



# Neoplasias Hematológicas

curso • **Hematología**

## Mieloma Múltiplo

Doença caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais.

**Manifestações Clínicas:** Dores ósseas (principalmente lombar) e sintomas relacionados à anemia e insuficiência renal.

### Diagnóstico

Detecção de proteína M no soro e/ou urina (pico monoclonal sérico  $>3g$ , urinário  $> 500mg/24h$ ).

Anemia, hipercalcemia, insuficiência renal ( $Cr > 2g/dL$ ), lesões líticas (saca-bocado). Tríade clássica de dor lombar + anemia + insuficiência renal.

Mielograma mostrando infiltração por plasmócitos ( $>10\%$ ) ou Plasmocitoma.

Mnemônico: CRAB

C – Hipercalcemia

R – Renal (insuficiência)

A – Anemia

B – Bone (lesões ósseas)

Além disso, relação de cadeias leve livres (kappa e lambda)  $>100$  ou  $< 1$ , Lesões focais à RNM ( $> 1$ ) e plasmocitose medular  $> 60\%$  são critérios para início de tratamento.



## Estadiamento

International Staging System – ISS

Estágio I – Beta-2-Microglobulina < 3,5mg/L e albumina > 3,5g/dL

Estágio II – Pacientes que não se enquadram no Estágio I e nem no Estágio III

Estágio III – Beta-2-Microglobulina > 5.5mg/L

Marcadores de pior prognóstico incluem: Del(17p), t(4;14), t(14;16)

## Tratamento

O tratamento é variado, avaliando a possibilidade de realização de Transplante Autólogo de Medula Óssea. Geralmente inclui Quimioterapia, sendo os agentes alquilantes mais comumente usados (Ciclofosfamida e Melfalan), Imunomoduladores (Talidomida, lenalidomida), Inibidores de proteassoma (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) e altas doses de Corticóide. Além disso novos tratamentos estão disponíveis como por exemplo imunoterapia (Daratumumab).

## Prognóstico

Também é variável, pacientes com estágio I geralmente apresentam maior sobrevivência que os pacientes em estágio III, portadores de marcadores de mal prognóstico podem apresentar resposta pior ao tratamento, levando a uma menor sobrevivência. A única modalidade curativa para o tratamento do mieloma múltiplo é o transplante alogênico de medula óssea, porém devido a alta mortalidade inerente ao procedimento essa opção terapêutica é guardada para casos extremamente agressivos e selecionados.



## Leucemia Mielóide Aguda

Doença caracterizada pela proliferação de blastos mielóides. Leucemia Aguda mais comum na população adulta

**Manifestações Clínicas:** Quadro clínico caracterizado pela ocupação medular por células clonais e consequente pancitopenia, com anemia, plaquetopenia e neutropenia funcional (No hemograma normalmente há leucocitose, mas pelo aumento de blastos). Normalmente o paciente se apresenta com sintomas de anemia (fadiga, adinamia, palidez cutâneo-mucosa), sangramentos e petéquias (trombocitopenia) e infecções (neutropenia) de início recente.

**Fatores de Risco:** Exposição à benzeno, quimioterapias prévias, radiação ionizante e história familiar

### Diagnóstico

Detecção de >20% de Blastos mielóides no sangue periférico ou na medula óssea.

Além disso deve ser avaliado ao diagnóstico: Imunofenotipagem, Citogenética e marcadores de Biologia molecular



**Prognóstico**

<b>RISCO</b>	<b>ANORMALIDADE GENÉTICA</b>
<b>FAVORÁVEL</b>	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado sem FLT3ITD ou FLT3ITD-baixo CEBPA com mutação bialélica
<b>INTERMEDIÁRIO</b>	NPM1 mutado com FLT3ITD-alto NPM1 preservado sem FLT3ITD ou FLT3ITD-baixo (sem alterações genéticas adversas) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Anormalidade Citogenéticas inclassificáveis como favoráveis ou desfavoráveis
<b>DESFAVORÁVEL</b>	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); Rearranjo KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.2;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 ou Del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariótipo complexo; Cariótipo monossômico NPM1 preservado e FLT3ITD-alto Mutações em: RUNX1; ASXL1 e TP53



Além disso, há a antiga classificação da FAB que classificava as Leucemias em:

M1 – Mieloblástica indiferenciada

M2 – Mieloblástica diferenciada

M3 – Promielocítica\* (será abordada posteriormente)

M4 - Mielomonoblástica

M5 - Monoblástica

M6 – Eritroleucemia

M7 – Megacarioblástica

Pela classificação FAB a que apresenta o melhor prognóstico é a M3, e pior prognóstico: M0, M1, M6 e M7.

