clínico... Nesta situação, além do *Staphylococcus* coagulase-negativo, outro coco Gram-positivo – este sim extremamente virulento – pode estar envolvido: o *Staphylococcus aureus* (coagulase-positivo). Desse modo, no “doente grave”, a cobertura estendida contra Gram-positivos deve ser feita de rotina!

Chegamos então à conclusão número 2: **se o paciente apresentar critérios de gravidade e/ou certos fatores de risco (Tabela 7), o tratamento antimicrobiano empírico da neutropenia febril (com drogas antipseudomonas) deverá ser acrescido de cobertura contra germes Gram-positivos (com drogas como a vancomicina).**

QUADRO DE CONCEITOS V

O esquema antimicrobiano empírico BÁSICO da neutropenia febril deve ser feito com drogas que fornecem cobertura antipseudomonas. Vancomicina ou outras drogas que ampliam o espectro contra Gram-positivos não devem ser associadas de rotina, somente em “situações especiais” ou no doente muito grave.

Tab. 7

ESQUEMA ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE ACORDO COM O RISCO

ALTO RISCO (drogas IV, internação hospitalar)	BAIXO RISCO (drogas IV ou VO, considerar tratamento ambulatorial**)
<ul style="list-style-type: none"> • Esquema básico = monoterapia com beta-lactâmico antipseudomonas • Associar vancomicina em “situações especiais”: <ul style="list-style-type: none"> – Hipotensão arterial – Suspeita de infecção do cateter venoso profundo* – Infecção de pele ou partes moles – Pneumonia – História de colonização por MRSA <p><i>*(ex.: febre + calafrios quando o cateter é usado; sinais flogísticos na região do cateter).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia dupla com ciprofloxacina + amoxicilina-clavulanato. • Alguns autores aceitam monoterapia com ciprofloxacina ou levofloxacina (esta última em “dose antipseudomonas” = 750 mg/dia). • Pacientes que fazem profilaxia com fluoroquinolona oral (ex.: protocolo de transplante de células-tronco hematopoiéticas) não devem receber tratamento empírico com fluoroquinolona! <p><i>**Paciente estável e com boa absorção gastrointestinal + condições psicossociais/suporte familiar.</i></p>

ALERGIA AOS BETALACTÂMICOS: ciprofloxacina + clindamicina ou aztreonam + vancomicina. Alternativas à vancomicina: *linezolid, daptomicina*.

Tab. 8

DROGAS USADAS NA COBERTURA “EMPÍRICA” DE GERMES MULTIRRESISTENTES

- MRSA: vancomicina, linezolida ou daptomicina
- VRE: linezolida ou daptomicina
- ESBL: carbapenêmicos
- KPC: polimixina/colistina ou tigeciclina

MRSA = *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina; VRE = *Enterococcus* Resistente à Vancomicina; ESBL = Bactérias Produtoras de Betalactamases com Espectro Estendido; KPC = Bactérias Produtoras de Carbapenemase.

Se houver suspeita de superinfecção intestinal por *Clostridium difficile* (ex.: queixas abdominais graves, como dor e diarreia), podemos associar **metronidazol ou vancomicina oral** ao esquema empírico.

3 - Situações que Modificam o Esquema Terapêutico no Decorrer do Tratamento

Passados alguns dias, se as hemoculturas positivarem, o tratamento deverá ser ajustado em função do antibiograma. De modo semelhante, se surgirem sinais e sintomas que localizem clinicamente uma infecção (ex.: celulite), o espectro antimicrobiano “empírico” deverá ser reajustado de acordo com o diagnóstico.

A duração do tratamento é variável: se uma infecção específica for identificada (ex.: pneumonia) o tempo de uso do antimicrobiano deverá corresponder ao tempo de tratamento normal dessa infecção (ex.: 7-14 dias), ou então, alternativamente, as drogas deverão ser mantidas até a recuperação da contagem de neutrófilos para > 500 cél/microL. Por exemplo: numa pneumonia, mesmo que os neutrófilos se recuperem após três dias, o ATB deverá ser mantido até completar o tempo normal de tratamento dessa infecção! Vale lembrar que a ocorrência de pneumonia numa pessoa que recebeu quimioterapia nos últimos 30 dias deve ser classificada como “pneumonia nosocomial” e tratada de acordo.

Nos demais casos, quando nenhuma infecção específica é descoberta (como acontece na maioria das vezes), o esquema empírico com cobertura antipseudomonas deve ser mantido até que a contagem de neutrófilos retorne para valores > 500 cél/microL e o paciente encontre-se afebril há pelo menos 48h.

Agora um conceito importantíssimo: se a vancomicina foi iniciada de maneira empírica (devido à presença das “situações especiais” descritas na **Tabela 7**), mas nenhum Gram-positivo foi isolado após 48h, devemos suspender a vancomicina, mantendo apenas a cobertura antipseudomonas! A literatura demonstrou que a suspensão da vanco é segura e racional neste contexto...

O tempo médio para a defervescência da neutropenia febril em portadores de neoplasias hematológicas é de **cinco dias**. Nos portadores de tumores sólidos, esse tempo está em torno de **dois dias**.

Ok, quer dizer então que o doente leva, no mínimo, dois dias para se tornar afebril... Mas o que fazer quando o paciente continua com febre além desse prazo?

BAIXO RISCO

Persistência da febre após o 2º dia de tratamento, num doente inicialmente classificado como de “baixo risco”, obriga uma importante mudança terapêutica: tais indivíduos devem ser reinternados (se estiverem recebendo tratamento ambulatorial) e devem ser tratados com drogas IV como se fossem de “alto risco” (ex.: trocar ciprofloxacina + amoxicilina-clavulanato VO por betalactâmico antipseudomonas IV).

ALTO RISCO

Persistência da febre nos primeiros 2-4 dias de tratamento, num paciente de alto risco **ESTÁVEL**, por si só não indica uma mudança “às cegas” no esquema empírico. O reajuste dos antimicrobianos neste momento deverá ser feito conforme o que discutimos antes: isolamento bacteriano e/ou diagnóstico clínico de uma infecção específica! Nos demais casos o tratamento é mantido, porém, um protocolo de reavaliação diagnóstica deverá ser realizado (ver adiante).

Se o paciente estiver clinicamente **INSTÁVEL** (“estado crítico”), o espectro de cobertura deve ser estendido! Nesta situação indica-se o acréscimo de cobertura contra germes multirresistentes (tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos), além de cobertura antifúngica empírica. É recomendável consultar a CCIH local (comissão de infecção hospitalar) a fim de definir a forma de ampliação do espectro antimicrobiano mais apropriada para o hospital em questão. O protocolo de reavaliação diagnóstica também deverá ser realizado.

No caso do surgimento de úlceras orais e/ou odinofagia (dor à deglutição), deve-se tratar empiricamente a possibilidade de infecção por *herpes simplex* e *candida*, ambas causas possíveis de úlceras orais e esofagite. Deve-se evitar a realização de endoscopia digestiva alta para diagnóstico em indivíduos plaquetopênicos (pelo risco de sangramento digestivo), porém, a neutropenia por si só não contraindica a EDA.

PROTOCOLO DE REAVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Pacientes que continuam com febre inexplicada por > 3 dias a despeito do tratamento antimicrobiano empírico devem ter um **novo set de hemoculturas** coletado, além de uma **TC de tórax +**



ATENÇÃO

seios da face realizada. A finalidade deste último exame é detectar sinais precoces de infecção fúngica (ex.: *sinal do halo* – **FIGURA 1**).

Métodos complementares adicionais só deverão ser solicitados se surgirem novos sinais e sintomas “localizadores” (ex.: pneumonia = lavado broncoalveolar; disúria = cultura de urina).

Vale ressaltar que, no caso de queixas abdominais importantes (dor + diarreia), recomenda-se realizar: (1) pesquisa de toxina do *C. difficile* (colite pseudomembranosa); (2) TC de abdome, para pesquisar sinais de *enterocolite neutropênica* (“tiflíte” – **FIGURA 2**). O *guideline* norte-americano não recomenda a solicitação de coprocultura ou parasitológico de fezes, por julgar tais exames desnecessários nesses doentes.



Fig. 1: Sinal do halo. Observe o infiltrado evanescente (hiperemia) em torno de um nódulo (aspergilloma). Este é o sinal clássico inicial da aspergilose angioinvasiva em neutropênicos.



Fig. 2: Tiflíte (enterocolite neutropênica). Observe a dilatação, com nível hidroaéreo, e o espessamento da parede do ceco, com presença de gás (pneumatose intestinal) no interior dessa parede.

COBERTURA ANTIFÚNGICA

A partir de que momento devemos considerar a possibilidade de **infecção fúngica oculta** e instituir cobertura antifúngica “empírica” no paciente neutropênico febril? Leia atentamente o **QUADRO DE CONCEITOS** a seguir.

QUADRO DE CONCEITOS VI

O tratamento antifúngico “empírico” deve ser iniciado nos pacientes que permanecem com febre (ou apresentam recidiva da febre) após **4-7 dias** de tratamento antimicrobiano. Pacientes que se encontram clinicamente *instáveis* entre o 2º e 4º dia de tratamento antimicrobiano também já podem começar a receber antifúngicos. O tratamento antifúngico “preemptivo” ainda não foi amplamente validado na literatura.

A terapia antifúngica “empírica” (iniciada ANTES da confirmação diagnóstica) é recomendada pelos *guidelines* atuais nas situações descritas acima, e vem sendo empregada na prática médica há muitos anos.

Mesmo assim, alguns autores têm questionado sua validade... Estudos recentes mostram que entre 22%-34% dos neutropênicos febris acabam recebendo antifúngicos empíricos conforme as recomendações acima. Porém, somente em **4%** existe, de fato, uma infecção fúngica! Como a febre por si só não é um sinal específico de infecção fúngica, em doentes clinicamente estáveis (a despeito da persistência da febre por mais de 4-7 dias), tem sido proposto não começar antifúngicos de maneira “empírica” em todos os casos!

Tais autores recomendam, por outro lado, o que se convencionou chamar de **terapia antifúngica preemptiva**. O termo “preemptivo” quer dizer o seguinte: *iniciar drogas antifúngicas antes da confirmação diagnóstica final somente se houver evidências preliminares de que o paciente possa realmente ter uma infecção fúngica invasiva*. Vamos entender melhor este ponto, pois alguns autores consideram a terapia antifúngica “preemptiva” como uma alternativa aceitável à terapia antifúngica “empírica” em neutropênicos com febre persistente e bom estado clínico...

O que seriam essas “evidências preliminares” de uma infecção fúngica invasiva?

Já vimos que na persistência da febre entre o 2º e 4º dia de tratamento existe indicação de realizar um *protocolo de reavaliação diagnóstica*. Neste protocolo, recomenda-se uma **TC de tórax e seios da face** para a pesquisa de sinais precoces de infecção fúngica (como o *sinal do halo*). Se tal pesquisa for positiva, temos uma “evidência indireta” de infecção fúngica, autorizando o início do tratamento antifúngico.

Outro método que pode ser empregado para dar mais consistência à indicação de antifúngico é a dosagem de antígenos fúngicos no soro do paciente. Estamos falando da **beta-D-glucana** e da **galactomanana**, moléculas que compõem a parede de várias espécies de fungo. Quando o paciente é infectado por um fungo, os níveis séricos de tais marcadores aumentam progressivamente! Assim, a dosagem seriada de ambos seria mais um parâmetro a corroborar o tratamento antifúngico “preemptivo”.

A técnica da PCR (*Polymerase Chain Reaction*), criada para identificar a presença de DNA

específico numa amostra examinada, ainda está em fase de desenvolvimento como ferramenta para a detecção precoce de infecções fúngicas...

BETA-D-GLUCANA	<i>Candida, Aspergillus, Fusarium, Trichosporon e Pneumocystis.</i>
GALACTOMANANA	<i>Aspergillus e Penicillium.</i>

Qual é o antifúngico de escolha?

A literatura não define uma única droga como de “primeira linha” para pacientes neutropênicos com febre persistente... Segundo os *guidelines* atuais, a escolha do antifúngico deve levar em conta o tipo de fungo mais provavelmente envolvido, assim como as possíveis toxicidades e o custo do tratamento.

Em pacientes que não recebem fluconazol profilático como parte do protocolo de quimioterapia, o fungo mais provavelmente envolvido é a *Candida sp.* Nesta situação, os antifúngicos que podem ser usados – de acordo com os *guidelines* para tratamento da candidemia – são: (1) **anfotericina B**; (2) **caspo-fungina**; e (3) **voriconazol**. A anfotericina B é a droga classicamente mais usada, porém, devido a seu perfil de toxicidade, muitos centros têm preferido o voriconazol ou a caspo-fungina como drogas de escolha.

Pacientes que recebem fluconazol profilático têm chance aumentada de apresentar infecções fúngicas por espécies de *Candida* naturalmente resistentes ao fluconazol (como *C. krusei* e *C. glabrata*), ou então, por fungos filamentosos (“bolors”), principalmente *Aspergillus*. Nestes casos, a droga mais indicada é o **voriconazol** (primeira escolha para o tratamento da aspergilose invasiva).

QUADRO DE CONCEITOS VII

A literatura não define uma droga antifúngica “de escolha” para o tratamento empírico de pacientes com neutropenia febril persistente. Três fármacos podem ser usados: (1) anfotericina – de preferência em formulação lipossomal, menos tóxica; (2) caspofungina; (3) voriconazol. Devido à melhor cobertura contra *Aspergillus* (além de um perfil mais favorável de toxicidade), muitos centros têm adotado o voriconazol como droga preferencial.

FATORES HEMATOPOIÉTICOS EXÓGENOS (G-CSF / GM-CSF)

Em pacientes com neutropenia febril estabelecida, o uso de fatores estimuladores de colônia (os “CSF”, ou *Colony Stimulating Factors*) não tem qualquer respaldo científico. Foi demonstrado na literatura que tal conduta, apesar de encurtar discretamente a duração da febre e da neutropenia, não exerce um impacto significativo no que diz respeito à morbimortalidade.

Por outro lado, sabemos que antes de dar início a um ciclo de QT existem meios formais para estimar o risco de neutropenia febril (não abordaremos este assunto aqui). Quando o risco for $\geq 20\%$, existe indicação para o uso profilático de fatores estimuladores de colônia!!! Tal conduta demonstrou reduzir a incidência de neutropenia febril, bem como a taxa de mortalidade. O grande empecilho a sua implementação é o elevado custo do tratamento...

INFECÇÃO DO CATETER VENOSO PROFUNDO

1 - Diagnóstico

Como confirmar o diagnóstico de infecção do cateter venoso profundo?

As partes de um cateter que mais se infectam são o **lúmen** e o **túnel subcutâneo**. O diagnóstico de infecção neste último local é feito pelo exame clínico (inspeção e palpação = presença de sinais flogísticos evidentes). No entanto, sabemos que os sinais flogísticos costumam estar ausentes ou atenuados no paciente neutropênico... Logo, a inexistência de dor, edema, eritema e/ou secreção no óstio do cateter (ou ao longo do subcutâneo por onde ele passa) jamais descarta o diagnóstico de infecção! Em geral, a infecção costuma ser confirmada pela documentação do critério exposto no **QUADRO DE CONCEITOS** a seguir.

QUADRO DE CONCEITOS VIII

Demonstra-se que o cateter é a fonte da bacteremia quando a hemocultura coletada através de seu lúmen se torna positiva **> 120min antes** da hemocultura coletada simultaneamente em veia periférica.

A lógica por trás desse critério é a seguinte: na infecção do lúmen de um cateter venoso profun-

Tab. 9

CONDUTA NAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AO CATETER VENOSO PROFUNDO

Retirada mandatória do cateter	Retirada opcional do cateter
<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida sp.</i> Micobactérias de crescimento rápido Complicações locais (ex.: infecção do túnel subcutâneo)	<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>

do, a concentração do micro-organismo no interior desse lúmen é várias ordens de grandeza maior que a concentração no sangue periférico... Assim, o sangue coletado pelo lúmen contém uma densidade elevadíssima de germes, o que encurta o tempo para a detecção dos mesmos nos sistemas automatizados de cultura...

2 - Tratamento

O que fazer em relação ao cateter?

Na maioria dos casos recomenda-se a retirada do cateter, porém certos germes menos virulentos podem ser tratados sem obrigatoriedade de retirar o corpo estranho... Em tais casos, no entanto, deve-se avaliar a real necessidade de manutenção do cateter: se o mesmo não for imprescindível, o melhor a fazer é retirá-lo!

Quando se opta pela manutenção do cateter é recomendável que a administração do antimicrobiano seja feita através de seu lúmen. Alguns autores orientam uma estratégia de “salinizar” o cateter com uma solução contendo a droga (“*antibiotic lock*”).

Que medidas devem ser empregadas para prevenir a infecção do cateter venoso profundo?

As práticas que se mostraram verdadeiramente eficazes são: (1) higienização das mãos antes e depois de manipular o cateter – SEMPRE; (2) assepsia e antisepsia rigorosas durante o procedimento de implantação do cateter; (3) uso de clorexidine como degermante (em vez de PVPI). Os cateteres impregnados com antimicrobianos também parecem úteis em reduzir o número de infecções, mas ainda são muito mais caros.

PRECAUÇÕES AMBIENTAIS

Para finalizar, vejamos o que diz a literatura a respeito dos cuidados gerais com o paciente neutropênico internado no hospital...

A **higienização das mãos com álcool gel** (por todos os que lidam diretamente com o doente, antes e depois do contato) é nada menos que a PRINCIPAL medida preventiva para se evitar a disseminação de germes hospitalares multirresistentes! Mas apesar de ser uma medida simples e barata, incrivelmente ainda é pouco obedecida na prática!!! O paciente oncológico, com neutropenia e mucosite, encontra-se gravemente imunodeprimido, sendo muito suscetível a infecções devastadoras adquiridas por esta via.

Nos cuidados de rotina com o neutropênico febril, o uso de **barreiras de contato** por parte dos profissionais de saúde (ex.: gorro, máscara, capote, luva) não é obrigatório. Tais precauções deverão ser tomadas, todavia, quando da realização de procedimentos em que se antecipa a possibilidade de contato com secreções do paciente (ex.: banho, intubação orotraqueal etc). São as “precauções universais de contato”, indicadas com qualquer paciente.

Excetuando-se o receptor de transplante de células hematopoiéticas, todos os demais neutropênicos febris – na ausência de contraindicações (ex.: herpes-zóster) – poderão ser internados em enfermaria comum. O receptor de transplante deve ser internado em **quarto individual com pressão positiva**, equipado com **filtro HEPA** (*High Efficiency Particulate Air*) e programado para realizar continuamente > **12 trocas de ar por hora**.

A dieta do neutropênico deve ser constituída por **alimentos bem cozidos**. Alguns autores questionam a tradicional prática de se prescrever “dieta sem crus”, que na verdade nunca foi validada pela literatura... O mais importante parece ser garantir a qualidade e a higiene dos ingredientes que compõem a dieta dispensada a esses pacientes.


Em relação aos **cuidados com a pele**, recomenda-se que o neutropênico tome banho todos os dias, dando especial atenção à limpeza da região perineal. Idealmente, deveria haver um protocolo de enfermagem quanto à limpeza dessa região, que sempre deverá ser repetida após as evacuações... Após micção o períneo deve ser mantido seco, e em mulheres recomenda-se passar um papel-lenço em sentido anteroposterior (mas nunca em sentido inverso – aumento no risco de infecção urinária, por carrear germes da microbiota perianal para as proximidades do óstio uretral)! Na vigência de menstruação está CONTRAINDICADO o uso de tampões intravaginais (maior risco de bacteremia)!

Em neutropênicos com mucosite significativa é essencial manter uma boa **higiene oral**. Deve-se escovar os dentes pelo menos duas vezes ao dia, com pasta e escova comuns. Caso a escovação seja muito dolorosa, deve-se recorrer às escovas ultramacias ou à escovação com cotonete. Além disso, é preciso enxaguar a cavidade oral entre 4-6 vezes ao dia, com soro fisiológico ou solução bicarbonatada. O fio dental pode ser utilizado desde que com muito cuidado para não traumatizar a gengiva (ainda mais se o paciente estiver plaquetopênico)...

Plantas e animais estão terminantemente proibidos no quarto de um paciente neutropênico, assim como qualquer pessoa que apresente **sintomas de uma doença infectocontagiosa aguda** (ex.: resfriado, gastroenterite, *herpes-simplex* ou herpes-zóster). Médicos com sintomas dessas doenças devem evitar o contato com o paciente neutropênico!

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. *Clinical Practice Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. CID 2011:52 (15 February) d Freifeld et al.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
-
- 



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO – SP



1 – Homem, 26 anos de idade, em quimioterapia para câncer de testículo, vem há 24 horas com febre e astenia, sem outras queixas clínicas. Sinais vitais iniciais: PA = 120 x 80 mmHg; FC = 120 bpm; FR = 12 irpm; temp = 38,3°C (axilar); saturando 98%. Ao exame físico: BEG; hipocorado (+1/+4); eupneico, anictérico, acianótico pulmões limpos, RCR em 2 tempos, BNF sem sopros. Abdome = plano, flácido, sem visceromegalias, RHA +, membros inferiores sem edemas. Exames iniciais: Hb = 10 g/dl; Ht = 30%; leuco = 1.000/mm³ com 30% de neutrófilos; lactato normal; plaquetas = 120.000/ml; ureia = 40 mg/dl; creatinina = 0,8 mg/dl; Na = 140 mEq/L; K = 4,2 mEq/L; PCR = 150 mg/dl (normal até 10); urina l = normal; RX de tórax normal. Qual a conduta mais adequada neste momento?