## **Tratamento**

Quimioterapia em altas doses divididas em:

Indução da Remissão (Citarabina e Daunorrubicina ou Idarrubicina) e consolidação (Citarabina em altas doses).

Para os pacientes de risco intermediário e alto recomenda-se a consolidação com transplante alogênico de Medula Óssea após a remissão da doença com quimioterapia.



## Leucemia Prómielocítica Aguda

Doença marcada pela proliferação de Blastos mielóides hipergranulares que ocorrem devido à translocação entre os cromossomos 15 e 17 – t(15;17), levando a transcrição da fusão de 2 genes: PML-RARa.

**Quadro Clínico:** Além do quadro clínico causado pela pancitopenia, aqui o paciente apresenta maior chance de sangramento e trombose devido à coagulação intravascular disseminada e fibrinólise acentuada que acontece pela degranulação dos blastos.

**Avaliação diagnóstica:** Hematoscopia, Mielograma, Imunofenotipagem, Citogenética. Contagem de blastos >20% no sangue periférico ou medula confirmam o diagnóstico.

**Tratamento:** Diferente das outras leucemias mielóides agudas, o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda é direcionado para a diferenciação do blasto em uma célula “saudável”. Isso é feito com a utilização do Acido All-Transretinóico: ATRA. Além disso pode ser usado na terapia o Trióxido de Arsênio e em casos de alto risco acrescenta-se um quimioterápico Antraciclínico (Idarrubicina, Daunorrubicina)

**Prognóstico:** Ao contrário das outras Leucemias Mielóides Agudas, o prognóstico da Leucemia Prómielocítica Aguda é bastante favorável, com taxas de cura superiores a 80%.



## Leucemia Mieloide Crônica

Doença caracterizada pela proliferação exagerada de células mielóides que se divide em 3 fases:

1 – Fase crônica: infiltração de células mielóides na medula óssea, baço, fígado e sangue periférico – geralmente quando ocorre a grande maioria dos diagnósticos.

2 – Fase Acelerada: progressão dos sintomas a despeito da terapia, basofilia no sangue periférico (>20%) e aumento do número de blastos na medula e/ou sangue periférico mas < 20%

3 – Fase Blástica: >20% de blastos no sangue periférico ou medula óssea.

**Manifestações Clínicas:** Geralmente a suspeita diagnóstica se dá por exames de rotina em que se detecta leucocitose pronunciada com desvio escalonado. Porém, em aproximadamente 50% dos casos a suspeita diagnóstica se dá em pacientes com esplenomegalia de monta. Os pacientes ainda podem apresentar sintomas decorrentes da leucocitose como: hiperviscosidade (cefaleia, torpor) e eventos trombóticos. Cerca de 5% dos pacientes realizam o diagnóstico na fase blástica, onde os sintomas são semelhantes aos da Leucemia Mielóide Aguda.

**Diagnóstico:** Detecção da translocação entre os cromossomos 9 e 22 [t(9;22)] – Cromossomo Philadelphia, que codifica a fusão de 2 genes: BCR-ABL

**Tratamento:** Inibidores de Tirosino-kinase: imatinib, dasatinib, nilotinib. Nas fases crônicas e acelerada. Fase blástica trata-se como leucemia aguda.





## Leucemia Linfocítica Aguda

Doença caracterizada pela proliferação de blastos linfoides. Mais comum na população pediátrica (75% dos casos).

**Quadro clínico:** Geralmente relacionado à falência medular: anemia, trombocitopenia, mas no caso da leucemia linfocítica aguda pode haver envolvimento nodal, hepático e esplênico, além dos pacientes apresentarem artralgia e dor óssea.

**Diagnóstico:** Detecção de >20% de blastos linfoides no sangue periférico ou na medula óssea. Os linfócitos mais comumente envolvidos na LLA são linfócitos B, mas há também leucemia linfocítica aguda de linfócitos T. Na avaliação diagnóstica deve ser coletado material para imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular.

**Prognóstico:** Na população pediátrica encontramos altas taxas de cura com protocolos poliquimioterápicos (superior a 80%), no entanto, na população adulta e idosa as curvas de sobrevida e taxas de cura são bem inferiores, pois estes pacientes apresentam marcadores genéticos de pior prognóstico (BCR-ABL, IKZF1 entre outros) e pior resposta aos protocolos poliquimioterápicos.