- Meropenem e vancomicina.
- Cefepime.
- Ciprofloxacino.
- Ceftriaxona + claritromicina.
- Aguardar resultado da hemocultura.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DE RP DA USP – SP



2 – Paciente com 14 meses de idade, portador de síndrome de Down e em tratamento de leucemia mieloide aguda megacariocítica há 2 meses. Há 27 dias fez ciclo de quimioterapia (citarabina EV contínuo por 7 dias e 3 doses de daunorubicina). Há 20 dias, hemograma apresentou citopenia das 3 séries, tendo recebido concentrado de hemácias e plaquetas neste período. Há 10 dias, iniciou com quadro de febre de 38,5°C, dor abdominal e 1 episódio de fezes amolecidas. Como se mantinha neutropênico (160 neutrófilos/mm³), internado e iniciado tratamento com cefepime e metronidazol EV. Houve normalização do padrão de evacuação, porém persistiu com quadro de febre (4 picos/dia) e queda do estado geral, sendo iniciado vancomicina EV há 7 dias. Apresentou melhora do estado geral e desaparecimento da febre no terceiro dia após o início da vancomicina. Há 2 dias passou a apresentar 2 picos de febre/dia (38-38,2°C), com tosse discreta e obstrução nasal. Duas hemoculturas negativas após início da vancomicina. Ao exame: BEG, descorado (+/++++), hidratado, acianótico, anictérico, sem edemas, boa perfusão periférica. Boca e ouvido: sem alterações; AR: FR: 30 irpm. Murmúrio vesicular simétrico, com estertores de médias e grossas bolhas bilateralmente; ACV: FC: 142 bpm. Bulhas rítmicas em 2 tempos, normofonéticas, sem sopros; SGI: abdome normotenso, sem visceromegalias. Ruídos hidroaéreos presentes e normoativos; SN: sem sinais meníngeos. Solicitado novo hemograma, que evidenciou: hemoglobina: 9,6 g/dl; glóbulos brancos: 2.600/mm³ (15% segmentados e 85% linfócitos); plaquetas: 45.000/mm³. Qual a conduta mais adequada neste caso?

- Colher mielograma para descartar refratariedade ou recidiva da leucemia.
- Colher dosagem de galactomanana sérica, solicitar tomografia computadorizada de tórax e seios da face e iniciar anfotericina lipossomal endovenosa.
- Acrescentar polimixina B ao esquema de antibioticoterapia.
- Trocar cefepime e metronidazol por meropenem e ampicacina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNICAMP – SP



3 – Homem, 46a, procura a unidade de emergência com história de febre baixa diária (até 37,8°C) e episódios de sudorese noturna há 15 dias. Refere perda de peso nos últimos 2 meses, de 82 para 75 kg. Exame Físico: bom estado geral; PA = 130 x 80 mmHg; FC = 72 bpm; palidez cutânea; linfonodos de até 1 cm de diâmetro em cadeias cervicais anteriores e posteriores; e inguinais bilateralmente. Baço palpável a 2 cm do rebordo costal esquerdo. Hemograma: Hb = 10,6 g/dl; leucócitos = 29.000/mm³ (segmentados = 54%; bastonetes = 12%; metamielócitos = 6%; mielócitos = 4%; promielócitos = 4%; blastos = 1%; linfócitos = 13%; eosinófilos = 3%; basófilos = 2%; monócitos = 1%); plaquetas = 567.000/mm³. A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA E A CONDUTA SÃO:

- Leucocitose reacional, investigação de foco infeccioso.
- Leucemia aguda, esfregaço e cariótipo de medula óssea.
- Linfoma não Hodgkin/leucemia linfoide/crônica, biópsia de medula óssea.
- Leucemia mieloide crônica, esfregaço e cariótipo de medula óssea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP



4 – Homem, com 50 anos de idade, relata que há 6 meses tem dor lombar de forte intensidade com diversas idas ao pronto-socorro, sendo medicado com anti-inflamatórios (AINH), com alívio parcial. Trouxe os seguintes exames: Hb: 9,2 g/dl; Ht: 28%; VCM: 86 fl; HCM 32 pg. Leucócitos: 4.500/mm³ e plaquetas: 250.000/mm³. Cr: 2,5 mg/dl; ureia: 85 mg/dl; TGO: 32 e TGP: 35. RX de coluna lombar com fraturas por acunhamento de L2 e L3. O diagnóstico mais provável e os exames prudentes para investigação são, respectivamente:

- Anemia de doença crônica por insuficiência renal associada ao uso de anti-inflamatórios; perfil de ferro.
- Anemia ferropriva pelo uso de AINH; perfil de ferro e endoscopia.
- Mieloma múltiplo; proteinúria de Bence-Jones e cintilografia óssea.
- Mieloma múltiplo; eletroforese de proteínas séricas e urinárias e avaliação da medula óssea.
- Mieloma múltiplo; eletroforese de proteínas urinárias e raio X de crânio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO
PEDRO – RJ



5 – Homem, 62 anos, é diagnosticado com plaquetopenia em exames laboratoriais de rotina. Ao exame físico, observa-se baço palpável há 10 cm do rebordo costal esquerdo. Nesse caso, a melhor hipótese diagnóstica é:

- Hepatite C crônica.
- Síndrome de Budd-Chiari.
- Pericardite constrictiva.
- Mielofibrose.
- Doença de Still.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
RIO DE JANEIRO – RJ



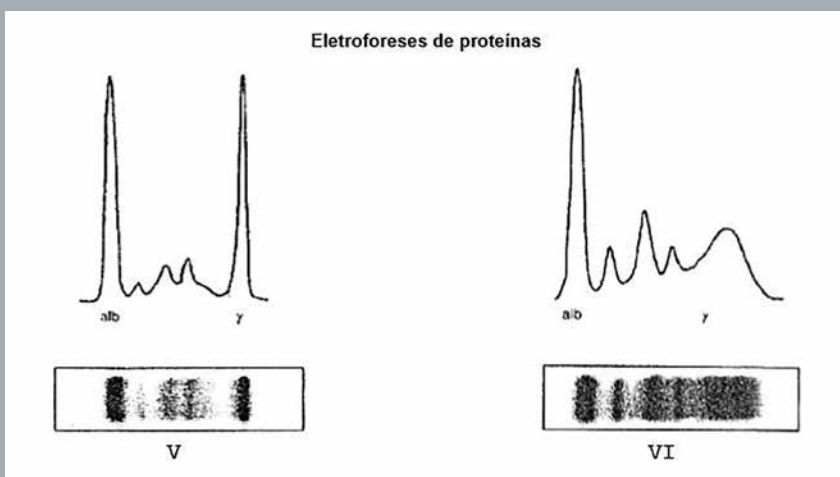
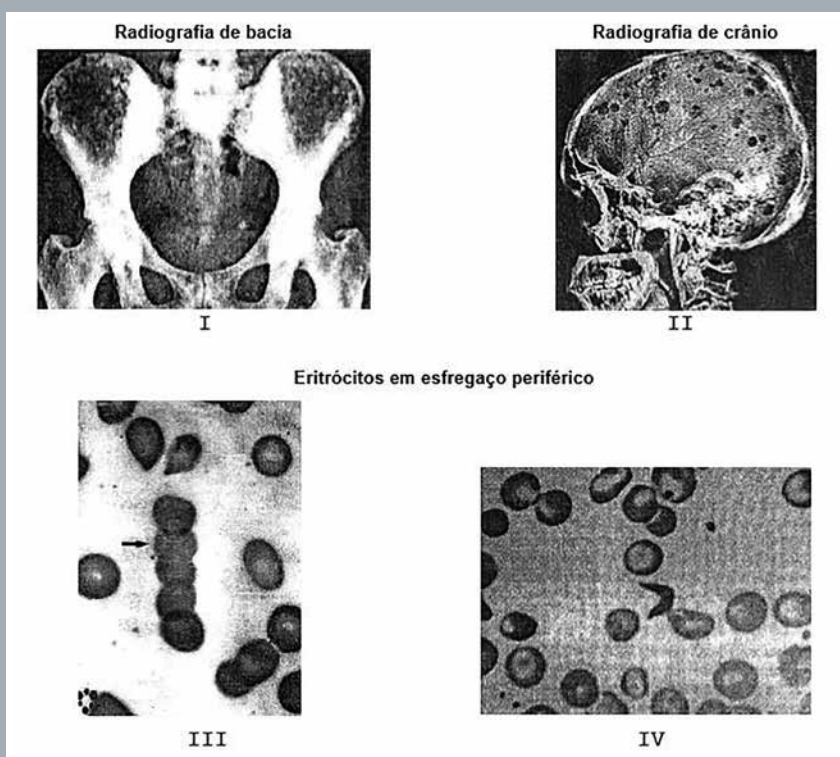
6 – O marcador prognóstico laboratorial mais relevante para um paciente com mieloma múltiplo é:

- a) Proteína C-reativa.
- b) Beta-2 microglobulina.
- c) Proteína de Bence-Jones.
- d) Plasmócitos na circulação periférica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS
SÃO PAULO – SP



7 – Considere as imagens abaixo. As imagens que pertencem ao mesmo paciente são, com maior probabilidade:



- a) II, III e V.
- b) I, IV e VI.
- c) II, IV e V.
- d) I, III e VI.
- e) II, III e VI.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE
SÃO PAULO – SP



8 – Algumas exposições ocupacionais a produtos químicos provocam danos na medula óssea. Qual é o agente químico que por meio de exposições ocupacionais frequentes pode ser responsabilizado pelo desenvolvimento de linfoma de Hodgkin no trabalhador?

- a) Cobre.
- b) Cádmio.
- c) Arsênio.
- d) Benzeno.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
LIMEIRA – SP



9 – Qual a leucemia que habitualmente tem acometimento do SNC e dos testículos, massas mediastinais e adenomegalias?

- a) LMA.
- b) LLA.
- c) LMC.
- d) LLC.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ



10 – A policitemia vera é uma síndrome mieloproliferativa originada de um clone neoplásico de célula tronco eritroide, que prolifera mesmo na ausência de eritropoietina. O diagnóstico baseia-se na exclusão de outras causas de policitemia e, no sangue periférico, é esperado a evidência de:

- a) Eritrocitose com saturação de $O_2 > 70\%$.
- b) Eritrocitose com saturação de $O_2 > 78\%$.
- c) Eritrocitose com saturação de $O_2 > 84\%$.
- d) Eritrocitose com saturação de $O_2 > 92\%$.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE – RS



11 – Paciente de 31 anos foi encaminhado à emergência por quadro, iniciado 21 dias antes, de fraqueza, dores nas pernas e manchas roxas nos membros superiores, na coxa direita e na face. Há 48 horas, ocorreram episódios de sangramento gengival e picos febris de mais de $37,5^\circ C$. À admissão, apresentava pressão arterial de 110×60 mmHg; frequência cardíaca de 100 bpm; temperatura axilar de $37,8^\circ C$; além de palidez mucocutânea, equimose na região malar esquerda, sangramento gengival e nasal e grande hematoma na região medial da coxa direita. Não havia linfadenomegalias periféricas nem hepatoesplenomegalia palpáveis. O sangue periférico apresentava hemoglobina de 9,0 g/dl; leucócitos de $11.000/mm^3$ com 40% de blastos; 25% de promielócitos; 25% de segmentados e 10% de linfócitos; plaquetas de $12.000/mm^3$; fibrinogênio de 120 mg/dl (valor de referência: 200-400 mg/dl); INR de 1,1 e KTTP de 30" (controle 30"). As provas de função hepática estavam normais e a creatinina era de 2,2 mg/dl. Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- a) Leucemia mieloide crônica.
- b) Leucemia promielocítica aguda.
- c) Leucemia mielomonocítica aguda.
- d) Leucemia linfoblástica aguda.
- e) Leucemia linfocítica crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – RS**

12 – A síndrome mieloproliferativa que está associada ao cromossomo *Philadelphia* é:

- a) Policitemia vera.
- b) Trombocitemia essencial.
- c) Mielofibrose.
- d) Leucemia linfóide aguda.
- e) Leucemia mieloide crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

13 – A mãe leva o filho de 3 anos, portador de síndrome de Down, ao seu consultório porque a gengiva dele está sangrando há uma semana. Relata que ele está menos ativo que o habitual. O exame físico revela que a criança apresenta uma temperatura oral de 37,8°C, palidez, esplenomegalia, sangramento gengival e equimoses nas extremidades inferiores. Qual das opções a seguir é o diagnóstico mais provável?

- a) Leucemia.
- b) Anemia aplástica.
- c) Púrpura trombocitopênica idiopática.
- d) Reação leucemoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**INSTITUTO E HOSPITAL OFTALMOLÓGICO DE ANÁPOLIS – GO**

14 – O paciente é um homem de 58 anos que está internado em um hospital geral, para uma cirurgia de hérnia inguinal. Encontra-se em bom estado geral. O exame físico é normal, exceto por alguns nódulos em região cervical, 1 x 1 cm, indolores, não aderidos a planos profundos. O Ht é 42%; plaquetas 335.000/mm³; leucócitos 50.000/mm³; granulócitos 4%; monócitos 1%; linfócitos 95%. Marque a alternativa com a hipótese diagnóstica mais provável para o caso descrito acima:

- a) Leucemia Linfocítica Crônica (LLC).
- b) Leucemia Mieloide Crônica (LMC).
- c) Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).
- d) Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA – MA**

15 – Menina de 5 anos de idade apresentando febre baixa intermitente, dor em membros inferiores, palidez, dor articular, epistaxe leve e dificuldade para deambular há 4 semanas. Ao exame físico, evidenciam-se equimoses em membros, petéquias disseminadas, mucosas hipocoradas,

linfadenomegalia cervical e inguinal e hepatoesplenomegalia. Qual exame é importante como investigação inicial?

- a) Coagulograma.
- b) *Coombs* direto e indireto.
- c) Pesquisa de anticorpo antiplaquetário.
- d) Hemograma.
- e) Fator reumatoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS**

16 – Paciente masculino, 47 anos, com história de há dois anos iniciar com parestesias, astenia e distensão abdominal. Apresentava também impotência sexual e escurecimento da pele. Ao exame físico, apresentava palidez de mucosas, hepatoesplenomegalia e ginecomastia. Em estudo com radiografias observavam-se lesões osteoblásticas na pelve e duas lesões osteoblásticas em escápula direita. À eletroneuromiografia, demonstrou padrão misto de polineuropatia em membros superiores e inferiores. Exames laboratoriais demonstravam anemia de doença crônica, com leucócitos e plaquetas normais. Além de níveis normais de creatinina, cálcio e glicose. O paciente apresentava baixos níveis de tiroxina livre e testosterona total; níveis elevados de hormônio estimulador da tireoide (TSH) e prolactina. Eletroforese de proteínas com gamopatia monoclonal e a dosagem específica das imunoglobulinas e das cadeias leves mostrou um aumento de IgA e lambda, respectivamente. Em suma, o paciente apresentava uma patologia crônica que se manifestava com polineuropatia, hepatoesplenomegalia; múltiplas endocrinopatias caracterizadas por hipogonadismo, hiperprolactinemia e hipotireoidismo; pico monoclonal de IgA e lambda; alterações de pele; e lesões osteoescleróticas em vários ossos. O diagnóstico mais provável, nesse caso, é:

- a) Síndrome de POEMS.
- b) Mieloma múltiplo.
- c) Síndrome SAPHO.
- d) Pico monoclonal de significado indeterminado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ SANTARÉM – PA**

17 – Sobre neutropenia febril, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Raio X de tórax deve ser realizado em todos os pacientes.
- b) Na abordagem inicial é importante determinar o escore MASCC, sendo alto risco escore menor que 21.
- c) Solicitar teste fecal de *Clostridium difficile* e TC de abdome em caso de broncopneumonia e dor torácica.
- d) Pacientes de alto risco devem em todos os casos receber vancomicina.
- e) Os fatores de crescimento reduzem a mortalidade no paciente neutropênico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB**

18 – Qual das seguintes proteínas quiméricas é expressa pela codificação do gene de fusão presente no cromossomo Filadélfia [t(9,22)] em pacientes portadores de leucemia mieloide crônica?

- E2a-Pbx1.
- MLL-ENL.
- ETV6-NTRK3.
- BCR-ABL1.
- FIP1-PDGFR α .

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

19 – Os linfomas podem ser classificados como Hodgkin e não Hodgkin. Na doença de Hodgkin, há proliferação das células neoplásicas de Reed-Sternberg. O linfoma não Hodgkin é um grupo heterogêneo de doenças que surgem a partir de alterações clonais dos linfócitos B e T. Assinale a opção INCORRETA:

- O linfoma de Burkitt tem imunofenótipo B e é altamente agressivo.
- O linfoma difuso de grandes células B, CD20 positivo, é de alto grau e tem boa resposta à quimioterapia associada ao anticorpo monoclonal rituximabe.
- O linfoma folicular é de baixo grau e costuma associar-se ao gene bcl-2.
- O linfoma MALT (tecido linfoide associado à mucosa) tem imunofenótipo T e apresenta alto grau de malignidade.
- O linfoma T-ATL está associado ao vírus HTLV1.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS RORAIMA – RR**

20 – Um paciente portador de leucemia recebe um ciclo de quimioterapia antineoplásica, apresentando após esse tratamento, número de neutrófilos igual a 100 céls/mm³. Apesar de estar recebendo profilaxia com antibiótico de amplo espectro e fluconazol, apresenta no 7º dia de evolução, um quadro respiratório caracterizado por tosse, dor torácica, febre e pouca expectoração. Uma TAC de tórax evidencia imagem compatível com sinal do halo. Qual diagnóstico mais provável?

- Pneumocistose.
- Candidíase pulmonar invasiva.
- Criptococose pulmonar.
- Aspergilose pulmonar invasiva.
- Pneumonia por citomegalovírus.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2015 - Acesso Direto Discursiva - Universidade Federal de São Paulo - SP. Questões 21 e 22 a seguir:

Mulher de 24 anos de idade com história de prurido há 1 ano e aumento de gânglios cervicais com crescimento lento e indolor, além de sudorese noturna. Há 1 mês apresenta tosse seca, ortopneia e febre vespertina, refere ainda dor nos gânglios aumentados após ingerir bebida alcoólica há cerca de 2 meses. Foi feita biópsia excisional do gânglio cervical.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

21 – Qual tipo de neoplasia é a mais provável neste caso?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

22 – Cite dois sintomas B que essa paciente apresenta:

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

23 – Criança com 10 anos de idade, com história de há 1 semana ter iniciado com quadro de palidez cutâneo-mucosa, hiporexia, fraqueza, equimoses e petéquias generalizadas. Ao exame: regular estado geral, palidez cutâneo-mucosa (++/+), acianótica, anictérica, sem edemas. Presença de adenopatia generalizada. Pele: presença de equimoses e petéquias em tronco e membros. Pescoço: Presença de adenomegalia cervical bilateral, gânglios variando de 1,5 a 4 cm. AR: FR: 24 irpm. Murmúrio vesicular presente e simétrico sem ruídos adventícios. ACV: FC: 120 bpm. Bulhas rítmicas normofonéticas. Presença de sopro sistólico (+/+6). SGI: Abdome normotenso. Presença de fígado palpável há 4 cm do RCD e baço palpável há 5 cm do rebordo costal direito. SN: sem sinais meníngeos. Solicitado hemograma que evidenciou: Hb: 8,5 g/dl; VCM: 86 fl; HCM: 29 pg; GB: 153.000/dl; plaquetas: 48.000/dl. Radiografia de tórax: alargamento mediastinal, sugestivo de adenomegalia. Mielograma: relação L:E 8:1, com medula óssea tomada por blastos. Imunofenotipagem mostrou: positividade para TdT, cCD3 e CD7, sendo negativa para CD33, slg, CD19 e CD10. Com base no exposto acima, o diagnóstico do paciente é:

- Leucemia linfóide aguda de linhagem T.
- Leucemia linfóide aguda de linhagem pré-B.
- Leucemia mieloide aguda.
- Linfoma não Hodgkin.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

24 – Em um homem de 70 anos foi detectado em eletroforese de proteínas séricas pico monoclonal ≥ 30 g/L. As dosagens de cálcio e creatinina foram normais. O aspirado de medula óssea revelou plasmócitos clonais $\geq 10\%$. O diagnóstico é:

- Doença de Paget.
- Mieloma não secretor.
- Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.
- Mieloma assintomático (“smoldering” mieloma).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

25 – Homem sob suspeita de doença mieloproliferativa relata dor em queimação e eritema dos membros, com maior comprometimento dos pés, referindo melhora com a elevação dos membros inferiores e após imersão em água fria. É normal, bilateralmente, a amplitude dos pulsos periféricos. A principal hipótese diagnóstica é de:

- a) Livedo reticular. d) Doença de Raynaud.
b) Acrocianose. e) Eritromelalgia.
c) Eritema pérmio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

26 – Homem, 57 anos de idade, apresenta quadro de eritrodermia esfoliativa com prurido moderado a intenso. Nega uso de qualquer medicamentos e nega patologias ou qualquer outra dermatose preexistente. Apresenta adenopatia e perda de peso não quantificada. Entre as principais hipóteses diagnósticas e conduta mais adequada para o caso, estão:

- a) Dermatite Atópica. Evitar hospitalização, realizar biópsia de pele para confirmação diagnóstica e iniciar com corticoterapia sistêmica.
b) Neoplasia do trato gastrointestinal. Hospitalização e realização de exames complementares para confirmação diagnóstica.
c) Impetigo generalizado. Evitar hospitalização e iniciar com antibioticoterapia sistêmica.
d) Micose fungoide. Hospitalização do paciente e realizar biópsia de pele para confirmação diagnóstica.
e) Psoríase vulgar. Evitar hospitalização e iniciar com corticoterapia sistêmica e fototerapia (luz natural ou artificial).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP



27 – Homem de 67 anos está em tratamento de anemia há 10 meses sem melhora. Há 2 meses refere dor lombar persistente com piora progressiva. Foi medicado com anti-inflamatórios em 3 momentos, mas sem melhora efetiva do sintoma. Exames complementares: GV = 3.050.000/mm³; Hb = 10 g/dl; Ht = 30%; VCM = 88 fl; HCM = 32 pg; sem alterações de glóbulos brancos e plaquetas; creatinina: 2,7 mg/dl; ureia: 98 mg/dl; TGO: 45 U/L; TGP: 38 U/L; RX de coluna lombar: osteopenia difusa e fraturas parciais de L3 e L4 por encunhamento. O diagnóstico mais provável e de investigação são, respectivamente:

- a) Mieloma múltiplo; eletroforese de proteínas séricas e urinárias e avaliação de medula óssea (mielograma e biópsia).
b) Mieloma múltiplo; proteinúria de Bence-Jones e cintilografia óssea.
c) Anemia ferropriva e insuficiência renal pelo uso de AINH; endoscopia digestiva alta e colonoscopia.
d) Anemia associada à inflamação crônica e à insuficiência renal; perfil do ferro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

28 – Homem, portador de mieloma múltiplo, de diagnóstico recente, virgem de tratamento específico, há 1 mês apresentando hiporexia, fraqueza e constipação e nos últimos 2 dias evoluindo com letargia e confusão mental. É trazido ao pronto-socorro por familiares, devido à piora dos sintomas neurológicos. Ao exame físico, não há sinais neurológicos focais, PA = 120 x 80; FC = 88; FR = 18; desidratado 2+/4+; afebril. Exames: gasometria arterial normal; glicemia = 90; sódio = 135 mEq/L; potássio = 4,5 mEq/L; cálcio iônico = 1,83 mmol/L (VR: 1,15-1,35); ureia = 85 (VR: < 40); creatinina = 1,6 (VR: < 1,4). É INCORRETO dizer, sobre este paciente:

- a) O tratamento da doença de base – mieloma múltiplo – tem importante papel no controle da hipercalcemia em um segundo momento.
b) Hiper-hidratação, uso de corticoide e emprego de diuréticos de alça (assim que restaurada a volemia) devem ser o tratamento imediato inicial.
c) A hipercalcemia é secundária à insuficiência renal e os sintomas do paciente são totalmente justificáveis pela uremia.
d) Bisfosfonato (pamidronato) faz parte do arsenal terapêutico contra a hipercalcemia no mieloma múltiplo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ

29 – Paciente de 4 anos, portador de síndrome de Down sem história de cardiopatia, apresenta adinamia, febre esporádica e palidez progressiva há 1 mês. Ao exame encontra-se taquicárdico, hipocorado +++/4 e com sopro sistólico sem irradiação. O hemograma da admissão revela hematócrito de 20%, leucócitos totais de 2.000 céls/mm³ e plaquetas de 50.000. Considerando a doença de base, qual a principal hipótese diagnóstica?

- a) Hipotireoidismo. d) Anemia falciforme.
b) Leucemia. e) Sepsis.
c) Cardiopatia congênita.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL PASTEUR – RJ

30 – Paciente com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda foi submetido à quimioterapia e deu entrada na emergência 10 dias após o início do tratamento com quadro de febre e hemograma com 300 leucócitos totais. Indique a conduta apropriada:

- a) Pesquisar foco infeccioso para definição do antibiótico adequado.
b) Prescrever amoxicilina ambulatorial.
c) Internar e observar se apresenta instabilidade hemodinâmica.
d) Colher hemoculturas e iniciar imediatamente cefepime empírico.
e) Internar, colher hemoculturas e aguardar teste de sensibilidade (TSA).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

31 – Mulher de 47 anos apresenta-se para exame admissional, sem passado mórbido de importância. Ao exame físico, seu baço foi palpado a cerca de 4 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, sem outras alterações. Trouxe consigo um hemograma recente com alterações muito sugestivas de leucemia mieloide crônica. Assinale a alternativa com as alterações no hemograma MAIS prováveis para esse diagnóstico:

- Leucocitose, eosinopenia, linfopenia, presença de eritroblastos e de plaquetas gigantes.
- Leucocitose, trombocitose, basofilia e presença de todos os tipos celulares da linhagem neutrofílica, sem atipias.
- Leucopenia, anemia, trombocitopenia e presença de neutrófilos hipersegmentados.
- Leucopenia, linfopenia, anemia e presença de mielo-blastos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**CASA DE CARIDADE DE ALFENAS
NSP SOCORRO – MG**

32 – Paciente de 20 anos, em tratamento para linfoma de Hodgkin, recebeu quimioterapia em altas doses há 10 dias. Apresenta-se ao pronto-socorro com febre de 38,5°C há 2 horas, sem outras queixas e sem outras alterações ao exame físico. O hemograma revela Hb: 7,5 g/dl, Ht: 20%, leucócitos totais: 300/mm³, neutrófilos: 50/mm³, plaquetas: 50.000/mm³. A conduta mais adequada no caso é:

- Observação clínica e tratamento com antitérmicos, dada a ausência de sintomas clínicos e estado geral preservado.
- Internação hospitalar, coleta de hemocultura e início imediato de antibioticoterapia com cefalosporina de 4ª geração.
- Internação, coleta de hemocultura e início imediato de antibioticoterapia de largo espectro com carbapenêmico, vancomicina e antifúngico.
- Coleta de hemocultura e alta para tratamento ambulatorial com combinação de amoxicilina + clavulanato e ciprofloxacino.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO – MG**

33 – Em relação à linfonodomegalia, NÃO é indicativo de sinal de alerta:

- Linfonodos endurecidos.
- Febre persistente de causa não esclarecida.
- Presença de sinais flogísticos.
- Linfonodos aderidos aos tecidos circundantes.
- Localização supraclavicular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MOINHOS DE VENTO – RS

34 – Uma paciente de 70 anos, assintomática, apresenta pico monoclonal de gamaglobulinas em eletroforese de proteínas séricas, que foi solicitada em exame de “check-up”. Não há nenhum achado digno de nota ao exame clínico bem como nenhuma outra alteração laboratorial. Qual o diagnóstico MAIS PROVÁVEL?

- Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

- Mieloma múltiplo.
- Amiloidose.
- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Linfoma de Hodgkin.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



**INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO
RIO GRANDE DO SUL – RS**

35 – Paciente masculino, 28 anos, imunocomprometido neutropênico febril, lesão com sinal do halo na TC. Principal hipótese:

- Aspergilose.
- Pneumocistose.
- Paracoccidioidomicose.
- Hidatidose.
- Beriliose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE – PR

36 – Um paciente de 67 anos de idade procura o médico para a realização de *check-up*. Ele não apresentava queixas, era um indivíduo ativo (atividade física 4 vezes por semana), negava etilismo, negava tabagismo, negava possuir comorbidades. O exame físico não apresentava particularidades. Nos exames laboratoriais solicitados, apresentou o seguinte resultado de hemograma: hematócrito = 39%; hemoglobina = 13,9 g/dl; leucócitos = 37.000/mm³; neutrófilos = 24%; linfócitos = 70%; eosinófilos = 1%; monócitos = 5%; plaquetas = 250.000. Para o paciente acima, a hipótese mais provável é:

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia linfocítica crônica.
- Síndrome mielodisplásica.
- Trombocitemia essencial.
- Leucemia mieloide crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
MACEIÓ – AL**

37 – Paciente do sexo feminino, 25 anos, com história de dor torácica associada a prurido há 5 meses. Ao RX de tórax, nota-se alargamento do mediastino. Assinale abaixo a alternativa diagnóstica MAIS provável diante desse caso:

- Timoma.
- Bócio multinodular tóxico.
- Linfoma.
- Aneurisma de aorta.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO
AMAPÁ – AP**

38 – Em um paciente com quadro de perda ponderal, febre e sudorese noturna, associada à linfadenopatia hilar, o mais provável diagnóstico é:

- Doença de Hodgkin.
- Salmonelose.
- Toxoplasmose.
- Doença de Whipple.
- Doença de Chagas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

39 – Paciente com leucemia mieloide crônica em uso de imatinib, 400 mg/dia. No terceiro mês de tratamento apresenta Hb: 9,0 g/dl; GB: 12.300, com 1% de mielócitos, 2% de metamielócitos, 18% de bastões, 40% de segmentados, 2% de eosinófilos, 2% de basófilos, 35% de linfócitos, 10% de monócitos e 450.000/ul de plaquetas. Baço não palpável, com traube ocupado. No caso desse paciente, qual é a conduta indicada?

- Manter imatinib 400 mg/dia e agendar retorno em três meses.
- Manter imatinib 400 mg/dia e agendar retorno em um mês para checar aderência.
- Elevar a dose de imatinib para 600 mg/dia.
- Trocar imatinib para inibidor de tirosina quinase de segunda geração (Dasatinibe ou Nilotinibe).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA – GO

40 – Paciente de 70 anos inicia sintoma de dor lombar agravada à noite, cansaço, perda de 15 kg em três meses e parestesia em luva e em bota. Ao exame físico, encontra-se emagrecido, com palidez em mucosas e hiperpigmentação cutânea generalizada. Linfonodos cervicais, axilares e inguinais bilateralmente aumentados, além de hepatoesplenomegalia homogênea. Exames laboratoriais mostram: hematócrito de 25% com VCM de 87 fl; proteínas totais: 9,5 g/dl; globulinas: 7,0 g/dl; creatinina: 2,5 mg/dl; cálcio: 10,4 mg/dl; VHS: 112 mm/H e aumento monoclonal de IgC na eletroforese de proteínas. O diagnóstico mais provável é:

- Leucemia linfóide crônica.
- Síndrome POEMS.
- Hemocromatose.
- Amiloidose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS – GO

41 – A leucemia mielocítica aguda é responsável por cerca de 11% dos casos de leucemia nos EUA. A infiltração gengival (hipertrofia gengival) é mais observada, dentre os subtipos, no seguinte:

- M1.
- M2.
- M3.
- M4.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIEVANGÉLICA DE ANÁPOLIS – GO

42 – As leucemias na infância e na adolescência são classificadas em LLA (Leucemia Linfóide Aguda), LMA (Leucemia Mieloide Aguda) e LMC (Leucemia Mieloide Crônica). Sobre este tipo de câncer, na infância, tem-se que:

- O diagnóstico diferencial entre as formas LLA e LMA pode ser feito pela análise do hemograma, que revela leu-

citose na primeira e leucopenia na segunda.

b) Dor óssea, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia são muito comuns na LLA, a forma mais comum na infância.

c) A forma mais prevalente na infância é a LMA, que tem um pico de incidência na fase etária pré-escolar e escolar.

d) Paciente com aumento plaquetário e ausência de esplenomegalia são características da LMC, a forma mais prevalente na infância.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

43 – Homem, 35 anos, procura emergência com quadro de astenia e febre. Hemograma mostra: Hb = 7.0 g/dl; Ht = 22.0%, VCM = 98 fl; HCM = 34 pg; 12.000 leucócitos/mm³ com 80% de promielócitos; 15 mil plaquetas/mm³. Qual é a complicação mais temida dessa doença?

- Coagulação intravascular disseminada.
- Síndrome de lise tumoral.
- Síndrome de leucostase.
- Infiltração de sistema nervoso central.
- Insuficiência cardíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI

44 – São considerados fatores de mau prognóstico na leucemia linfoblástica aguda na infância, EXCETO:

- Idade inferior a 1 ano, no momento do diagnóstico.
- Presença de blastos em liquor.
- Expressão do gene BCR-ABL.
- Mutação cromossômica do tipo hipodiploidia.
- Leucometria inicial inferior a 50.000/mm³.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

45 – Paciente feminina, 18 anos, procedente de Palmas, com história de equimoses e gengivorragia há 2 semanas, evoluindo com febre, odinofagia, menorragia, astenia e queda do estado geral. Nega doenças prévias ou uso de medicamentos. Ao exame físico, apresenta-se hipocorada, taquicárdica, normotensa. Ausência de adenomegalias ou visceromegalias. Equimoses e petéquias disseminadas. Hemorragia subconjuntival. Lesão purulenta em orofaringe. Exames laboratoriais: HMG: Hb = 5,4; Ht = 17%; leucócitos = 8.500 (presença de 20% de células atípicas); plaquetas = 9.000 mm³. Miograma: presença de 90% de células blásticas com presença de bastões de Auer. Peroxidase positiva. Cariótipo: 46,XX,t (15,17). O quadro acima caracteriza qual dessas doenças?

- Leucemia linfóide aguda L3.
- Leucemia mieloide aguda mielocítica.
- Leucemia mieloide aguda promielocítica.
- Linfoma não Hodgkin leucemizado.
- Mielodisplasia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS - TO

46 – Paciente do sexo feminino, 24 anos, solteira, parida, costureira, encaminhada para o hospital terciário devido à tumoração na região occipital, indolor, sem sinais inflamatórios locais, de aumento progressivo havia seis meses, associado à cefaleia occipitotemporal leve e esporádica. Sem outras queixas. Antecedente de queda da própria altura há 8 meses, com trauma craneoencefálico leve na região occipital, sem lesões de pele. A paciente relatou ter sido avaliada naquela ocasião em outro serviço, onde se indicou drenagem de hematoma subgaleal (sic) ou exérese cirúrgica, porém a paciente não aceitou o procedimento. Ao ser investigada no ambulatório de clínica médica, foi detectado nos exames de imagem aumento de mediastino. A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax evidenciou tumoração no mediastino anterior, nódulo pulmonar à esquerda, linfonomegalia hilar à direita. A TC de abdome mostrou hepatomegalia, esplenomegalia com nódulo sólido de 7 x 7,2 cm e a TC de crânio apontou erosão óssea focal de região occipital direita, massa heterogênea de partes moles na região occipitoparietal bilateral, que se estendia para o interior da calota craniana, promovendo efeito expansivo local, com deslocamento anterior do seio transversal e apagamento de sulcos occipitais. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do crânio evidenciou volumosa formação expansiva de partes moles na região occipital com sinais de invasão intracraniana e a angiorressonância indicou densa vascularização da massa. A paciente foi internada para elucidação diagnóstica, com adenomegalia cervical posterior bilateral. Realizou-se Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) da tumoração occipital e de gânglios cervicais, com visualização de células de Reed-Sternberg. A partir daí, foi iniciado estadiamento: TC cervical que evidenciou acometimento de todas as cadeias infra-hióideas bilaterais (IIA, IIB, III, IV, VA, VB); TC de tórax: timo com dimensões aumentadas, linfonomegalia hilar à direita e nódulo pulmonar (no lobo superior esquerdo) de 0,9 cm; TC de abdome revelou esplenomegalia com aumento da massa esplênica para 10,0 x 9,4 cm. Os exames laboratoriais apontaram anemia hipocrômica microcítica leve (hemoglobina: 9,4 g/dl; hematócrito: 30,4%; VCM = 76,9 fl; HCM: 23,9 pg; ferro sérico: 21 µg/dl; ferritina: 76 µg/L), com leucocitose neutrofílica (leucócitos: 14.000; neutrófilos 87%). Demais exames (VHS, DHL, plaquetas, ácido úrico) se encontravam normais. A exérese de gânglio de região cervical indicou pela imuno-histoquímica as seguintes características: complexo/HRP, com pesquisa de antígenos: LCA-PAN-TPAN-B-CD 15 - CD 30, que resultou em: LCA - negativo nas células neoplásicas; PAN-B - negativo nas células neoplásicas; PAN-T - negativo nas células neoplásicas; CD 15 - positivo focal CD 30 – positivo. A história clínica descrita trata-se de provável:

- Linfoma não Hodgkin.
- Linfoma de Hodgkin.
- Amiloidose.
- Mieloma múltiplo.
- Leucemia linfocítica crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - RJ

47 – Ary, 70 anos, com *diabetes mellitus* em uso de metformina, procura seu médico para avaliação de rotina, encontrando-se assintomático. Realiza exames laboratoriais que mostram anemia (Hb = 8,9 g/dl), linfocitose (16.000/mm³) e aumento de desidrogenase láctica. É solicitada imunocitoquímica do sangue periférico, que mostra linfócitos maduros com expressão do antígeno CD5. Diante do diagnóstico mais provável, o dado clínico que confere ao paciente o pior prognóstico é:

- Teste de *Coombs* positivo.
- Linfonomegalia.
- Esplenomegalia.
- Trombocitopenia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO - RJ

48 – O mieloma múltiplo representa uma proliferação maligna dos plasmócitos derivados de um único clone. O tumor, os seus produtos e a resposta do hospedeiro ao tumor resultam em várias disfunções orgânicas e sintomas. Marque o sintoma mais comum no mieloma múltiplo:

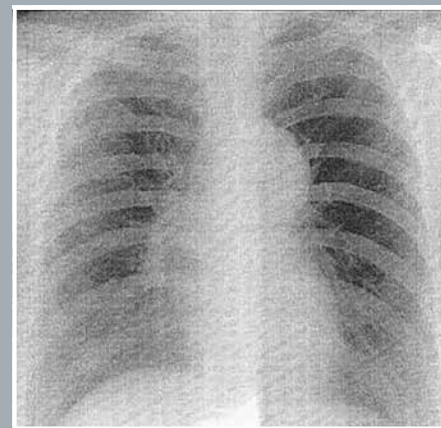
- Dor óssea.
- Anemia microcítica.
- Anemia de doença crônica.
- Insuficiência renal.
- Distúrbio de coagulação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

49 – Paciente do sexo masculino, 24 anos, caucasiano, refere quadro subfebril (T_{ax}: 37,5°C), astenia e perda ponderal de cerca de 20% do peso habitual com 1 ano de evolução. Procurou 3 vezes UBS que solicitou exames laboratoriais gerais onde foi evidenciada anemia progressiva (9,8 g/dl). Sem comorbidades e demais exames laboratoriais normais. Clinicamente e hemodinamicamente estável. Realizada radiografia de tórax em PA.



Qual das alternativas abaixo é a mais pertinente na investigação do caso correlacionando clínica e hipótese diagnóstica?

- Arteriografia - Dissecção de aorta.
- RNM - Neoplasia pulmonar.
- Espirometria com teste com broncodilatador - DPOC.
- TC de tórax com contraste - Linfoma Hodgkin.
- Endoscopia digestiva alta - Mediastinite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

50 – Monique era uma criança levada, até que começou a ficar um pouco mais quieta nos últimos três meses, sempre referindo dor nas pernas. A avó começou a chamar a atenção da mãe da menor porque ela estava pálida e com manchas roxas nas pernas. A mãe reparou gânglios na região cervical, depois que ela teve uma infecção de garganta. Qual exame poderia ser feito inicialmente no posto de saúde para investigação diagnóstica?