**Tratamento:** Protocolos de poliquimioterapia intensa de indução de remissão e manutenção. Casos de alto risco (falha de resposta inicial ao tratamento e mutações de alto risco) têm como indicação a consolidação do tratamento com transplante alogênico de medula óssea.



## Leucemia Linfocítica Crônica

Leucemia mais comum em adultos no ocidente. Doença caracterizada pelo acúmulo de linfócitos clonais (>5000/dL) CD5 e CD23 positivos, ou <5000/dL com acometimento nodal, esplênico, hepático ou extramedular.

**Quadro Clínico:** Geralmente o diagnóstico é feito por exames de rotina onde é detectado linfocitose com posterior confirmação por imunofenotipagem. Mas alguns pacientes podem apresentar linfadenopatia generalizada, esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. Além disso o quadro pode ser precedido ou acompanhado por Anemia Hemolítica Auto-imune ou Trombocitopenia Imune (PTI).

**Diagnóstico:** Diagnóstico é confirmado pela detecção dos linfócitos clonais por imunofenotipagem de sangue periférico ou em imunohistoquímica de biópsias nodais, esplênicas ou de órgãos acometidos. Os linfócitos da LLC possuem como característica a marcação CD5, além das marcações habituais de linfócitos B como: CD19, CD20 e CD23.

**Prognóstico:** Variável de acordo com o risco.

Estratificação de RAI

Rai 0 – Apenas linfocitose – Sobrevida superior a 15 anos

Rai I – Linfocitose + Linfadenopatia – Sobrevida ~ 9 anos

Rai II – Linfocitose + Esplenomegalia e/ou Hepatomegalia – Sobrevida ~ 5 anos

Rai III – Linfocitose + Anemia (Hb<11g/dL) – Sobrevida ~ 2 anos

Rai IV – Linfocitose + Plaquetopenia < 100.000/dL – Sobrevida ~ 2 anos



### Estratificação de Binet

Binet A - < 3 Áreas de Linfadenopatia

Binet B - > 3 Áreas de Linfadenopatia

Binet C – Anemia (<10g/dL) ± Trombocitopenia (<100.000/dL)

Além das estratificações de risco, atualmente existem marcadores de pior prognóstico como: Del(17p), mutação do gene TP53 e status mutacional da cadeia pesada da Imunoglobulina não mutada.

**Tratamento:** O tratamento da LLC nem sempre está indicado ao diagnóstico, sendo que muitos pacientes podem seguir até todo o curso de sua vida apenas em acompanhamento laboratorial sem necessidade de tratamento (watch and wait). Pacientes com RAI e Binet de risco intermediário (Rai II / Binet B) e avançado ( Rai > III e Binet C) são candidatos ao tratamento que pode ser com protocolos quimio-imunoterápicos (Anti CD20 como: Rituximab e Obinutuzumab + Quimioterapia como: Fludarabina, Ciclofosfamida, Clorambucil ou Bendamustina). Atualmente há novas drogas-alvo com eficácia significativa tais como: Ibrutinib e Venetoclax.



## Linfomas

Podem ser subdivididos em dois tipos: Linfomas de Hodgkin e Linfomas não-hodgkin.

- **Linfoma de Hodgkin**

Caracterizados pela presença da célula de Reed-Sternberg. Geralmente acometem linfonodos em um padrão de disseminação descendente, além do mediastino. Mais comum em pacientes jovens.

Possui quatro subtipos clássicos: Esclerose Nodular (mais comum), Celularidade Mista (associação com SIDA), Rico em linfócitos (melhor prognóstico) e Depleção Linfocitária (pior prognóstico). Apresenta ainda o subtipo predomínio linfocítico que também apresenta bom prognóstico.

O fator etiológico mais estudado e implicado à doença de Hodgkin é o EBV. É Presente em mais de 50% dos casos. O antecedente de mononucleose infecciosa confere um risco cerca de 3x maior para o desenvolvimento da doença.



**Quadro Clínico:** Geralmente linfadenopatia localizada, restrita a uma ou duas cadeias linfonodais. Massa mediastinal também é comum ao diagnóstico. Sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal) estão presentes em aproximadamente 40% dos pacientes.

**Diagnóstico:** O diagnóstico se dá pela Biópsia do linfonodo ou massa tumoral, onde se visualizam as células de Reed-Sternberg ou células mononucleadas do linfoma de Hodgkin envoltas por um infiltrado multicelular rico em linfócitos, histiócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos. O linfoma de Hodgkin clássico geralmente apresenta a marcação CD15 e CD30.

### **Prognóstico**

Em vigência das terapias atuais a taxa de cura do Linfoma de Hodgkin é superior a 85% dos casos. O estadiamento atualmente utilizado é o de Ann-Arbor.

Ann Arbor

I – Apenas um linfonodo

II – Em dois ou mais linfonodos no mesmo lado do diafragma

III – Em linfonodos em ambos os lados do diafragma e baço

IV – Acometimento extra-nodal (medula óssea, fígado, pulmão por exemplo)

**Tratamento:** Protocolos poliquimioterápicos, sendo os mais conhecidos: ABVD e BEACOPP



- **Linfoma Não-Hodgkin**

Caracterizados pela ausência da célula de Reed-Sternberg. Geralmente acometem pacientes mais velhos. São subdivididos em indolentes (folicular de células B – mais comum), agressivos (difuso de grandes células B – mais comum dentre todos) e altamente agressivos (Burkitt e linfoblástico pré-T).

**Quadro Clínico:** Linfadenopatia (localizada ou generalizada) com aproximadamente metade dos pacientes apresentando sintomas B (febre, sudorese e perda ponderal)

**Diagnóstico:** Se dá pela Biópsia de linfonodo ou massa tumoral, aqui a morfologia é variada, bem como a marcação de imuno-histoquímica.

**Prognóstico:** Bastante variado, depende do tipo de linfoma, sua agressividade e sua responsividade ao tratamento. Sendo que os indolentes normalmente apresentam baixas taxas de cura mas com longas sobrevidas, os agressivos índices mais altos de cura e os muito agressivos com as mais altas taxas de cura – paradoxo do linfoma e tratamento: quanto mais agressivo maior a chance de atingir a cura com tratamento.

**Tratamento:** Também variado, dependendo do tipo, agressividade e finalidade do tratamento. Podendo ser só observado, feito radioterapia, imunoterapia, quimio-imunoterapia e em alguns casos até quimioterapias intensas com consolidação com transplante autólogo de medula óssea.



## Amiloidose

Doença caracterizada pelo depósito de proteína amiloide no organismo. Pode ser dividida em primária ou secundária além de classificada de acordo com o subtipo proteico. Mais comum é o subtipo AL.

**Quadro Clínico:** Fadiga, perda de peso, proteinúria em faixa nefrótica associada ou não à IRA, falência cardíaca ou miocardiopatia restritiva, hepatomegalia e neuropatia periférica.

**Diagnóstico:** Detecção do depósito de proteína amiloide em algum tecido. Geralmente biópsia de órgãos acometidos ou da gordura periumbilical. Coloração verde-maçã do tecido ao usar o corante Vermelho do Congo

**Prognóstico:** Variável, dependendo do subtipo de proteína amiloide envolvida, na amiloidose AL o curso tende a ser favorável com o tratamento.

**Tratamento:** Também varia com o subtipo de proteína envolvida. No caso da AL o tratamento com quimioterapia está indicado e nos casos com indicação pode ser utilizado o transplante autólogo de medula óssea.



## Síndrome de Lise Tumoral

Caracterizada pela lise maciça de células neoplásicas, liberando no plasma conteúdo celular acarretando hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia tendo como complicação mais temida a insuficiência renal aguda. Geralmente ocorre durante a quimioterapia de tumores de alto grau como linfomas (Burkitt) e leucemias agudas hiperleucocitárias.

Pode ocorrer também após uso de corticoides, anticorpos monoclonais, radioterapia ou até mesmo espontaneamente.

**Prevenção:** Devem ser iniciadas pelo menos 48h antes do início da QT e mantidas durante todo o curso de administração. Consiste em hidratação venosa rigorosa (3litros/m<sup>2</sup>), alcalinização urinária (controverso) e uso de drogas como alopurinol ou rasburicase.

**Tratamento:** Inclui as medidas citadas anteriormente além de suporte dialítico quando necessário.

Causas de síndrome de veia cava superior

- CA de pulmão
- Linfomas de mediastino (LH e LNH)
- Timoma, mesotelioma e CA de mama com acometimento ganglionar
- Mediastinite fibrosante, geralmente secundária à histoplasnose
- Fibrose pós-radioterapia