- Sorologias para o grupo TORCH e Epstein-Barr.
- Ultrassom de região cervical.
- Hemograma completo.
- Dosagem de ASLO e *swab* de orofaringe.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR - MG

51 – Marque a alternativa INCORRETA:

- Tomografia computadorizada não é requerida no primeiro dia para diagnóstico de pancreatite aguda. É exame importante em período posterior, principalmente na pesquisa de necrose pancreática.
- Fator estimulador de colônia de granulócitos tem bom efeito no tratamento de neutropenia, demonstrando impacto na sobrevida na maioria das situações clínicas.
- Hipertireoidismo subclínico está associado a risco aumentado de fibrilação atrial.
- Hipotireoidismo subclínico pode ser assintomático ou oligossintomático e pode estar associado a maior risco cardiovascular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE - PR

52 – Os cloromas podem ser encontrados em crianças portadoras de:

- Neuroblastoma.
- Rabdomiossarcoma.
- Leucemia mielocítica aguda.
- Melanoma.
- Glioma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE - PR

53 – Homem, 70 anos, previamente hígido, vem à consulta médica devido a quadro de dor em região dorsal, lombar e de costelas, iniciada há cerca de 6 meses sem alívio com analgésicos comuns e piora com movimentação. Nega tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Ao

exame físico, apresenta cifose dorsal. Traz VHS = 120 mm na primeira hora, radiografia de coluna evidenciando acunhamento em T8, T10, T11 e L2 compatível com fraturas e a seguinte densitometria óssea:

Sítio	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1-L4	0,625	- 4,8	- 2,5
Colo	0,268	- 5,2	- 3,4
Fêmur Total	0,247	- 5,7	- 4,2

Em relação a este caso clínico, assinale a alternativa CORRETA:

- A principal hipótese diagnóstica é osteoporose senil, pois o paciente apresenta T-score inferior a -2,5. As fraturas vertebrais são consequência desta grave doença. Desta forma, não são necessários exames adicionais e o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível.
- A presença de dor em coluna vertebral associada a VHS elevado, fraturas vertebrais e osteoporose generalizada com Z-score baixo sugere osteoporose secundária. Mieloma múltiplo é a principal hipótese diagnóstica.
- Em um senhor de 70 anos, os valores do Z-score não são importantes. O Z-score refere-se a uma comparação do paciente com a população da mesma idade e é utilizado para o diagnóstico de baixa densidade mineral óssea em crianças e jovens.
- Neste paciente idoso, que apresenta dor óssea e VHS elevado, a principal hipótese diagnóstica é polimialgia reumática. A osteoporose é uma comorbidade comum nesta idade.
- A presença de osteoporose em si justifica a dor óssea, independente da presença de fraturas vertebrais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS - PR

54 – Um homem de 27 anos, previamente hígido, é admitido na emergência de um hospital terciário com queixa de dor abdominal de forte intensidade, iniciada há 05 horas. Ao exame é completamente normal, exceto pelo baço palpável a 10 cm do RCE. O hemograma mostra Hb: 13,0 g/dl; leucócitos: 8.200/mm³ e 800.000 plaquetas/mm³. A tomografia de abdome mostra sinais de trombose em veia hepática. É estabelecido então o diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari e iniciada a anticoagulação plena. O diagnóstico etiológico mais provável é:

- Policitemia vera.
- Deficiência de proteína C.
- Deficiência de proteína S.
- Síndrome do anticorpo antifosfolípideo.
- Trombocitemia essencial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DISTRITO FEDERAL – DF

55 – Um paciente de sessenta anos de idade, assintomático, compareceu a um consultório de clínica médica para mostrar os resultados de exames solicitados em consulta anterior. O hemograma completo do paciente apresentou os seguintes resultados: hemoglobina: 15 g/dl; hematócrito: 47%; hemácias: 5.000.000/ μ l; leucócitos: 56.000/mm³, com 90% de linfócitos maduros e 10% de neutrófilos; plaquetas: 200.000/mm³. Com relação a esse caso clínico, julgue o item a seguir: A principal hipótese diagnóstica é de mononucleose infecciosa.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL – INEP – DF

56 – Um homem com 30 anos de idade apresenta linfadenomegalia da cadeia cervical posterior e subclavicular. Refere episódios de febre, sudorese – principalmente no período noturno – e perda de peso. Nega outras queixas. O exame físico geral e o específico não mostraram outras alterações. O resultado da punção biópsia aspirativa de um linfonodo cervical foi compatível com linfoma de Hodgkin. Foi realizada tomografia computadorizada de tórax e abdome que não mostrou massas ou envolvimento de outras cadeias de linfonodos, além das citadas acima. Qual a opção terapêutica mais adequada para o paciente?

- a) Radioterapia.
- b) Cirurgia e radioterapia.
- c) Cirurgia e quimioterapia.
- d) Quimioterapia e radioterapia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE
VILA VELHA – ES

57 – A apresentação clínica inicial na maioria dos pacientes com linfomas não Hodgkin se caracteriza por:

- a) Linfadenopatia periférica indolor.
- b) Anemia hemolítica autoimune.
- c) Perda ponderal acelerada.
- d) Sudorese noturna profusa.
- e) Pancitopenia febril.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE URGÊNCIA DE GOIÂNIA – GO

58 – São procedimentos necessários para o estadiamento de linfoma de Hodgkin:

- a) Biópsia de medula óssea e imunofenotipagem de sangue periférico.
- b) Biópsia de gânglio linfático e cariótipo banda G.
- c) Hemograma e mielograma.
- d) Anamnese e exame físico detalhados.
- e) Tomografia computadorizada (tórax e abdome total) e eletroforese de imunoglobulinas séricas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



H.U. BETTINA FERRO DE SOUZA/JOÃO
BARROS BARRETO – PA

59 – Paciente com quadro de anorexia associada a dor lombar e em ambas as coxas há aproximadamente 3 meses, com piora gradativa e impossibilidade de deambular há 2 semanas. Apresenta-se hipocorado 2+/4+; desidratado 1+/4+; PA: 110 x 70 mmHg; FC: 88 bpm; FR: 12 irpm; temperatura axilar: 36,5°C. Exames laboratoriais de sangue mostram Hb: 9,9 g%; HT 29%; leucócitos: 4.500/mm³; TGO: 32 U/l; TGP: 25 U/l; FA: 1.500 U/l; GG T: 15 U/l; glicose: 220 mg/dl; albumina: 2,5 g/dl; globulina: 5,0 g/dl; Na: 137 mEq/L; K: 4,5 mEq/L; cálcio: 10,5 mg/dl. Com base neste caso, é CORRETO afirmar:

- a) Aspirado de medula óssea mostrando 5% de plasmócitos fecha o diagnóstico de mieloma múltiplo.
- b) O cálcio sérico corrigido encontra-se normal.
- c) Na síndrome de hiperviscosidade associada à mieloma múltiplo, pode-se encontrar sangramento nasal, visão borrada e confusão mental.
- d) Síndrome da compressão medular por plasmocitoma extramedular não deve ser suspeitada neste paciente.
- e) Dosagem de beta-2-microglobulina elevada, acima de 5,5 mg/L, confere melhor prognóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI

60 – Paciente A.J.B., 60 anos, com diagnóstico de câncer de mama estágio II, vem ao pronto-socorro referindo episódio febril (TA = 38,5°C) e odinofagia há dias. Nega disúria, hematúria ou tosse produtiva. Relata ter feito a última sessão de quimioterapia há 7 dias. Antecedentes patológicos pregressos: portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensa e diabética. Ao exame: bom estado geral, consciente, eupneica, desidratada (+/4). Ausculta cardiopulmonar: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros, murmúrio vesicular globalmente reduzido, com sibilos esparsos. Abdome flácido, depressível, indolor. Membros sem edema. Presença de mucosite em cavidade oral. Pressão arterial: 120 x 80 mmHg; FC: 110 bpm; frequência respiratória: 20 irpm; SatO₂: 97% em ar ambiente. Cateter de longa permanência implantado em veia jugular interna direita sem sinais flogísticos. Sobre este caso marque a alternativa CORRETA:

- a) Como a paciente está clinicamente bem e com sinais vitais estáveis pode-se colher hemograma, eletrólitos e função renal, realizar hidratação endovenosa e liberar a paciente, orientando retorno no dia seguinte ao pronto-socorro para checar o hemograma e descartar neutropenia.
- b) Trata-se de uma paciente com suspeita de neutropenia febril de baixo risco. Recomenda-se iniciar tratamento ambulatorial com amoxicilina + clavulanato e ciprofloxacino.
- c) A paciente apresenta provavelmente uma neutropenia febril de alto risco. Deve-se solicitar hemograma, hemoculturas, raio X de tórax, internação hospitalar para hidratação e iniciar cobertura antibiótica endovenosa de amplo espectro empiricamente o mais precoce possível.
- d) A presença de mucosite e cateter de longa permanência na história não aumenta o risco para infecção por germes Gram-positivos.
- e) Recomenda-se realizar exame físico geral a procura de um possível foco infeccioso, incluindo a realização de toque retal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP - SP

61 – Mulher, 63a, previamente hígida, refere dores ósseas e fraqueza progressiva há 2 meses. Exame físico: desnutrida, descorada, FC = 112 bpm, dor intensa à palpação da região lateral do tórax, na altura da 5ª costela, à esquerda. Exames laboratoriais séricos: Hb = 7,5 g/dl; Ht = 21,8%; VCM = 95,6 fl; HCM = 32,9 pg; leucócitos = 3.600/mm³; plaquetas = 155.000/mm³; creatinina = 1,98 mg/dl; ureia = 90 mg/dl; Na = 134 mEq/L; K = 5,3 mEq/L; Ca = 13 mg/dl; eletroforese de proteínas (proteínas totais = 9,63 g/dl; albumina = 3,80 g/dl; a1 = 0,20 g/dl; a2 = 0,48 g/dl; β = 4,94 g/dl; gama = 0,21 g/dl). Radiograma de tórax = fratura do 5º arco costal esquerdo. A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA E A CONDUTA SÃO:

- Mieloma múltiplo e hidratação seguida de biópsia de medula óssea.
- Hiperparatireoidismo e hidratação associada à furose-mida.
- Sarcoidose e corticoide sistêmico.
- Tireotoxicose e dosagem de TSH e T4 livre e administração de betabloqueador.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - RJ

62 – Um paciente de 68 anos recebeu diagnóstico recente de mieloma múltiplo. Apresentava ureia: 28 mg/dl; creatinina: 0,8 mg/dl e proteinúria de 270 mg/24h; com proteína de Bence-Jones presente na urina. Nesse momento, poderia ser encontrada a seguinte alteração laboratorial:

- Hiperpotassemia.
- Hipernatremia.
- Hipocalciúria.
- Glicosúria.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN - SP

63 – Homem de 35 anos é internado por astenia associada à esplenomegalia. O hematócrito é de 18%, plaquetas de 23.000/ml e há presença do cromossomo *Philadelphia*. É provável que o número de leucócitos, o nível sérico de vitamina B12 e a fosfatase alcalina leucocitária estejam, respectivamente:

- Aumentado, aumentado e diminuída.
- Aumentado, aumentado e aumentada.
- Diminuído, diminuído e aumentada.
- Aumentado, diminuído e aumentada.
- Diminuído, aumentado e diminuída.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS SÃO PAULO - SP

64 – Paciente é internado com quadro típico de síndrome de hiperviscosidade. Dos abaixo, o diagnóstico, manifestação clínica e tratamento mais prováveis são, respectivamente:

- Linfoma não Hodgkin, síndrome de Budd-Chiari e heparina.
- Macroglobulinemia de Waldenström, hemorragia gengival e dexametasona.
- Mieloma múltiplo, confusão mental e pamidronato.
- Macroglobulinemia de Waldenström, turvação visual e plasmaférese.
- Linfoma de Hodgkin, síndrome de cava superior e radioterapia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

65 – Paciente com 6 anos de idade comparece ao ambulatório com quadro de emagrecimento há 2 meses acompanhado com quadro de palidez, mal-estar, fraqueza, gengivorragia, adenomegalia generalizada e febre. Exames laboratoriais: hemoglobina: 9 g/dl; leucócitos: 35.000/mm³; linfócitos: 65% e plaquetas: 90.000/mm³. O diagnóstico mais provável é:

- Leucemia mielomonocítica juvenil.
- Leucemia linfoide aguda.
- Leucemia linfoide crônica.
- Leucemia mieloide aguda.
- Leucemia mieloide crônica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - SP

66 – Dentre as situações abaixo, aquela em que a esplenectomia atualmente não está indicada é:

- Hiperesplenismo.
- Estadiamento da doença de Hodgkin.
- Lesão traumática.
- Púrpura trombocitopênica imunológica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL PRÓ-CARDÍACO - RJ

67 – A frequência, por ordem decrescente de porcentagem, dos tipos histológicos da doença de Hodgkin clássica é a seguinte:

- Esclerose nodular - celularidade mista - rica em linfócitos - depleção linfocitária.
- Esclerose nodular - depleção linfocitária - rica em linfócitos - celularidade mista.
- Celularidade mista - rica em linfócitos - depleção linfocitária - esclerose nodular.
- Esclerose nodular - rica em linfócitos - celularidade mista - depleção linfocitária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR - MG

68 – Marque a alternativa CORRETA. Tratando-se de síndromes paraneoplásicas, qual a neoplasia mais relacionada com eosinofilia:

- Pulmão.
- Linfoma.
- Mieloma múltiplo.
- Mama.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

69 – Paciente de 52 anos chegou ao pronto atendimento com sinais e sintomas de uremia. Sua creatinina é de 8,2 mg/dl, ureia de 201 mg/dl e cálcio de 13,5 mg/dl. Seu hemograma mostra hemoglobina de 8,5 g/dl, leucócitos de 6.500/microL (com diferencial normal) e contagem de plaquetas de 140.000/microL. Existe observação no hemograma descrevendo presença de *rouleaux*. Qual é o diagnóstico hematológico MAIS PROVÁVEL?

- Mieloma múltiplo.
- Leucemia promielocítica aguda.
- Síndrome mielodisplásica.
- Linfoma de Hodgkin.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS
BAHIA – BA

70 – Paciente, oito anos de idade, procedente da zona rural, com quadro de febre há 30 dias, acompanhada de adinamia, palidez e aumento do volume abdominal. Ao exame físico, apática, febril, pálida. Ausculta cardiopulmonar com murmúrio rude sem creptos, bulhas taquicárdicas. Abdome volumoso, fígado a 5 cm do RCD, baço a 12 cm do RCE. Os exames laboratoriais mostravam hemoglobina: 5,2 g/dl; leucócitos: 2.800 (2% eosinófilos; 1% bastões; 34% segmentados; 1% linfócitos atípicos; 60% linfócitos); plaquetas: 98.000 mm³. O exame indispensável para o estudo desse caso é:

- Mielograma.
- Morfologia das hemácias.
- Eletroforese de hemoglobina.
- Prova do laço.
- Formogel.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE – RS

71 – Menino de 2 anos foi trazido à consulta por apresentar febre há 3 dias e gengivorragia nas últimas 24 horas. Ao exame, foram constatados petéquias e equimoses nos membros inferiores, pequena sufusão hemorrágica na esclera, sangramento gengival leve e linfadenomegalias cervicais bilaterais < 1,5 cm. Os resultados dos exames laboratoriais estão reproduzidos na tabela. Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

EXAMES	RESULTADOS	EXAMES	RESULTADOS
Hemoglobina	10,2 g/dl	Leucócitos totais	7.500/mm ³
Hematócrito	34%	Neutrófilos	3%
Linfócitos	92%	Eosinófilos	0%
Plaquetas	8.000/mm ³	Basófilos	0%
		Monócitos	5%

- Leucemia linfocítica aguda.
- Meningococemia.
- Púrpura trombocitopênica imune.
- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Aplasia de medula óssea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE – RS

72 – Na leucemia mieloide aguda, são comuns as alterações metabólicas abaixo, EXCETO:

- Hipocalcemia.
- Hiperuricemia.
- Hiperpotassemia.
- Hiperfosfatemia.
- Hiperproteinemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO
FRANCISCO DE PAULA – RS

73 – Paciente masculino, 78 anos, busca atendimento médico por dor lombar intensa e emagrecimento de 6 kg no último ano. Na investigação por raio X, são detectadas lesões líticas em coluna lombar. Exames complementares: Hb: 8,2 g/dl; leucócitos: 9.000/mm³ com diferencial normal; creatinina: 10,1 mg/dl; potássio: 5,6 mEq/L; fósforo: 6,0 mg/dl; cálcio: 11,5 mg/dl; albumina: 3,0 g/dl; exame comum de urina normal; ecografia abdominal total mostrando rins com aumento da ecogenicidade e tamanho normal. O próximo exame complementar que você solicitaria visando a estabelecer um diagnóstico para esse paciente seria?

- Punção biópsia renal.
- Ressonância nuclear magnética de coluna lombar.
- Sorologias virais.
- Tomografia computadorizada de abdome.
- Eletroforese de proteínas plasmáticas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS – PR

74 – Paciente que é submetido a transplante de medula óssea alogênico e/ou portador de leucemia mieloide aguda, no período de neutropenia severa tem grande risco do desenvolvimento de infecção. Em especial infecção fúngica invasiva. Das opções a seguir, qual exemplifica um fungo filamentosso muito comum responsável por doença fúngica invasiva neste cenário?

- Candida glabrata.*
- Candida albicans.*
- Cryptococcus neoformans.*
- Aspergillus fumigatus.*
- Histoplasma capsulatum.*

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS – AM

75 – O Transplante de Medula Óssea (TMO) consiste na infusão venosa de células progenitoras hematopoiéticas, com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa. Em relação ao TMO é INCORRETO que:

- As 3 modalidades de TMO são: autogênico, alogênico e singênico.
- As células-tronco podem ser coletadas da crista ilíaca, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical.
- Entre as complicações do pós-TMO não se incluem as diarreias, as infecções virais e a doença do enxerto contra o hospedeiro.
- Entre os exames solicitados para o receptor no pré-TMO estão o mielograma, a biópsia de medula óssea e as sorologias para diversas doenças infecciosas.
- Entre as indicações neoplásicas para o TMO estão as leucemias e linfomas, e entre as não neoplásicas estão a anemia aplásica grave e algumas hemoglobinopatias (como talassemia maior e anemia falciforme).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

76 – Considere uma paciente feminina, 42 anos, que iniciará tratamento quimioterápico, por neoplasia pulmonar de pequenas células com regime que inclui etoposide e tem história familiar de leucemia. Que alteração genética aumentará o risco de ela desenvolver leucemia mieloide aguda?

- Inversão do cromossomo 16.
- Aberração do cromossomo 11q23.
- Translocação dos cromossomos 8; 21.
- Translocação dos cromossomos 15; 17.
- Translocação dos cromossomos q22; q12.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF

77 – Assinale a alternativa que apresenta a neoplasia em que, caracteristicamente, as células de Reed-Sternberg estão presentes.

- Leucemia linfóide aguda.
- Leucemia mieloide crônica.
- Linfoma de Hodgkin.
- Leucemia linfóide crônica.
- Leucemia mieloide aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO

78 – Um paciente de 60 anos, masculino, é internado para investigação de síndrome consumptiva e quadro de paraparesia de membros inferiores. Ausência de linfonomegalias ao exame físico. Nos exames de investigação: Hb: 9,0 g/dl, Ht: 27%, sem outras anormalidades no hemograma; cálcio: 11,4 mg/dl; fósforo: 4,5 mg/dl; ureia: 67 mg/dl; creatinina: 3,4 mg/dl; sorologias para HIV e hepatites negativas. TC de tórax revelou lesões ósseas líticas em costelas. TC de abdome normal, RNM de coluna evidenciou lesão expansiva em nível de L4-L5. Qual conduta será capaz de definir a principal hipótese diagnóstica deste paciente?

- Punção liquórica.
- Cintilografia de paratireoides.
- Avaliação prostática.
- Mielograma.
- Cintilografia óssea.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

79 – Um paciente de 70 anos apresentou alterações em eletroforese de proteínas e foi encaminhado para avaliação. Sem queixas ou alterações ao exame físico. Apresenta hemograma com Hb:13,0, GB: 6.000/ul e plaquetas de 150.000/ul. Eletroforese de proteínas com albumina de 4,0 g/dl, gamaglobulinas de 3,5 g/dl, com pico monoclonal IgG/Kappa, cálcio sérico normal, creatinina de 1,5, glicemia de 135,0. Inventário ósseo mostra osteopenia leve. Mielograma mostra infiltração por 15% de plasmócitos anaplásicos. O diagnóstico, nesse caso, é:

- Síndrome de POEMS.
- Mieloma múltiplo indolente.
- Mieloma múltiplo sintomático.
- Pico monoclonal de significado indeterminado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI – PB

80 – Sobre os linfomas, assinale a assertiva VERDADEIRA:

- A maioria dos linfomas MALT, principalmente os gástricos, são considerados pseudolinfomas.
- Os linfomas MALT são mais comuns no trato respiratório, glândulas salivares, pele e tireoide.
- Como não há tecido linfático no estômago normal, o desenvolvimento de linfomas MALT no estômago é precedido pelo aparecimento deste tecido linfático em decorrência de contaminação por *Helicobacter pylori*.
- Linfomas de células do manto correspondem a 80% dos linfomas de Hodgkin.
- Linfomas da zona marginal correspondem a 20% dos linfomas Hodgkin restantes e são as formas nodal e esplênica.



22 QUESTÃO

GABARITO UNIFESP: 1. Febre; 2. Sudorese noturna.

1 COMENTÁRIO São três os principais “sintomas B” (sintomas sistêmicos que podem acompanhar uma neoplasia linfoproliferativa E QUE COMPROVADAMENTE SE ASSOCIAM A PIOR PROGNÓSTICO, devendo, portanto, serem levados em conta na hora de estadiar a doença): (1) febre - geralmente vespertina, podendo ter caráter irregularmente intermitente (quando passa a ser chamada de *febre de Pel-Ebstein*), (2) sudorese - geral-

mente noturna, (3) perda ponderal imotivada (geralmente > 10% do peso corporal inicial). Nossa paciente só apresenta os dois primeiros! O prurido e a dor ganglionar induzida pelo consumo de álcool não são exatamente sintomas B, pois a literatura não demonstrou um efeito independente de piora do prognóstico quando da presença dessas alterações, ainda que sejam manifestações sistêmicas clássicas associadas à presença do linfoma, principalmente de Hodgkin.



2 COMENTÁRIO Diante de um paciente com adenomegalia que se apresenta com os chamados sintomas “B” (febre, emagrecimento, sudorese noturna), tem que ser investigado obrigatoriamente para doenças linfoproliferativas. Neste contexto, temos que lembrar que a doença de Hodgkin frequentemente se manifesta com linfonodomegalia mediastinal. Alternativa A correta.



3 COMENTÁRIO Temos aqui um portador de LMC (Leucemia Mieloide Crônica) que está em uso de *Glivec* (imatinib), mas não apresenta uma “resposta hematológica completa” (isto é, após 3 meses de tratamento mantém desvio à esquerda e esplenomegalia). A conduta atualmente

preconizada para esta situação é a troca da medicação. No caso, o imatinib (inibidor de tirosina quinase de primeira geração) deve ser trocado por inibidores de tirosina quinase alternativos como ***DASATINIBE*** ou ***NILOTINIBE*** (agentes de segunda geração). Resposta certa: D.



4 COMENTÁRIO Homem idoso apresentando plaquetopenia e esplenomegalia importante. Qual das opções citadas seria a melhor hipótese diagnóstica? Vejamos: a hepatite C crônica teria que ser acompanhada de cirrose hepática para justificar tais achados. Neste contexto, entretanto, esperaríamos diversos outros comemorativos, como sinais adicionais de hipertensão porta (ex.: ascite, circulação colateral tipo “cabeça de medusa”, hemorragia digestiva alta por rotura de varizes de esôfago) e disfunção hepatocelular (ex.: icterícia, encefalopatia, aranhas vasculares etc) - A errada. A síndrome de Budd-Chiari (obstrução aguda das veias supra-hepáticas) é marcada pela presença de dor abdominal, ascite e icterícia (B errada). Na pericardite constrictiva espera-se igualmente a presença de ascite! Neste caso, antes de evoluir com esplenomegalia o paciente teria que desenvolver cirrose cardiogênica e hipertensão porta (C errada). Na doença de Still (forma de início sistêmico da artrite reumatoide), o paciente tem que ter artrite (pelo menos

em 1 articulação) e manifestações sistêmicas exuberantes como febre, hepatoesplenomegalia, *rash* cor salmão evanescente, poliadenopatia, entre outras) - E errada. Enfim, a **mielofibrose** (também chamada de metaplasia mielóide agnogênica) é uma síndrome mieloproliferativa típica da terceira idade em que o tecido hematopoiético da medula óssea sofre um processo idiopático de fibrose espontânea e progressiva, “expulsando” os progenitores hematopoiéticos para sítios extramedulares, como o baço e, secundariamente, o fígado. Assim, o paciente desenvolve esplenomegalia maciça, pois a hematopoiese passa a ser sediada principalmente no baço. No hemograma costuma haver anemia e plaquetopenia, mas até 30% dos pacientes se manifestam inicialmente apenas com plaquetopenia. O sangue periférico revela achados altamente sugestivos do diagnóstico, como leucoeritroblastose (circulação de formas jovens de leucócitos e hemácias) além da clássica dacriocitose (hemácias em formato de “lágrima”). Resposta certa: D.



5 COMENTÁRIO Apesar de a LLA se manifestar mais comumente com quadro caracterizado por febre, sangramento, dor óssea e linfadenopatia, algumas manifestações, embora incomuns, também podem aparecer. Aumento testicular unilateral e indolor, apesar de raro, pode estar presente na apresentação do quadro. Menos de 5% dos pacientes com LLA

cursam com comprometimento do SNC, geralmente se manifestando com sintomas de elevação da pressão intracraniana. O acometimento linfonodal pode levar ao aparecimento de massas mediastinais, mais frequentes em adolescentes, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico diferencial entre LLA e linfoma não Hodgkin. Alternativa B correta.



6 COMENTÁRIO Cerca de 15% dos portadores de linfoma de Hodgkin e 5% dos portadores de LNH apresentam eosinofilia. Acredita-se que a eosinofilia desses doentes esteja relacionada à produção de IL-5 por determinadas populações de células neoplásicas. Outras malignidades associadas à eosinofilia, porém, em menor escala, são os carcinomas escamosos de pele, vagina, pênis e nasofaringe, além dos adenocarcinomas de estômago, cólon e endométrio. O carcinoma de células transicionais de bexiga e o carcinoma

pulmonar de grandes células também se associam à eosinofilia eventualmente. Só uma curiosidade: observe que a questão se refere às “eosinofilias paraneoplásicas”. No caso da LMA subtipo M4, existe a possibilidade de o próprio clone neoplásico ser composto por eosinófilos. Tais pacientes, entretanto, não seriam incluídos na definição que foi dada pela questão. Como a banca solicita a neoplasia mais relacionada à eosinofilia como “manifestação paraneoplásica”, melhor resposta, sem dúvida: B.



7 COMENTÁRIO Excetuando-se a letra D, todos são fungos NÃO FILAMENTOSOS (leveduras), isto é, fungos unicelulares que não formam micélios (associações de hifas) durante seu desenvolvimento. Dos fungos não filamentosos, a *Candida albicans* é o

mais comumente envolvido nas infecções invasivas de pacientes neutropênicos. Já o *A. fumigatus* é um fungo filamentoso que causa infecção em 2% a 28% dos adultos portadores de LMA e neutropenia. Resposta certa: D.



8 COMENTÁRIO A densitometria óssea fornece dois parâmetros: (1) **escore T** - que compara a densidade óssea do paciente com a densidade óssea média de pessoas do mesmo sexo e raça, porém jovens; (2) **escore Z** - que compara a densidade óssea do paciente com a densidade óssea média de pessoas do mesmo sexo, raça e idade. O diagnóstico de *osteoporose* é definido quando o escore T é inferior a -2,5 desvios-padrão, pois abaixo deste limiar o risco de fratura osteoporótica aumenta sobremaneira, havendo benefício confirmado com a instituição de medidas terapêuticas como a reposição de cálcio e vitamina D e o uso de bisfosfonatos. Então, qual a utilidade do escore Z? Veja bem: o escore Z, ao comparar a densidade óssea do paciente com pessoas da MESMA IDADE, dá uma noção melhor da “gravidade” da osteoporose. Sabemos que a densidade óssea diminui naturalmente com o envelhecimento, e quando uma pessoa mais velha tem massa óssea muito abaixo da média para a sua idade, isso

significa que provavelmente ela possui uma causa SECUNDÁRIA de osteoporose (osteoporose ocasionada por alguma doença de base). No caso em tela, por exemplo, os valores de escore T e Z encontram-se muito reduzidos, o que permite o diagnóstico de osteoporose (escore T) sugerindo que se trata de osteoporose secundária (escore Z). Pois bem, *em que doença temos que pensar em um paciente idoso com múltiplas fraturas de coluna vertebral e VHS acima de 100 mm na primeira hora?* Sem dispor de maiores informações, diríamos que a entidade que “pisca” em nossa mente é de cara o **mieloma múltiplo**. Teremos que procurar, portanto, outros sinais de mieloma, lembrando das lesões de órgão-alvo desse câncer: mnemônico “CARO” (Cálcio, Anemia, Rim e Osso). O diagnóstico será confirmado pela demonstração de plasmocitose medular > 10%, sendo corroborado também pela demonstração do componente M (pico monoclonal de imunoglobulina) no plasma ou na urina (por meio da técnica de eletroforese). Resposta certa: B.



9 COMENTÁRIO Vamos começar com as lesões osteoblásticas - hipotransparentes ou “branquinhas” - à radiografia óssea. O que podem representar essas lesões? Veja você que tais lesões estão povoando apenas ossos com medula óssea ativa. Disso, você pode depreender que talvez - em meio a esse quadro nebuloso - exista alguma doença com origem na medula óssea - e todas as alternativas contemplam tal possibilidade. O Mieloma Múltiplo - neoplasia de células B maduras, os plasmócitos - se acompanha de disfunção renal e hipercalcemia. Além disso, as lesões costumam ser líticas e a polineuropatia não costuma acontecer no MM (guarde esta informação - B errada). A síndrome SAPHO

- Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose e Osteíte - simplesmente não será aventada pela ausência de seus comemorativos-chave (C errada). A gamopatia de significado indeterminado cursa sem sintomas marcantes, isto é, o doente seria assintomático (D errada). Já a síndrome POEMS, por sua vez, deve ser suspeitada em um paciente em que achávamos existir um MM e aparece polineuropatia + lesões osteoblásticas (em vez de líticas)! Seu próprio nome é definido pela presença de: **P**olineuropatia, **O**rganomegalia (vide a hepatoesplenomegalia), **E**ndocrinopatia, **M**onoclonal gamopatia e **S**kin changes (alterações cutâneas). O tratamento geralmente é o mesmo do MM! Resposta: A.



10 COMENTÁRIO Palidez (anemia), sangramento de padrão mucocutâneo (plaquetopenia) e febre (infecção) são sinais e sintomas que sugerem a existência de *pancitopenia*, isto é, diminuição na contagem das três linhagens hematológicas (hemácias, leucócitos e plaquetas)! Só com isso já temos que pensar numa doença que acomete a medula óssea. Em se tratando de um paciente pediátrico, a coexistência de tais achados com as queixas de dor óssea, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, sem dúvida alguma nos faz pensar na possibilidade de uma

doença linfoproliferativa, que nesta população mais provavelmente seria a **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)**, o câncer mais comum da infância. Veja, então, que estamos frente a uma situação potencialmente grave, que requer uma investigação detalhada e profunda. No entanto, como o paciente ainda não fez nenhum exame, antes de mais nada, vamos confirmar e documentar a pancitopenia (até para justificar o prosseguimento da investigação), para o que solicitaremos, dentre as opções sugeridas, um simples hemograma. Resposta certa: D.



11 COMENTÁRIO O diagnóstico de pancreatite aguda é dado pela clínica (dor abdominal intensa, com vômitos, localizada no epigástrio e com irradiação “em barra” para o dorso) + aumento de pelo menos 3x o LSN dos marcadores amilase e lipase. A TC não é obrigatória em todos os casos, devendo, no entanto, ser realizada em pacientes com pancreatite aguda classificada como “grave” por algum sistema de estratificação (ex.: Ranson). Vale lembrar que a TC deve ser feita com contraste intravenoso, preferencialmente 48-72h após o início do quadro (pois seu objetivo é avaliar a presença e extensão de necrose pancreática, uma lesão que demora certo tempo para aparecer) - A correta. Define-se hipertireoidismo subclínico como a presença de TSH suprimido com T4 livre normal. Nesta situação, existe risco de complicações cardiovasculares relacionado a um excesso ainda

cl clinicamente inaparente de hormônio. Uma das principais complicações observadas é justamente a fibrilação atrial - C correta. Define-se hipotireoidismo subclínico como a presença de TSH aumentado com T4 livre normal. Nesta situação também há maior risco de certas complicações assintomáticas, como a dislipidemia, que aumenta o risco cardiovascular - D correta. Enfim, neutropênicos febris a princípio não têm indicação de receber fatores estimuladores de colônia de granulócitos (ex.: G-CSF/GM-CSF). A literatura não demonstrou impacto na sobrevida com tal conduta, todavia, podemos lançar mão dessas medicações quando o paciente tem história prévia de neutropenia, ou fatores de risco para neutropenia prolongada: os fatores estimuladores de colônia conseguem, na melhor das hipóteses, encurtar a duração da neutropenia nesses casos. Resposta certa: B.



12 COMENTÁRIO Vejamos cada assertiva. Antigamente, os linfomas MALT (originários do “Tecido Linfoide Associado à Mucosa”) eram classificados como pseudolinfomas, pois acreditava-se que eles representassem somente uma reação imunológica de aspecto “linfomatoso”. Tal impressão era corroborada, pela natureza relativamente indolente desses quadros. Todavia, nos dias de hoje está claro que os linfomas MALT são compostos por células “transformadas” (isto é, neoplásicas), consistindo em uma expansão clonal dessas células. A constatação de clonalidade justifica a correta classificação “linfomatoso” dessa doença, que deixou de ser considerada um “pseudolinfoma” - A errada. O sítio mais comum de

surgimento do linfoma MALT é a mucosa do estômago - B errada. O linfoma de células do manto é um tipo de linfoma NÃO HODGKIN, representando 7% destes linfomas - D errada. Linfomas da zona marginal são divididos em dois subgrupos (nodal e esplênico). De qualquer forma, trata-se mais uma vez de LINFOMAS NÃO HODGKIN - E errada. Enfim, o fator de risco *sine qua non* para o surgimento de um linfoma MALT no estômago é a presença de infecção pelo *H. pylori*. A gastrite prévia por esta bactéria estimula o aparecimento e a proliferação de linfócitos na mucosa gástrica. A persistência do estímulo proliferativo, com o tempo, resulta em transformação neoplásica e expansão clonal linfocitária. Resposta certa: C.



13 COMENTÁRIO Estamos diante de uma bicitopenia (anemia + plaquetopenia) sintomática (fraqueza + palidez = anemia; sangramento mucocutâneo = plaquetopenia). Além disso, existe leucocitose importante à custa de linfócitos (35.000 leuc/ml com 65% de linfócitos). Ora, a principal hipótese para explicar esta combinação peculiar de achados é a existência de um clone neoplásico de linfócitos, que infiltrou a medula óssea (diminuindo a produção de hemácias e plaquetas) e se disseminou para o sangue periférico (causando a leucocitose). Ao exame,

constata-se a presença de linfadenopatia (provavelmente por infiltração linfocitária) e febre (infecção + componente de “febre tumoral”). Simplesmente não há como não pensar naquela que é a principal neoplasia da faixa etária pediátrica: Leucemia Linfoide (ou Linfoblástica) Aguda, a famosa LLA! Se fizermos um esfregaço de sangue periférico, certamente encontraremos blastos (formas jovens de leucócito, que no caso devem ser linfoblastos). Na biópsia de medula óssea, o critério diagnóstico consiste na presença de > 25% de linfoblastos. Resposta certa: B.



14 COMENTÁRIO O clássico “sinal do halo” se refere à presença de nódulos pulmonares bem delimitados circundados por imagens em vidro fosco evanescente (o que corresponde à existência de hiperemia/edema pulmonar de limites imprecisos). Em um paciente com neutropenia grave e prolongada, tal achado é extremamente sugges-

tivo de *aspergilose pulmonar invasiva*, autorizando o início da terapia antifúngica empírica. Lembre-se de que as infecções por fungos filamentosos (ex.: *Aspergillus*) em neutropênicos são adquiridas geralmente através do trato respiratório, por inalação dos esporos desses fungos presentes no meio ambiente. Alternativa D correta.



15 COMENTÁRIO Nossa... Quanta informação bacana! Vamos resumir? Adenomegalia + células de Reed-Sternberg = linfoma de Hodgkin. Resposta certa: B.



16 COMENTÁRIO O etoposídeo é um quimioterápico antineoplásico da classe dos inibidores da topoisomerase II utilizado para tratamento de diversas malignidades como câncer de pulmão, linfomas e neuroblastoma, dentre outros. Como diversos antineoplásicos, aumenta o risco de LMA “secundária” (por induzir o surgimento de alterações genéticas em blastos hematopoiéticos). Os pacientes que apresentam certas aberrações (translocações, rearranjos)

envolvendo o braço longo do cromossomo 11 (ex.: 11q23) parecem ser os mais suscetíveis à LMA secundária anos após o uso de etoposídeo. As opções A, C e D correspondem a alterações bastante frequentes na LMA, porém, não servem como resposta, pois são fatores de risco para LMA primária e não secundária (isto é, aparecem tipicamente na LMA de surgimento espontâneo, sem relação com uso prévio e específico de etoposídeo). Resposta certa: B.

**21 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: *Linfoma de Hodgkin.*

17 COMENTÁRIO Temos aqui uma paciente jovem com história de linfadenopatia cervical progressiva acompanhada de sintomas B (no caso, febre e sudorese noturna). Além disso ela refere duas outras clássicas queixas que chamam a atenção para a possibilidade de uma doença linfoproliferativa: *prurido* e *dor nos gânglios desencadeada*

por ingestão etílica. Estatisticamente, dada a faixa etária da paciente, o fato de haver linfadenopatia cervical progressiva e a clássica dor ganglionar pelo álcool, o tipo de leucose que mais provavelmente será encontrada na biópsia excisional de um gânglio (procedimento imprescindível para o diagnóstico) é o *linfoma de Hodgkin*.



18 COMENTÁRIO Leucemias agudas, como a LMA, são doenças extremamente agressivas, em que o clone neoplásico apresenta rápida proliferação. Por este motivo, tais condições podem cursar com lise tumoral espontânea, o que justifica achados como hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (esta última explicada pela hiperfosfatemia - a liberação do fosfato intracelular resulta em sua combinação com o cálcio livre circulante gerando hipocalcemia pela precipitação de cristais insolúveis de fosfato de cálcio). Outro fenômeno

associado a uma elevada taxa de proliferação celular do clone neoplásico é o hipermetabolismo, que pode levar o paciente a um rápido estado de desnutrição (perda ponderal, HIPOproteinemia, imunodepressão). Hiperproteinemia (ex.: paraproteinemia, como pico monoclonal) é um achado característico das neoplasias plasmocitárias (células produtoras de anticorpos), mas não das neoplasias mieloides (células da linhagem mieloide, como os neutrófilos, não produzem imunoglobulinas). Resposta certa: letra E.



19 COMENTÁRIO Pico monoclonal + plasmocitose medular (presença de $\geq 10\%$ de plasmócitos infiltrando a medula) são achados que, por si mesmos, já são suficientes para estabelecer o diagnóstico de **mieloma múltiplo** (neoplasia maligna plasmocitária). Lembre-se de que o MM é uma doença típica de pacientes com mais de 50 anos de idade. Ora, o MM produz lesão em diversos órgãos-alvo (ex.: hipercalcemia, dor e fraturas ósseas, injúria renal, anemia).

Quando nada disso está presente (isto é, quando o MM é essencialmente *assintomático*), tem-se o que se chama de *smoldering myeloma*. A diferença em relação ao MM habitual diz respeito ao prognóstico: apesar de ser uma neoplasia maligna, o curso evolutivo é mais arrastado no mieloma assintomático, com o paciente apresentando uma sobrevida geralmente mais prolongada (mas o tratamento quimioterápico deve ser o mesmo). Resposta certa: D.



20 COMENTÁRIO O ISS (*International Staging System*) é considerado o parâmetro mais acurado em prever o prognóstico do mieloma múltiplo. Este índice utiliza dois marcadores laboratoriais: (1) albumina e

(2) beta-2 microglobulina. A queda na albumina e o aumento nos níveis de beta-2 microglobulina constituem fatores comprovadamente ominosos nessa doença. Resposta certa: B.



21 COMENTÁRIO Temos um paciente em tratamento quimioterápico para LLA que desenvolve uma neutropenia febril. No caso deste paciente, devemos considerá-lo de “alto risco” pelo fato de se tratar do tratamento de uma leucemia aguda, o qual geralmente induz uma neutropenia prolongada (> 7 dias). Assim, nossa conduta deve consistir

na coleta de culturas (no mínimo 2 amostras de hemocultura, podendo solicitar cultura de outros sítios conforme indicação clínica) e iniciar antibioticoterapia de amplo espectro com cobertura anti-*Pseudomonas* como, por exemplo, uma cefalosporina de quarta geração (cefepime). Resposta certa: D.



22 COMENTÁRIO Temos um jovem de 31 anos com um quadro agudo de fraqueza, palidez cutâneo-mucosa, manifestações hemorrágicas (hematomas) e febre. Ao analisar o laboratório, observamos uma bicytopenia (anemia e plaquetopenia), com apenas 2.750 segmentados (25% de 11000), e grande quantidade de leucócitos imaturos circulantes (40% de blastos e 25% de promielócitos), que são disfuncionantes do ponto de vista imunológico e retratam a etiologia por trás de todas estas manifestações: uma leucemia aguda (presença de blastos na periferia). Sempre que nos depararmos com uma leucemia aguda com claras manifestações hemor-

rágicas devemos ter a *Leucemia Mieloide Promielocítica* (LMA M3) como a nossa primeira hipótese, uma vez que nesta há grande elaboração e secreção de fator tecidual pelas células neoplásicas, o que promove consumo de fatores de coagulação e plaquetas, levando a uma “coagulopatia por consumo” (CIVD aguda). Antes, 100% dos pacientes morriam sangrando. Felizmente, com o advento do ATRA (ácido transretinoico, uma droga que desfaz o bloqueio à maturação das células promielocíticas neoplásicas, permitindo-as amadurecer e morrer), a LMA M3 se tornou justamente uma das leucemias de melhor prognóstico. Gabarito: B.



23 COMENTÁRIO Estamos diante de um portador de mieloma múltiplo ainda virgem de tratamento que se apresenta agudamente ao serviço de emergência com um quadro de **HIPERCALCEMIA SINTOMÁTICA** e **INJÚRIA RENAL AGUDA**. A hipercalcemia deve ser agudamente abordada com hidratação, diurético de alça, glicocorticoide e bisfosfonato intravenoso (ex.: pamidronato, ácido zoledrônico). Após estabilização inicial o paciente deve receber tratamento específico para o mieloma, o que pode evitar a recidiva da hipercalcemia num segundo momento (A, B e D corretas). Ora, sobrou então apenas a letra C. A hipercalcemia do MM é primariamente devido a um efeito de estimulação osteoclástica mediado por citocinas e outros fatores solúveis secretados pelo próprio mieloma em atividade. Osteoclastos estimulados

reabsorvem intensamente a matriz óssea mineralizada, elevando os níveis de cálcio livre (forma biologicamente ativa) na circulação. As consequências de uma hipercalcemia são primariamente neurológicas, cursando com confusão mental e alterações do sensorio, além de náuseas, vômitos e fraqueza. O paciente apresenta injúria renal, é claro, uma vez que ele possui azotemia. No entanto, provavelmente suas queixas não são explicadas por uma síndrome urêmica, pois suas “escórias nitrogenadas” estão pouco aumentadas (em geral a gente vê o paciente fazer franca uremia somente com valores de creatinina acima de 10 mg/dl e ureia acima de 200 mg/dl). O mais provável aqui é que as queixas atuais estejam sendo causadas apenas pela hipercalcemia. Resposta certa: C.



24 COMENTÁRIO O Estadiamento Clínico (EC) do linfoma de Hodgkin deve ser realizado por meio do seguinte conjunto de procedimentos: (1) história e exame físico detalhados e (2) biópsia de linfonodo com classificação do subtipo histológico, (3) biópsia de medula óssea e de qualquer sítio extranodal suspeito (ex.: fígado, osso, pulmão e pele), além de análise citológica de líquidos serosos acometidos (ex.: derrame pleural e ascite), (4) radiografia de tórax PA e perfil, (5) TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, (6) *PET-scan*, (7) exames laboratoriais de rotina, como hemograma completo, VHS, funções renal e hepática, bioquímica. Ora, não há indicação de imunofenotipagem DE ROTINA (tal procedimento é obri-

gatório na classificação das leucemias e linfomas não Hodgkin - na doença de Hodgkin os marcadores CD15 e CD30 só são pesquisados se houver dúvida diagnóstica), tampouco, cariótipo banda G e eletroforese de imunoglobulinas séricas. Repare, então, que ficamos em dúvida entre as opções C e D, mas não por muito tempo. O procedimento correto é a BIÓPSIA da medula, e não o simples “mielograma” (aspirado de medula óssea). Na biópsia observa-se a citoarquitetura tecidual, ao passo que no aspirado vemos as células espalhadas, podendo apenas identificar subtipos e quantificar suas proporções. Assim, a única opção que cita apenas procedimentos válidos, que devem ser rotineiramente utilizados, é a letra D.



25 COMENTÁRIO A LMA apresenta-se clinicamente com manifestações semelhantes às da LLA e decorrentes da supressão hematopoiética normal medular. Neste tipo, entretanto, são mais frequentes achados semióticos que representam a infiltração das

células neoplásicas nos tecidos, como a tumefação de gengiva, nódulos subcutâneos (*blueberry muffin*) e massas de blastos conhecidas como cloromas (sarcoma granulocítico) em órbitas, ossos e SNC. Resposta: letra C.



26 COMENTÁRIO Existem três modalidades diferentes de transplante de células-tronco hematopoiéticas (denominação mais atual do “transplante de medula óssea”): (1) autólogo, em que as células-tronco são coletadas do próprio paciente, submetidas a um tratamento denominado “condicionamento” e depois reinfundidas nele mesmo; (2) alogênico, em que células-tronco coletadas de um doador HLA-compatível são infundidas no paciente; (3) singênico, em que as células-tronco de um irmão gêmeo univitelino são infundidas no paciente - A CORRETA. As células-tronco estão presentes em diversas localidades no corpo, e atualmente existem múltiplos modos de se obtê-las. O mais tradicionalmente utilizado é a coleta por punção da medula da crista ilíaca, mas já se pode coletá-las a partir do sangue periférico (após processo de estimulação com certos fatores de crescimento celular) e até mesmo do sangue do cordão umbilical - B CORRETA. O paciente que receberá um transplante de células-tronco hematopoiéticas deve ser avaliado quanto ao risco de infecções intercorrentes. Para tanto, diversas sorologias são indicadas na fase pré-transplante, para que saibamos com que doenças

comuns o paciente já teve contato (pois, em alguns casos, a soronegatividade implica risco de aquisição da referida doença por meio do transplante de células-tronco de um indivíduo que já teve tal condição - exemplo clássico: citomegalovírus. Um paciente negativo para IgG anti-CMV idealmente deve receber o transplante de uma pessoa também negativa para IgG anti-CMV) - D CORRETA. As principais indicações para o transplante são as neoplasias hematológicas de alto risco (linfomas e leucemias com fatores de mau prognóstico e/ou recidivados). No entanto, outras doenças hematológicas podem ser curadas com este procedimento (ex.: hemoglobinopatias hereditárias), devendo-se considerar a realização de transplante em casos selecionados de tais doenças (isto é, casos graves e refratários) - E CORRETA. Enfim, como você pode perceber, trata-se na realidade de uma questão muito fácil, pois a alternativa C é absurda - INCORRETA: as principais complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas são justamente a diarreia, dermatite, infecções virais, fúngicas oportunistas e a temível “doença enxerto *versus* hospedeiro”. Resposta certa: C.



27 COMENTÁRIO O surgimento de febre em um paciente que realizou quimioterapia antineoplásica nas últimas 2 semanas deve nos fazer pensar na possibilidade de neutropenia febril, uma das mais graves “emergências oncológicas” que existem. Não podemos nos deixar enganar pela aparente benignidade de alguns casos, pois, mesmo que o paciente esteja clinicamente estável e até com bom aspecto geral, sabemos que a evolução para o óbito pode se dar de maneira fulminante (dentro de 12-24h) - (A errada). No caso em tela, devido à presença de comorbidades crônicas, como DPOC, já podemos classificá-la como neutropenia febril de alto risco, caso realmente o diagnóstico de neutropenia grave (< 500) se confirme (B errada). Toda neutropenia febril de alto risco deve receber, de forma “empírica” (isto é, antes dos resultados dos exames solicitados), antibio-

ticoterapia de amplo espectro com cobertura antipseudomonas, podendo-se acrescentar, em casos selecionados, cobertura contra cocos Gram-positivos (terapia antiestafilocócica). Vale lembrar que, antes de iniciar o ATB, diversos exames devem ser solicitados (variando conforme a situação clínica), mas sempre incluindo pelo menos 2 amostras de hemocultura (C certa). Sinais de mucosite e a “porta de entrada” fornecida pelo cateter venoso profundo são fatores que aumentam a chance de infecção por Gram-positivos (D errada). Lembre-se de que o toque retal deve ser evitado em portadores de neutropenia febril, principalmente naqueles que apresentam claros indícios de mucosite gastrointestinal. Existe risco de se provocar translocação bacteriana intestinal e bacteremia com essa medida (E errada). Resposta certa: C.



28 COMENTÁRIO Sempre que estivermos diante de um paciente com idade > 50 anos, que se apresenta com um quadro insidioso caracterizado por anemia normocítica e normocrômica, lombalgia intensa e refratária, além de insuficiência renal, somos obrigados a pensar em mieloma múltiplo como principal hipótese diagnóstica! Mas você pode se perguntar: “As alterações radiológicas do mieloma não consistem em lesões líticas, arredondadas, do tipo insuflantes?”. Na verdade, estas são as lesões consideradas “típicas”; contudo, alguns pacientes se apresentam com achados

radiográficos muito semelhantes aos de pacientes com osteoporose (osteopenia difusa), podendo haver, inclusive, fraturas patológicas. A partir dessa suspeita clínica, é mandatória a solicitação de uma eletroforese de proteínas séricas e urinárias (lembrar que a pesquisa no soro associada à da urina aumenta consideravelmente a acurácia diagnóstica), com o objetivo de se determinar a presença do componente M. Por fim, o aspirado de medula óssea com biópsia, visando mostrar plasmocitose medular > 10%, é fundamental para fecharmos o diagnóstico. Alternativa A correta.



29 COMENTÁRIO Paciente jovem com história de prurido e alargamento do mediastino constitui um caso altamente suspeito de linfoma de Hodgkin, que apresenta dois picos de incidência: um dos 20 aos 30 anos e outro em idosos. O acometimento de linfonodos mediastinais é relativamente comum, levando à imagem de “alargamento do mediastino” ao RX de tórax. Cerca de 35% dos pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam

“sintomas B”, como febre, sudorese noturna e perda ponderal > 10% do peso em 6 meses. Prurido também é bastante comum, mas não é considerado um “sintoma B”. Esta paciente deve ser examinada com cuidado, pois devido à característica “descendente da doença”, provavelmente encontraremos um linfonodo cervical e/ou supraclavicular aumentado que possibilitará uma biópsia mais fácil a fim de fecharmos o diagnóstico. Resposta certa: C.



30 COMENTÁRIO Em uma neutropenia febril, o único exame complementar OBRIGATÓRIO é a hemocultura. Outros exames, é claro, podem ser solicitados, mas sempre em função das queixas clínicas do paciente (ex.: RX de tórax somente para quem tem sintomas como tosse e dispneia). Não faz sentido pedir pesquisa de toxina de *Clostridium* em um paciente que só tem queixas respiratórias - A e C erradas. A vancomicina só deve ser usada em pacientes com probabilidade pré-teste significativa de infecção por cocos Gram-positivos, como aqueles com PNM, hipotensão arterial, dor abdominal muito intensa, infecções de partes moles clinicamente evidente ou sinais de infecção do cateter venoso profundo, por exemplo (D errada). Fatores estimula-

dores de granulócitos, como GM-CSF, podem encurtar a duração da neutropenia, mas nunca demonstraram reduzir mortalidade quando o paciente já possui neutropenia febril INSTALADA (E errada). Enfim, a estratificação do risco em uma neutropenia febril é tradicionalmente fundamentada em uma análise clínica de certos fatores de risco, como expectativa de duração da neutropenia, presença de disfunções orgânicas agudas ou crônicas, entre outros. Contudo, existe um escore cientificamente validado que pode nos propiciar uma estratificação mais “formal” e padronizada do risco: trata-se do escore MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*). Um valor inferior a 21 pontos define neutropenia febril de alto risco - Resposta certa: B.



31 COMENTÁRIO Embora não seja patognomônica desta condição, a famosa célula de Reed-Sternberg é típica do linfoma de Hodgkin, sendo basicamente um linfócito B “transformado” que apresenta citoplasma abundante e núcleo bilobulado. O que diferencia a DH de outras condições que

também podem cursar com células RS (como mononucleose infecciosa, linfadenopatias reativas, linfomas não Hodgkin) é a clássica apresentação, nos linfomas de Hodgkin, de um “pano de fundo” característico, composto de linfócitos e histiócitos reativos em torno de células RS. Resposta certa: C.



32 COMENTÁRIO Diante de franca *pancitopenia* (diminuição das três linhagens de células hematológicas no sangue periférico), podemos estabelecer um diagnóstico operacional de “síndrome da falência medular”, o que requer, na prática, uma verificação direta das condições histológicas da medula óssea. Dito de outro modo, é mandatório realizar uma “biópsia de medula” (ou *mielograma*) em um doente como esse. Para o caso em tela,

existem diversas possibilidades diagnósticas, por exemplo: (1) leucemia aguda (que na criança tem como tipo mais comum a LLA); (2) infecções por protozoários (ex.: *leishmaniose* visceral); e (3) infecções por micobactérias (ex.: tuberculose). A aplicação de métodos diagnósticos específicos, pertinentes a cada hipótese citada, permitirá com grande probabilidade, a obtenção de um diagnóstico etiológico. Resposta certa: A.



33 COMENTÁRIO Ainda que este paciente não apresente anemia, hipercalcemia, insuficiência renal ou outra lesão de órgão-alvo (ex.: lesões líticas nos ossos) podemos afirmar que ele é portador de MIELOMA MÚLTIPLO, pois ele preenche o mais importante critério diagnóstico: há plasmocitose medular (> 10% de plasmócitos infiltrando a medula). Além disso, existe um pico monoclonal na eletroforese de proteínas plasmáticas. Este quadro é conhecido como “mieloma múltiplo assintomático ou indolente” (*smoldering myeloma*). Lembre-se

de que a *gamopatia monoclonal de significado indeterminado* é caracterizada pela presença de componente M na eletroforese de proteínas plasmáticas (> 3 g/dl) na ausência de plasmocitose medular, evidências de outras desordens linfoproliferativas de células B e de lesão de órgão-alvo. Já a síndrome POEMS é caracterizada pela presença de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas, o que também não é compatível com o caso da questão. Resposta certa: B.



34 COMENTÁRIO Todas as alterações citadas são manifestações possíveis no MM, porém, aquela que representa a manifestação MAIS COMUM dessa doença seguramente é a *dor óssea*. Os ossos são “alvos” prioritários do MM, surgindo lesões líticas ocasionadas pela proliferação local do clone neoplásico nos ossos que contêm medula óssea vermelha. Hoje sabemos que as células do mieloma estimulam osteoclastos (células que reabsorvem osso) ao mesmo tempo em que conseguem inibir osteoblastos (células que formam osso). As regiões mais afetadas são a pelve e a coluna lombar, mas as costelas, esterno, clavículas, crânio e escápulas representam outros sítios

frequentemente envolvidos. Vale lembrar que as lesões ósseas do MM não aparecem no exame de cintilografia óssea: por haver *inibição dos osteoblastos pela doença*, não se espera hipercaptação nas áreas de lesão lítica! A mesma explicação justifica o fato da fosfatase alcalina (outro marcador de atividade osteoblástica) também não estar aumentada no MM. Todo paciente com diagnóstico de MM deve ser submetido a um inventário radiográfico do esqueleto para avaliar a extensão do acometimento ósseo. A RNM e, modernamente, o *PET-scan*, são mais sensíveis do que a radiografia simples para a realização desse inventário. Resposta certa: A.



35 COMENTÁRIO Até 5% das pessoas com idade ≥ 70 anos apresenta um pico monoclonal na eletroforese de proteínas plasmáticas. Diante deste achado (indicativo de proliferação monoclonal plasmocitária), temos que pensar em duas possibilidades diagnósticas: (1) Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), (2) Mieloma Múltiplo (MM). Estatisticamente, a

imensa maioria dos pacientes apresentará GMSI, e não MM. O que sinaliza maior probabilidade pré-teste de MM é a presença de sintomas relacionados à lesão de um ou mais órgãos-alvo (mnemônico “CARO” = Cálcio, Anemia, Rim e Osso). No paciente assintomático, por outro lado, o mais provável é que se trate de GMSI. Resposta certa: A.



36 COMENTÁRIO Boa questão! Temos uma jovem que se apresenta com anemia e plaquetopenia importantes. O leucograma apresenta 20% de células “atípicas”. É realizado mielograma que aponta a presença de 90% de células blásticas (portanto, bem mais que os 20% necessários para o diagnóstico de leucemia aguda). A presença de bastonetes de Auer indica que se trata de blastos mieloides, ou seja, estamos diante de um caso de leucemia mielocítica (ou mieloide, ou mieloblástica)

aguda. Agora vem o “pulo do gato” para acertarmos a questão: translocação 15,17 é característica da Leucemia Promielocítica Aguda ou LMA Promielocítica (LMA M3), responsável por 10% dos casos de LMA. Felizmente, trata-se do subtipo de LMA que encerra melhor prognóstico. Na LMA M3, devemos utilizar a quimioterapia associada ao ácido transretinoico (ATRA ou tretinoína), que é capaz de controlar a CIVD, típica desta leucemia, em poucos dias, sendo uma abordagem fundamental nestes doentes.



37 COMENTÁRIO Adulto, com mais de 40 anos de idade, apresentando perda ponderal involuntária ao longo dos últimos 2 meses (quase 10% do peso inicial), com febre e sudorese noturna nas últimas 2 semanas, sem sombra de dúvida, é alguém que está DOENTE, e a doença ainda não conhecida, muito provavelmente, é uma doença GRAVE (inflamatória, infecciosa ou neoplásica). Que pistas obtemos do exame físico? O enunciado tenta te confundir, descrevendo a presença de gânglios palpáveis em múltiplas cadeias linfáticas, porém, tais linfonodos, pelo que está escrito, não são “suspeitos” de câncer, haja vista que se tratam de linfonodos pequenos (< 1,5-2 cm), sem outras características “malignas” (ex.: consistência pétrea, aderência a planos profundos e superficiais, coalescência). O dado que efetivamente denuncia a doença em atividade é a ESPLENOMEGALIA (lembre-se: quando o baço é palpável abaixo do rebordo costal esquerdo, isso significa que, no mínimo, ele já triplicou de tamanho). Ora, estamos frente, então, a um caso de **síndrome consumptiva e esplenomegalia**. Vejamos no laboratório se encontramos mais alguma pista. Opa! O paciente tem **anemia, leucocitose com grande “desvio à esquerda”, eosinofilia, basofilia e trombocitose**. Vamos conferir? *Anemia* porque sua hemoglobina está abaixo de 13 g/dl; *leucocitose* porque sua contagem de leucócitos está acima de 11.000-12.000/mm³; *desvio à esquerda* porque existe grande quantidade de formas jovens de granulócito na periferia, como metamielócitos, mielócitos, promielócitos e até mesmo blastos; *eosinofilia e basofilia* porque em números absolutos essas células estão muito aumentadas (acima de 400/mm³ e 200/mm³, respectivamente); e *trombocitose* porque há mais de 450.000 plaquetas por mm³. Que doença explica tudo isso? Juntando todas as peças do quebra-cabeças, a principal hipótese diagnóstica é com certeza a **LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)**. O que caracteriza a LMC é uma alteração genética peculiar que incide numa célula progenitora hematopoiética: a translocação 9;22, isto é, os cromossomos 9 e 22 trocam “pedaços” entre si. O resultado dessa translocação “balanceada” é a

formação e ativação do *oncogene bcr-abl*, que produz uma tirosina quinase intracelular continuamente ativa. A atividade ininterrupta dessa tirosina quinase estimula a célula a se proliferar o tempo todo, tornando-a também resistente à apoptose. Como consequência, um CLONE NEOPLÁSICO se acumula no corpo do paciente e, como se trata de um clone derivado de uma célula mieloide, os “tecidos mieloides”, como a medula óssea e o baço (e, com menos frequência, o fígado também) vão ficando progressivamente “infiltrados” por este clone. Na medula, o clone ocupa o espaço destinado à eritropoiese, levando o paciente à anemia; no baço, há um aumento progressivo de tamanho, não raro causando “esplenomegalia maciça” (a LMC é uma das poucas causas de esplenomegalia maciça na prática). Um fato interessante é que a t(9;22) não acarreta um bloqueio na maturação celular, tal qual acontece nas leucemias agudas. O precursor mieloide afetado consegue se diferenciar em células maduras da linhagem mieloide, o que inclui neutrófilos (e todas as suas formas jovens, justificando o intenso “desvio à esquerda” no leucograma), mas também basófilos e eosinófilos. É digno de nota que a LMC é uma das poucas causas de BASOFILIA proeminente na medicina. A trombocitose é geralmente “reacional” à presença do clone neoplásico infiltrando a medula óssea. Enfim, em 95% das vezes a t(9;22) resulta numa alteração citogenética facilmente evidenciável: presença do **cromossomo Filadélfia** na análise do cariótipo das células aspiradas da medula óssea (“exame de citogenética do AMO”). Nos 5% restantes a citogenética convencional não detecta diretamente o cromossomo Filadélfia, porém, com técnicas mais sensíveis de biologia molecular, como o **FISH** (*Fluorescence In Situ Hybridization* - uma sonda de DNA complementar marcada com moléculas fluorescentes) ou mesmo a **RT-PCR** (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* - que detecta o RNAm do oncogene bcr-abl), a presença da t(9;22) pode ser demonstrada sem dificuldade. Assim, de todas as opções de resposta, a única que “cabe” aqui é a letra D.



38 COMENTÁRIO Sangramento mucocutâneo é sinal de disfunção da hemostasia primária, e seu principal mecanismo, na prática, é a *plaquetopenia* importante. A palidez é sinal de *anemia*. A febre, neste contexto, ainda mais com o paciente apresentando esplenomegalia, sugere a existência de *leucopenia* também (a febre provavelmente sinaliza a existência de infecção, demandando tratamento urgente na vigência de leucopenia). Ora, a que hipótese diagnóstica nos remete o quadro de provável *pancitopenia + esplenomegalia aguda*? Temos que considerar, com urgência, a possibilidade de uma **leucose**, isto é, uma neoplasia linfoproliferativa, que pela infiltração do tecido linfo-hematopoiético poderia justificar todos esses achados!

A leucose mais comum da infância é a LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda), que inclusive representa o tipo de câncer (em geral) mais frequente em crianças. Acontece, no entanto, que temos aqui um fator de risco para outro tipo de leucose: a LMA (Leucemia Mieloblástica Aguda). Portadores da síndrome de Down (que nada mais é do que uma grave alteração citogenética - a trissomia do cromossomo 21) têm chance muito aumentada de desenvolver LMA megacariocítica (subtipo M7). Lembre-se de que na anemia aplásica não se espera esplenomegalia, e na PTI não se espera anemia/leucopenia. Não há como pensar em reação leucemoide, haja vista que não se descreve leucocitose extrema. Resposta certa: A.



39 COMENTÁRIO A presença do cromossomo *Philadelphia*, que recebe o nome da cidade dos EUA onde foi descrito pela primeira vez, nos anos 60, significa a translocação entre braços longos dos cromossomos 9 e 22 – ou simplesmente **t(9;22)**. Esta alteração aproxima um gene c-ABL, presente no cromossoma 9, de um gene do cromossoma 22 denominado BCR. A formação de um gene híbrido BCR-ABL, também chamado de oncogene de fusão, é responsável pela síntese da proteína P210, uma tirosina quinase que desregula o processo de divisão celular, resultando

na formação de um clone neoplásico. Essa alteração está presente em 95% dos casos de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), sendo a pesquisa do cromossomo *Philadelphia* na análise citogenética das células da medula óssea fundamental para o diagnóstico da doença. A presença do cromossomo *Philadelphia* não é patognomônica de LMC, pois outras neoplasias hematológicas podem apresentar a t(9;22), como a LLA e LMA. No entanto, apenas a leucemia mieloide crônica é uma desordem do tipo *mieloproliferativa* associada a essa mutação. Resposta: E.



40 COMENTÁRIO Um dos principais “alvos” orgânicos do mieloma múltiplo é o rim, que pode ser afetado por diversos mecanismos fisiopatogênicos. Um dos mecanismos mais operantes nestes doentes é a lesão do túbulo contorcido proximal, exercida pelo efeito diretamente tóxico da proteína de *Bence-Jones* (cadeia leve de imunoglobulina). A disfunção global do túbulo proximal é a clássica **síndrome de Fanconi**, cujas manifestações podem ser facilmente deduzidas pensando-se na perda das diferentes funções daquele

segmento do néfron (ex.: reabsorção de glicose, aminoácidos, bicarbonato e sódio - esta última justificando o surgimento de *hipocalemia*, devido ao maior aporte de sódio ao túbulo coletor, local onde o sódio é reabsorvido em troca da secreção de potássio). Pois bem, acontece que nem sempre a disfunção do túbulo contorcido proximal é GLOBAL, sendo, na realidade, comumente PARCIAL. Um dos sinais mais precoces de lesão do túbulo proximal é justamente a “glicosúria renal” (glicosúria na ausência de hiperglicemia). Resposta certa: D.



41 COMENTÁRIO A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma desordem linfoproliferativa que acomete caracteristicamente a população idosa (> 60 anos). Uma grande parcela dos pacientes é diagnosticada através de um exame de rotina que aponta uma linfocitose significativa (> 5.000 linfócitos/mm³) totalmente assintomática.

Outras citopenias são infrequentes na apresentação do quadro, sendo a anemia encontrada em 20% dos casos e a plaquetopenia em menos de 10% dos pacientes. Dentre os achados ao exame físico, o mais frequente é adeno-megalia, presente em 60-70% dos pacientes no início da doença. Alternativa B: CORRETA.



42 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima? Na aplasia de medula esperaríamos pancitopenia (anemia, leucopenia e plaquetopenia), logo, tal hipótese não se encaixa bem aqui (uma vez que há linfocitose relativa, isto é, leucócitos normais à custa de predomínio de linfócitos). Na púrpura de Henoch-Schönlein (vasculite mais comum da infância) **NÃO OCORRE PLAQUETOPENIA!** Na Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) apenas as plaquetas são reduzidas, sem alterações nas demais séries hematológicas (não há anemia nem linfocitose). E na meningococemia, esperaríamos leucocitose neutrofilica com intenso desvio à esquerda. Ora, a LLA é a principal neoplasia da infância. Nesta condição,

ocorrem mutações genéticas em células hematopoiéticas precoces que bloqueiam o processo de maturação da linhagem linfocítica, resultando em hiperproliferação e acúmulo de blastos linfoides. Esses blastos circulam no sangue (justificando a linfocitose observada) e infiltram tecidos como a medula óssea (anemia + plaquetopenia), linfonodos (linfadenomegalia), periósteo (dor óssea), entre outros (ex.: SNC, pele, testículo etc). O diagnóstico poderá ser estabelecido pela demonstração dos blastos (sangue e medula), os quais deverão ser analisados quanto a sua morfologia, imunofenotipagem e citogenética (esta última fornecendo importantes parâmetros prognósticos). Resposta certa: letra A.



43 COMENTÁRIO A esplenectomia diagnóstica (cujo intuito era garantir o estadiamento “patológico” da doença de Hodgkin) foi basicamente abandonada na prática médica atual em face dos grandes avanços nas técnicas de imagem (ex.: TC, *PET-scan*), que permitem detectar a presença de acometimento esplênico por essa doença com grande acurácia. Além de história e exame físico, os procedimentos recomendados na avaliação inicial da DH são: (1) biópsia de um linfonodo - para confirmar o diagnóstico e o subtipo histológico;

(2) biópsia de medula óssea BILATERAL - para avaliar extensão medular da doença e (3) exames de imagem como os já citados, para definir se a doença está em um ou em ambos os “lados” do diafragma. Nas demais opções citam-se doenças que podem ser TRATADAS pela esplenectomia. Na DH, inclusive, como abordagem terapêutica a esplenectomia não tem qualquer indicação, pois o tratamento desse tipo de linfoma consiste de QT + RT, podendo-se indicar o transplante de células-tronco hematopoiéticas em caso de recidiva. Resposta certa: B.



44 COMENTÁRIO Estamos diante de uma *neutropenia febril* (febre num paciente com menos de 500 neutrófilos no sangue). O que fazer? Em primeiro lugar, neste caso nós vamos interná-lo, pois se trata de neutropenia febril de alto risco (após quimioterapia para neoplasia hematológica). Em segundo lugar, vamos coletar imediatamente duas amostras de hemocultura, iniciando, logo em seguida, terapia antimicrobiana empírica com cobertura anti-*Pseudomonas* (ex.: cefalosporina de 4ª geração, como cefepime). É preciso cobrir empiricamente uma infecção por Gram-positivo (ex.: MRSA) nesta paciente? A resposta é NÃO, pois

não existem no caso clínico critérios de alto risco para a presença deste agente, como sinais de infecção em cateter profundo, pneumonia, dor abdominal intensa ou mau estado geral com hipotensão arterial e sepse (bem como não há história prévia de colonização/infecção por MRSA). De forma análoga, não há motivo para iniciar neste momento um antifúngico, pois não há relato de febre persistente, tampouco sinais de possível infecção fúngica, como o sinal do halo na TC de tórax ou positividade de marcadores de fungemia nos exames de sangue (ex.: aumento de galactomanana). Logo, resposta certa: B.



45 COMENTÁRIO Paciente bicitopênico com febre e leucocitose à custa de 80% de promielócitos. Imagine que, dos 12.000 leucócitos que esse doente tem por mm³ de sangue, 9.600 são FORMAS JOVENS de neutrófilos (promielócitos). Isso não te soa como uma leucemia mieloide

aguda? Claro que sim. As leucemias mieloides agudas, como é o caso aqui, podem ser classificadas em subtipos (M1, M2, M3) e aquela com promielocitose marcante é chamada de M3 ou promielocítica, cuja principal complicação – guarde essa associação para a prova – é a CIVD. Resposta: A.



46 COMENTÁRIO Os sinais de alerta nas linfonomegalias constituem, a grosso modo, indicações para biópsia linfonodal. Estes são indicativos que, geralmente, se associam a maior risco de neoplasia. As clássicas são: - Tamanho > 2 cm (ou maior que 1,5 x 1,5 cm = 2,25 cm²); - Localização supraclavicular ou escalênica; - Persistência por tempo > 4 a 6 semanas; - Crescimento progressivo; - Aderência a planos profundos. Além disso, existem características que falam a favor de benignidade, como a presença de

linfadenopatia generalizada (sugere patogenia reativa) e sinais flogísticos/supuração (sugerem processo infeccioso). A presença de febre persistente de origem não esclarecida pode significar uma neoplasia ainda não diagnosticada (ex.: um linfoma) e também pode ser considerada um sinal de alerta neste caso. Dentre as opções, a presença de sinais flogísticos é o único dado que claramente não representa um sinal de alerta, uma vez que sugere processo infeccioso local, e não CÂNCER. Resposta, portanto, opção C.



47 COMENTÁRIO A presença do famoso cromossomo *Philadelphia* (Ph) indica que o paciente é portador de uma neoplasia hematológica que sofreu a translocação t(9,22), uma alteração citogenética que resulta na formação de um “gene de fusão” chamado BCR-ABL. *O que faz este gene?* Ele induz a expressão de uma molécula defeituosa de tirosina quinase na superfície da célula. A grande anomalia que essa tirosina quinase apresenta é o fato de ela estar continuamente ativa, enviando sinais tróficos para a proliferação celular. Fisiologicamente, as tirosina quinases se associam a receptores de fatores de crescimento, e os sinais tróficos para a proliferação celular só são transmitidos ao citoplasma se houver a ligação do fator de crescimento com seu receptor. Diante da presença do gene BCR-ABL, no entanto, a célula produz uma tirosina quinase “constitutivamente ativa”, o que culmina na estimulação da célula mesmo na ausência do fator de crescimento! Logo, células portadoras do BCR-ABL (que se manifesta como translocação 9,22 no exame de citogenética) simplesmente não param de crescer e se proliferar (isto é, formam um clone neoplásico). Qual é o tipo de câncer mais associado à presença da t(9,22), que tipicamente tem um curso indolente, cursando com esplenomegalia de grande monta, anemia e plaquetopenia? É claro que é a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), uma leucose em que 90-95% dos pacientes apresentam cromossomo

Philadelphia na citogenética! As células neoplásicas na LMC são leucócitos maduros que não morrem, podendo persistir indefinidamente. Como essas células continuam proliferando, ao longo do tempo, um grande número delas se acumula no corpo do paciente. Logo, a contagem de leucócitos é tipicamente AUMENTADA, podendo atingir valores absurdos (ex.: hiperleucocitose = mais de 100.000 leuc/ml). A fosfatase alcalina leucocitária é uma enzima intracitoplasmática importante para a função de defesa exercida por estas células. Como o clone neoplásico é imunologicamente disfuncionante, ele expressa menos fosfatase alcalina leucocitária do que leucócitos “saudáveis”. Por este motivo, a fosfatase alcalina leucocitária representa um parâmetro interessante para a diferenciação diagnóstica das leucocitoses significativas e persistentes (isto é, ajuda a esclarecer se estamos diante de uma leucose verdadeira — neoplasia — ou de uma “reação leucemoide” contra um agente infeccioso). Assim, na LMC espera-se uma fosfatase alcalina leucocitária DIMINUÍDA. Curiosamente, na LMC os níveis séricos de vitamina B12 costumam estar AUMENTADOS! O motivo é que os leucócitos sintetizam a transcobalamina, proteína de transporte da vitamina B12 no sangue. Com o aumento do número de leucócitos, aumenta a síntese de transcobalamina, o que faz a circulação de B12 no sangue aumentar. Resposta certa: A.



48 COMENTÁRIO Estamos diante de um paciente jovem do sexo masculino com queixas arrastadas de astenia, perda ponderal significativa (> 10% do peso basal) e febre (isto é, sintomas B), que apresenta anemia progressiva e uma volumosa adenomegalia mediastinal superior à esquerda. Esta conjunção de dados é altamente sugestiva de uma doença linfoproliferativa, mais provavelmente um LINFOMA, que nesta faixa etária costuma ser o linfoma

de HODGKIN. O passo subsequente deve ser um melhor delineamento da lesão mediastinal, determinando sua exata topografia e analisando as cadeias adjacentes. Tal análise poderá ser feita de forma não invasiva por meio de uma tomografia computadorizada de tórax com contraste. O diagnóstico poderá ser definitivamente confirmado pela demonstração histopatológica do linfoma, conforme determinado pela biópsia da lesão estudada. Resposta certa: D.



49 COMENTÁRIO A faixa de normalidade para o cálcio sérico é estritamente regulada na fisiologia humana, variando de 8,5 mg/dl a 10,2 mg/dl. Logo, um cálcio total de 11,4 mg/dl (que provavelmente se acompanha de um cálcio iônico bastante aumentado, haja vista que um paciente como este certamente possui hipoalbuminemia) representa franca HIPERCALCEMIA. Ora, um homem idoso que apresenta dor lombar e síndrome de compressão medular, com

lesões líticas em coluna e costelas, hipercalcemia, anemia, e insuficiência renal, até que se prove o contrário deve ser considerado portador de MIELOMA MÚLTIPLO! O exame mais importante para a confirmação deste diagnóstico é a biópsia de medula óssea (pois a presença de > 10% de plasmócitos malignos na medula é critério obrigatório para a definição de mieloma). Logo, há total indicação deste exame no caso em tela. Resposta certa: D.



50 COMENTÁRIO Várias são as doenças hematológicas que podem provocar a temível “síndrome da hiperviscosidade sanguínea”, no entanto, a condição tradicionalmente mais associada é, sem dúvida, a macroglobulinemia de Waldenström, onde até 30% dos pacientes abrem o quadro com sinais e sintomas desta síndrome. Vale lembrar que, além de cefaleia, alteração da consciência, tonteira e ataxia, a **TURVAÇÃO VISUAL** é um sintoma importante, sendo bastante característico da hiperviscosidade (o sangue muito espesso devido ao

excesso de paraproteínas sofre grave lentificação de seu fluxo em todo o SNC, em particular na veia central da retina, o que afeta, de forma precoce, a visão). O tratamento da macroglobulinemia de Waldenström consiste basicamente em quimioterapia (que pode ser acompanhada pelo uso de dexametasona), porém, na vigência da síndrome da hiperviscosidade sanguínea, é preciso submeter o paciente a múltiplas sessões de plasmaférese, de modo a “trocar” seu plasma removendo o excesso de paraproteínas produzidas pelo tumor. Resposta certa: D.



51 COMENTÁRIO Em medicina ocupacional, descrevem-se diversos agentes considerados carcinogênicos em seres humanos. No entanto, cada agente possui um órgão de acometimento específico, em casos de exposição crônica. Vamos analisar as alternativas: A) INCORRETA. Na indústria de fundição e refino de cobre, o principal risco é de exposição ao arsênico

(ou arsênio), que provoca câncer respiratório. B) INCORRETA. O cádmio costuma provocar câncer de pulmão e próstata. C) INCORRETA. O arsênio (ou arsênico) possui a capacidade de provocar câncer de pulmão e de pele. D) CORRETA. O benzeno é frequentemente associado à ocorrência de leucemias e linfomas, como o linfoma de Hodgkin. Portanto, nosso gabarito é a letra D.



52 COMENTÁRIO Dentre as manifestações típicas da Leucemia Mielocítica Aguda, ou LMA, a hiperplasia gengival é mais comum nos subtipos M4 e M5 (leucemias mielomo-

nocítica e monocítica aguda, respectivamente). Esses são também os subtipos mais associados à infiltração do SNC. Face ao exposto, a única resposta possível é a opção D.



53 COMENTÁRIO Questão clássica! Num paciente com > 50 anos de idade, particularmente se for um homem negro, a concomitância de insuficiência renal, hipercalcemia e anemia “normo-normo”, com indícios de uma provável paraproteinemia acentuada subjacente (conforme verificado pela elevação extrema da VHS e presença de *rouleaux* de hemácias no esfregaço de

sangue periférico) é altamente sugestiva de MIELOMA MÚLTIPLO! Corrobora tal hipótese diagnóstica a demonstração de um pico monoclonal na eletroforese de proteínas (“componente M”). O diagnóstico pode ser confirmado através da demonstração de plasmocitose medular intensa (> 10% de plasmócitos na medula). Resposta certa: A.



54 COMENTÁRIO Vamos resumir? Após quimioterapia antileucêmica, nosso pequeno paciente evoluiu com um quadro de neutropenia febril de alto risco, sendo corretamente abordado com antibioticoterapia “empírica” (aquela iniciada antes dos resultados dos exames microbiológicos) de amplo espectro. Em um primeiro momento, a prescrição incluiu cefepime + metronidazol, a fim de cobrir *Pseudomonas* (cefepime) e germes potencialmente causadores de diarreia, como ameba (metronidazol). Em um segundo momento (em vista da persistência da febre e queda do estado geral) foi iniciada cobertura empírica contra germes Gram-positivos (vancomicina). A febre, no entanto, recidivou 5 dias após melhora inicial, o que,

como sabemos, é um importantíssimo fator de risco para **infecção fúngica invasiva**, sendo equivalente à situação de persistência da febre por mais de 4 dias após início da antibioticoterapia adequada. Ora, a conduta perante a suspeita de infecção fúngica na neutropenia febril é: (1) repetir a hemocultura, (2) solicitar exames para a pesquisa de evidências indiretas de infecção fúngica, como a dosagem de antígenos fúngicos no sangue (ex.: galactomanana); (3) prescrição de drogas antifúngicas igualmente “empíricas”, como alguma formulação de anfotericina B, por exemplo (a anfo B lipossomal é superior às demais, por ter menos toxicidade). Que opção de resposta contempla a conduta preconizada? Resposta certa: B.



55 COMENTÁRIO O termo “eritrodermia” (que hoje em dia é empregado como sinônimo de eritrodermia ou dermatite esfoliativa) significa que, no mínimo, 80-90% da superfície corpórea estão acometidos por eritema. A eritrodermia pode ter etiologia primariamente dermatológica ou não. Suas principais causas são: (1) dermatológicas: psoríase e dermatite atópica; (2) não dermatológicas: farmacodermia e micose fungoide (um tipo de linfoma T cutâneo). No caso em tela, existem elementos que conferem certa especificidade para a hipótese diagnóstica de LINFOMA: adenopatia e sintomas B (perda ponderal). O prurido também é comum nos linfomas, porém, não é considerado um sintoma B (pelo fato de sua ocorrência

não agravar o prognóstico da neoplasia de base). Enfim, não vamos marcar as opções A ou E pelo seguinte motivo: toda eritrodermia deve ser inicialmente internada no hospital para investigação e estabilização. A letra B não pode ser marcada porque a eritrodermia não é uma síndrome paraneoplásica esperada no contexto de um tumor do trato gastrointestinal. A letra C igualmente não se aplica, pois impetigo é muito raro em adultos velhos e não cursa com eritrodermia nesta faixa etária. A letra D é a resposta da questão e seu diagnóstico só pode ser confirmado através da biópsia de pele que revela infiltração por linfócitos neoplásicos dotados de certos marcadores imunofenotípicos específicos. Resposta certa: D.



56 COMENTÁRIO Um enunciado enorme que não nos deixava dúvidas: esta criança certamente tem uma neoplasia hematológica. Mesmo que apenas pelo quadro clínico não suspeitássemos disso, já foi dito que a medula está tomada por blastos. Sabemos que a neoplasia hematológica mais comum na infância é a leucemia linfóide aguda e o que deveríamos saber, de fato, para acertarmos essa questão é: quais os marcadores tipicamente relacionados com os diferentes subtipos de leucemias? A imunofenotipagem possibilita a identificação de

marcadores de membranas específicos e essa avaliação permite a distinção das células de linhagem B das células de linhagem T. Os marcadores identificados são denominados CD (*Cluster Designation*) e cada subtipo apresenta um marcador específico. Nas células da linhagem B, por exemplo, encontramos CD19, CD20 e CD22. Já nas células da linhagem T temos CD2, CD3, CD5 e CD7. Assim, avaliando a descrição dada no enunciado, temos que o provável diagnóstico é de uma leucemia linfóide aguda de linhagem T. Resposta: letra A.



57 COMENTÁRIO Paciente idoso (70 anos) que apresenta aumento monoclonal de imunoglobulina à eletroforese acompanhado por elevação da VHS, anemia, insuficiência renal e hipercalcemia (corrigida pelo valor da albumina) é, muito provavelmente, portador de mieloma múltiplo. Só que não temos esta opção de resposta. Para acertarmos a questão devemos lembrar que uma minoria dos mielomas (< 3%) pode ser classificada como *mieloma osteoesclerótico*

ou **síndrome POEMS** – um acrônimo para *Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Monoclonal gamopatia e Skin changes* (alterações de pele). Nem todas essas características costumam estar presentes no mesmo paciente! A organomegalia é devida, principalmente, à hepatoesplenomegalia. Esta forma de mieloma é caracterizada ainda pela presença de lesões ósseas blásticas e prognóstico muito melhor que o mieloma “clássico”. Resposta: B.



58 COMENTÁRIO A síndrome de Budd-Chiari é definida pela trombose de uma ou mais veias supra-hepáticas, sendo associada principalmente às trombofilias e também às doenças mieloproliferativas. Tem evolução subaguda e é caracterizada por dor abdominal, hepatomegalia e ascite refratária, sendo rara a evolução aguda com insuficiência hepática. Este paciente apresenta na avaliação laboratorial inicial 800.000 plaquetas/mm³. Sabemos que a trombocitemia essencial é caracterizada por trombocitose persistente com plaquetas > 500.000/mm³ e esplenomegalia. O quadro clínico é marcado por trombooses, equimoses e sangramentos (por disfunção

plaquetária, especialmente quando a contagem plaquetária ultrapassa 1 milhão/mm³), além de dor súbita em queimação na planta dos pés ou palma das mãos (a eritromelalgia, que é prontamente aliviada com uso de AAS em doses baixas). Esplenomegalia e alterações plaquetárias (anisocitose, megatrombócitos) são comuns. Face ao exposto, embora ainda não tenhamos como fechar o diagnóstico de trombocitemia essencial neste caso, o encontro de trombocitose associada à trombose em topografia atípica (veias supra-hepáticas) nos leva a considerar esta como a principal hipótese diagnóstica no momento. Resposta certa: E.



59 COMENTÁRIO Paciente com idade > 50 anos, bom estado geral, assintomático, que fortuitamente descobre ter *hiperleucocitose* (leucócitos $\geq 50.000/\text{mm}^3$) no hemograma, até prova em contrário é portador de **LLC - Leucemia Linfocítica Crônica**, a forma mais comum de leucemia no mundo ocidental que cursa de forma clinicamente indolente. Resposta certa: A.



60 COMENTÁRIO Vamos lembrar como é o padrão clássico no hemograma do portador de LMC? Esses pacientes comumente apresentam: (1) anemia, geralmente “normo-normo”; (2) leucocitose, geralmente intensa (não raro > 50.000 céls/ml), com presença de grande “desvio à esquerda”, isto é, circulação de formas imaturas da linhagem mieloide; (3) trombocitose. Outra característica interes-

sante é que a LMC é uma das poucas causas de basofilia acentuada (fato explicado pela hiperproliferação de toda a linhagem granulocítica, incluindo eosinófilos e basófilos, e não apenas neutrófilos). Os leucócitos circulantes não apresentam “atipias” como os corpúsculos de Döhle, por exemplo, achado mais associado à “reação leucemoide” típica das infecções e surtos inflamatórios graves. Resposta certa: B.



61 COMENTÁRIO O subtipo mais frequente de linfoma de Hodgkin é a ESCLEROSE NODULAR, responsável por 65% dos casos. Este nome vem do aspecto macroscópico do linfonodo, devido à presença de feixes fibróticos de colágeno que dividem seu interior em múltiplos nódulos linfomatosos. O segundo subtipo mais comum é a CELULARIDADE MISTA (25%). A histopatologia revela numerosas células de Reed-Sternberg entremeadas a histiócitos reativos, eosinófilos, plasmócitos e pequenos

linfócitos, incluindo focos de necrose. O terceiro subtipo em frequência é o RICO EM LINFÓCITOS (5%) em que predominam pequenos linfócitos com pouca fibrose e raras células de Reed-Sternberg. Por fim, o subtipo mais raro é a DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA, em que as células RS apresentam-se em uma forma variante, chamada por alguns de LH (Linfo-Histiocíticas) ou “em pipoca” (devido ao aspecto de seus núcleos, que é multilobulado e com nucléolo pequeno). Resposta certa: A.



62 COMENTÁRIO A principal hipótese diagnóstica, sem dúvida, é de mieloma múltiplo: paciente com > 50 anos de idade, apresentando hipercalcemia, anemia “normo-normo”, disfunção renal e lesões ósseas líticas (o famoso mnemônico “CARO” - Cálcio, Anemia, Rim e Osso - que enumera os principais “alvos” do MM), além de hiperproteinemia plasmática à custa de um pico monoclonal (componente M) na fração das beta-globulinas. O que muitos podem ter estranhado foi o fato de o componente M plasmático envolver a fração beta, e não a fração GAMA, como geralmente acontece.

A explicação é a seguinte: provavelmente se trata de um MM produtor de IgA (16% dos casos)! Na eletroforese de proteínas plasmáticas, as IgA migram para a topografia das betaglobulinas. A conduta imediata neste caso consiste em internação hospitalar, hidratação venosa (para amenizar a hipercalcemia e a disfunção renal) e realização de biópsia de medula óssea, pois para confirmar o diagnóstico de MM está faltando o critério obrigatório: demonstração de plasmocitose medular (presença de > 10% de plasmócitos infiltrando a medula). Resposta certa: A.



63 COMENTÁRIO As lesões líticas na calota craniana (imagem II) juntamente com o pico monoclonal na eletroforese de proteínas (imagem V) e com o fenômeno de *rouleaux* observado no sangue periférico (imagem III) tornam o quadro

muito sugestivo de mieloma múltiplo. A imagem IV mostra um fragmento de hemácia (esquizócito), achado não condizente com o diagnóstico de MM (e sim com a hipótese de anemia hemolítica microangiopática). Alternativa A correta.



64 COMENTÁRIO As leucemias representam as neoplasias mais frequentes na infância e representam 31% de todos os cânceres pediátricos. Os subtipos de maior importância são: (1) Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) – subtipo mais comum, representado por 77% dos casos; seguida da (2) Leucemia Mieloide Aguda (LMA) – 11%; (3) Leucemia Mieloide Crônica (LMC) – 2% a 3%; (4) Leucemia Mieloide Crônica Juvenil (LMCJ) – 1% a 2%. Partindo-se desta introdução vamos, agora, analisar as alternativas. **A – INCORRETA.** A diferenciação entre LLA e LMA e

seus subtipos é possível através da análise morfológica e imunofenotípica dos blastos presentes na medula óssea, e que podem ser obtidos através do mielograma ou biópsia de medula óssea. **B – CORRETA.** Os principais sinais da LLA na infância são dor óssea, febre, linfonodomegalias e aumento de fígado/baço. **C – INCORRETA.** O tipo de leucemia mais frequente na infância é a LLA, que representa 77% do total, seguida da LMA, que representa apenas 11% do total. **D – INCORRETA.** A LMC é incomum na infância e representa apenas 2 a 3% das leucemias. Gabarito: letra B.



65 COMENTÁRIO O critério obrigatório para o diagnóstico de mieloma múltiplo é a demonstração de > 10% de plasmócitos infiltrando a medula óssea (A errada). Corrigindo o cálcio sérico deste paciente (somar 0,8 mg/dl para cada 1 g/dl de queda da albumina em relação ao valor normal desta última, que é 4,5 g/dl), encontramos um cálcio renal de 12,1 mg/dl, isto é, existe HIPERCALCEMIA neste caso (B errada). Como se trata de paciente que evoluiu com sinais de *deficit* neurológico (paralisia) relacionado à piora da dor lombar, temos que pensar na possibilidade de síndrome de compressão epidural da medula espinhal, que pode ocorrer, em um caso como este, por

fratura de vértebra ou, mais raramente, por compressão direta por efeito de massa de um plasmocitoma (D errada). Altos níveis de beta-2-microglobulina (um parâmetro que pode ser empregado na estratificação prognóstica do MM) indicam pior prognóstico para a doença (E errada). Enfim, o MM — quando associado a uma intensa hiperproteinemia — pode causar a síndrome da hiperviscosidade sanguínea, que se manifesta predominantemente por alterações neurológicas (isquemia retiniana e confusão mental) e hemostáticas (disfunção plaquetária causando distúrbio da hemostasia primária, com sangramentos mucocutâneos espontâneos). Resposta certa: C.



66 COMENTÁRIO Vamos à análise das assertivas sobre os Linfomas Não Hodgkin (LNH): (A) Correta. O linfoma de Burkitt é um linfoma de células B de alto índice mitótico, sendo o protótipo de LNH altamente agressivo. (B) Correta. O linfoma difuso de grandes células B é um linfoma agressivo (menos que o Burkitt) que apresenta boa resposta à QT (esquema CHOP) associado ao rituximabe (anticorpo anti-CD20) - esquema R-CHOP, em caso de positividade do CD20. (C) Correta. O linfoma indolente ou de baixo grau mais comum é o linfoma folicular de células B (ou folicular do tipo B), que acomete principalmente mulheres idosas (55 a 70 anos de idade). A translocação (14; 18) e a expressão anormal do BCL-2

são comuns, sendo encontradas em 90% dos casos. (D) Incorreta. São neoplasias de baixo grau e de células B, tanto que, antigamente os linfomas MALT (originários do “tecido linfoide associado à mucosa”) eram classificados como pseudolinfomas, pois acreditava-se que eles representassem somente uma reação imunológica de aspecto “linfomatoso”, fato corroborado, inclusive, pela sua evolução deveras indolente. (E) Correta. O linfoma T-ATL, também chamado de linfoma associado ao HTVL-I, é considerado o pior de todos os LNH. Inicialmente a banca havia divulgado como gabarito a opção A, mas depois dos pedidos de recurso, mudou o gabarito, acertadamente, para a opção D.



67 COMENTÁRIO Em um homem idoso que apresenta múltiplas lesões líticas na coluna lombar, anemia, insuficiência renal (azotemia importante + hipercalemia e hiperfosfatemia) e hipercalcemia, temos configurado um quadro clássico de mieloma múltiplo. Para confirmar tal hipótese diagnóstica, o exame de escolha seria a biópsia de medula óssea (que, se demonstrar a

presença de > 10% de plasmócitos, termina o processo diagnóstico). Como tal exame não consta das opções, a melhor saída é marcar a letra E: no mieloma múltiplo se espera a presença do chamado pico monoclonal (componente M > 3 g/dl), o que comumente se associa à presença de hipoalbuminemia (que o paciente já apresenta). Resposta certa: E.



68 COMENTÁRIO Os pacientes neutropênicos febris, que não mostram resposta adequada à antibiótico-terapia, têm, entre suas principais hipóteses diagnósticas, uma infecção fúngica subjacente, especialmente quando apresentam um dos seguintes sinais: (1) sinal do halo na tomografia de tórax (nódulo parenquimatoso

cercado por edema), (2) galactomanana no sangue, (3) beta-D-glucana, também no sangue. Dentre os fungos que causam complicações na neutropenia febril, destacam-se, na primeira semana, leveduras, como a *Candida* e, na segunda semana, fungos filamentosos, como *Fusarium* e *Aspergillus*. Resposta: A.



69 COMENTÁRIO O tratamento preconizado para o linfoma de Hodgkin estágio IIb (2 cadeias linfonodais + sintomas B) é a combinação de **radio + quimioterapia**. No caso em tela, podemos utilizar a radioterapia “em campo

envolvido”, irradiando apenas as regiões acometidas pela doença (cervical + supraclavicular). O esquema quimioterápico de escolha é o ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina). Resposta certa: D.



70 COMENTÁRIO O clone neoplásico da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) provavelmente é uma célula-tronco (*stem cell*). Por razões desconhecidas, essas células adquirem uma anomalia citogenética denominada cromossomo *Philadelphia* que na verdade é uma translocação entre os braços longos do cromossomo 9 e 22, representada por **t(9;22)**. Essa simples translocação aproxima o gene *c-ABL1*, presente no cromossoma 9, a um gene do cromossomo 22 denominado *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*). A aposição desses genes

forma um oncogene híbrido, chamado *BCR-ABL1*, responsável pela síntese de proteínas coletivamente também chamadas *BCR-ABL1*. A principal delas é a P210 (uma tirosina quinase) responsável pelo aumento da divisão celular e no bloqueio da apoptose. Dependendo do ponto específico de fusão do gene *BCR-ABL1*, outras proteínas podem ser formadas, como a P190 (encontrada em pacientes com LLA cromossomo Ph +, implicada em pior prognóstico nesses pacientes) ou a P230 (encontrada na LMC variante – casos com curso mais indolente). Gabarito: LETRA D.



71 COMENTÁRIO Frente a um paciente com 50 anos, que se apresente com lombalgia à custa de fratura patológica lombar, associada à anemia e insuficiência renal não tem como não pensarmos em mieloma múltiplo como principal hipótese diagnóstica! Neste contexto, visando a confirmação diagnóstica, temos que solicitar

uma imunoeletroforese de proteínas (a realização tanto no sangue como na urina aumenta a acurácia diagnóstica), para determinar a presença do pico monoclonal, e um aspirado de medula óssea com o objetivo de se encontrar a plasmocitose medular (> 10% de plasmócitos na medula). Alternativa D correta.



72 COMENTÁRIO A presença de linfocitose (com > 5.000 linfócitos/ml) em um paciente idoso e assintomático deve sempre nos fazer pensar na possibilidade de **Leucemia Linfocítica Crônica** (LLC), particularmente quando existem outras manifestações como linfadenopatia difusa (principal), anemia crônica (que não causa sintomas devido à sua lenta instalação) e aumento de LDH (um marcador inespecífico de destruição de leucócitos). A LLC é uma leucose de curso bastante indolente, marcada por uma infiltração lentamente progressiva do sistema linforreticular pelo clone neoplásico. Vale lembrar que, ao contrário das leucemias agudas (cujas células doentes são células jovens – *blastos* – que sofreram um bloqueio em seu processo de maturação), as leucemias crônicas são causadas por células maduras (já diferen-

ciadas) que se tornaram imortais (isto é, as células não têm um caráter “hiperproliferativo”: elas apenas não sofrem apoptose com o passar do tempo, e por isso acabam se acumulando). O diagnóstico imunofenotípico de LLC é dado pela presença do marcador CD5 na superfície das células neoplásicas, em associação à ausência do FMC-7. Logo, o diagnóstico do caso em tela é seguramente a LLC! Pois bem, como estadiar a LLC? Um dos sistemas mais utilizados (que, diga-se de passagem, é fácil de memorizar) é o sistema de Rai: Estágio “zero” = apenas linfocitose; Estágio I = linfadenopatia; Estágio II = esplenomegalia; Estágio III = anemia não hemolítica (*Coombs* negativo); Estágio IV = trombocitopenia. Logo, de todas as opções propostas, aquela que confere pior prognóstico à LLC é a letra D.



73 COMENTÁRIO Em um idoso, assintomático, cujos exames laboratoriais mostram leucocitose linfocítica importante, com linfócitos de aparência madura, nossa principal hipótese diagnóstica deve ser a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Afirmativa errada.



74 COMENTÁRIO Os linfomas — tanto de Hodgkin quanto não Hodgkin — costumam se manifestar inicialmente por meio de uma ou mais adenomegalias indolores. Os chamados “sintomas B” (febre, perda ponderal, sudo-

rese noturna) indicam, na maioria das vezes, doença já avançada e de pior prognóstico, em geral em pacientes que já possuem adenomegalias clinicamente evidentes. Resposta certa: A.



75 COMENTÁRIO O enunciado descreve um portador de síndrome de Down que se apresenta com pancitopenia sintomática (adinamia e palidez por causa da anemia profunda; febre provavelmente por causa de infecção associada à leucopenia). Ora, sabemos que a síndrome de Down (trissomia do 21) justamente por ser uma alteração citogenética congênita é um importante

fator de risco para o surgimento de leucemia aguda, particularmente a leucemia mieloide aguda. A LMA costuma cursar com bicitopenia + leucocitose à custa de blastos circulantes, porém, PODE se manifestar com pancitopenia. Só vamos esclarecer esse diagnóstico estudando a medula óssea do paciente, logo, há total indicação de mielograma + biópsia. Resposta certa: B.



76 COMENTÁRIO Questão que, infelizmente, exige a memorização dos critérios de mau prognóstico da LLA. Classicamente, são considerados fatores de pior prognóstico nesta condição: - Idade < 1 ano ou > 10 anos; - Leucocitose > 50.000/mm³ ou > 100.000/mm³ (depende da referência); - LLA de células T; - Hipoploidia; - Cromossomo *Philadelphia* t(9;22) - que leva à expressão do gene BCR-ABL; - Translocação

t(4;11); - Rearranjo dos genes MLL; - Deleção do gene IKZF1. A presença de blastos no liquor, embora não esteja na lista, certamente também denota pior prognóstico, uma vez que indica acometimento do SNC pela doença (vale lembrar que o SNC e os testículos são frequentemente acometidos na LLC). A presença de leucometria INFERIOR a 50.000/mm³ não caracteriza mau prognóstico e foi o gabarito.



77 COMENTÁRIO Estamos diante de uma *síndrome de neutropenia febril*: paciente em quimioterapia antineoplásica, apresentando-se com febre (sem um foco clínico evidente de infecção) e < 500 neutrófilos/ml no sangue periférico. Diante deste diagnóstico, a conduta imediata deve ser a coleta de pelo menos 2 sets de hemocultura (20 ml, com 10 ml para a “garrafa” de aeróbios e 10 ml para a “garrafa” de anaeróbios) e início de antibioticoterapia de amplo espectro (com cobertura obrigatória contra *Pseudomonas aeruginosa*) dentro dos primeiros 60 minutos do atendimento. A droga mais empregada neste contexto é o **cefepime** (uma cefalosporina de quarta geração), mas poderíamos pres-

crever também ceftazidima, piperacilina + tazobactam ou carbapenêmicos (exceto ertapenem, que não cobre infecções extraurinárias por *Pseudomonas*). O fato é que qualquer uma dessas drogas teria que ser prescrita em monoterapia, pois não há critérios que indiquem necessidade de associação empírica de *vancomicina* (visando a cobertura contra Gram-positivos). Este paciente não tem fatores de risco para infecção por este tipo de germe, vamos lembrar? Não há foco cutâneo ou pulmonar de infecção, história de colonização por MRSA, cateter de longa permanência com sinais flogísticos locais, hipotensão arterial e/ou mucosite grave. Logo, a única opção possível é a letra B.



78 COMENTÁRIO A evolução do caso torna obrigatória a suspeita de uma neoplasia hematológica, especialmente a *leucemia linfóide aguda*, principal representante desse grupo de doenças na faixa etária pediátrica. Seus sintomas iniciais geralmente se referem à invasão medular, originando dores ósseas, além de sintomas relacionados à diminuição da hematopoiese em geral. A partir daí, temos:

aumento de suscetibilidade às infecções (pela leucopenia), desenvolvimento da “síndrome anêmica” – palidez, cansaço, sonolência, taquicardia, além de hemorragias, pela plaquetopenia. Nesse caso, portanto, a avaliação inicial, pouco invasiva e com alta sensibilidade de triagem para a principal hipótese diagnóstica será, sem dúvida, a coleta de um hemograma. Resposta: letra C.



79 COMENTÁRIO A *eritrocitose* (aumento da massa de células vermelhas, suspeitado pelo encontro de níveis de hemoglobina e hematócrito acima do limite superior da normalidade) tem como causa mais frequente o aumento dos níveis de eritropoietina, o que geralmente é decorrente de hipoxemia crônica (baixa da Sat. O₂). Na policitemia vera

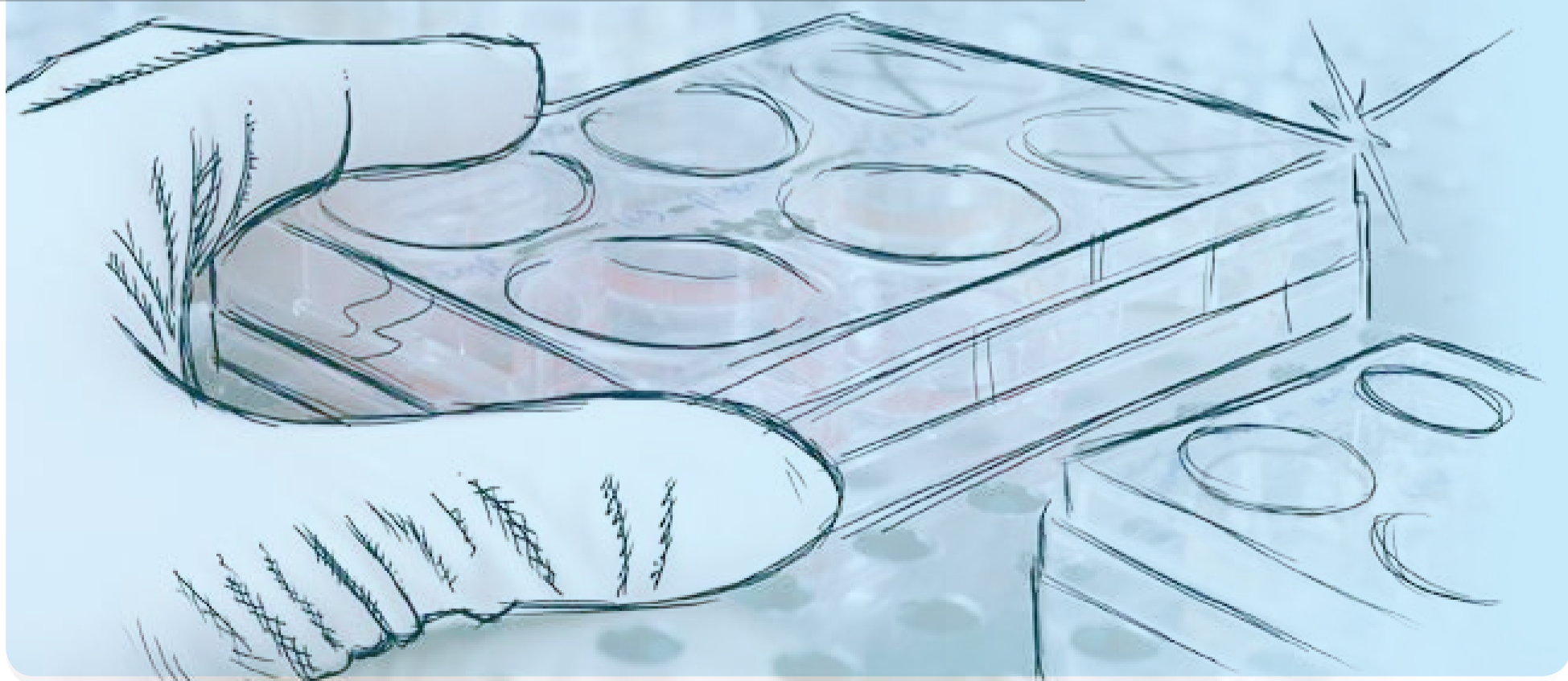
- uma síndrome mieloproliferativa em que, como o próprio enunciado informa, há um clone neoplásico da célula progenitora eritroide, o qual se prolifera a despeito da presença ou não de eritropoietina - encontramos o peculiar achado de eritrocitose expressiva na ausência de hipoxemia, isto é, saturação de O₂ > 92-95%. Resposta certa: D.



80 COMENTÁRIO Uma clássica complicação microvascular das neoplasias mieloproliferativas é a famosa ERITROMELALGIA, uma condição clinicamente caracterizada por eritema e dor (tipicamente “em queimação”) nas extremidades. A eritromelalgia é explicada pelo aumento da viscosidade sanguínea e consequente morosidade da

perfusão nos vasos mais distais da microcirculação em decorrência de uma grande elevação do número de hemácias e/ou plaquetas, como observado, particularmente, na policitemia vera e na trombocitemia essencial. O tratamento consiste no uso de aspirina (AAS), sendo a resposta, na maioria dos casos, *dramática*. Resposta certa: E.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	<ul style="list-style-type: none"> - Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%); 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L). 	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	<ul style="list-style-type: none"> - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl 	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsis; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa