

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B CD20 NEGATIVO

Autores: Moreira, LG¹; Botelho, LFB²

1: Estudante de graduação em Medicina da Universidade Federal da Paraíba

2: Professor de Hematologia da Universidade Federal da Paraíba

RESUMO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum do grupo dos linfomas não-Hodgkins. No entanto, os LDGCB com o marcador CD20 negativo se constitui numa entidade extremamente rara. Tal subtipo de linfoma apresenta pior prognóstico, menores taxas de resposta ao tratamento e de sobrevida livre de doença, quando comparado ao grupo CD20 positivo, com o mesmo tratamento. Assim, trazemos o relato de caso de um paciente com LDGCB CD20 negativo, visto a sua raridade.

Palavras Chave: Linfoma não Hodgkin, relato de caso, CD20 negativo.

ABSTRACT

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of the group of Non- Hodgkin's lymphomas. However, the DLBCL with negative CD20 marker constitutes an extremely rare entity. This subtype of lymphoma has worse prognosis, minor response rates to treatment and disease-free survival when compared to CD20 positive group with the same treatment. Thereby, we bring the patient case report with DLBCL negative CD20, considering its rarity.

Keywords: Non- Hodgkin's lymphomas, case report, CD20 negative

1. INTRODUÇÃO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) constitui cerca de 30-40% dos linfomas não-Hodgkin nos adultos dos países ocidentais². É uma entidade clínico patológica heterogênea considerada como agressiva porque a sobrevida é curta na ausência de tratamento adequado⁴. A partir de 1993, o tratamento destes pacientes passou a ser direcionado pelo Índice Internacional de Prognóstico (IPI) validado em vários estudos; onde a presença de sintomas B, a idade, o estado funcional do paciente, o estágio clínico, o volume tumoral, o nível de desidrogenase láctica (DHL) e o número de sítios extranodais influenciam o prognóstico³.

Linfoma Difuso de Grandes Células B CD20 negativo é um raro e heterogêneo grupo de desordens linfoproliferativas. Dada a falta de expressão de CD20, morfologia celular atípica e comportamento clínico agressivo caracterizado por resistência à quimioterapia e às taxas de sobrevivência inferiores, LDGCB CD20 negativo representa um desafio do ponto de vista de diagnóstico e terapêutico¹.

O presente estudo visa relatar o caso clínico de um paciente com Linfoma Difuso de Grandes Células B CD20 negativo. Foi realizado através de uma coleta de dados retrospectiva, com dados do prontuário. Tendo o paciente assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Optou-se por tal estudo, devido a raridade do caso. O TCLE do presente estudo está de acordo com a Resolução de 196/96, respeito à autonomia do paciente ou responsável legal, garantia do anonimato e da privacidade do paciente e de seus familiares quanto aos dados confidenciais, e não acarreta desconfortos ou riscos de qualquer natureza aos envolvidos; ao contrário, traz grande benefício à sociedade como um todo quando contribuindo para o aprendizado e conhecimento médico.

2. RELATO DE CASO

JM, 66 anos, masculino. Abriu caso com dor abdominal difusa. Após investigação inicial, realizou um TC de Abdome que demonstrou uma linfonodomegalia retroperitoneal de 5,5cm; sendo, então, referenciado ao serviço

de hematologia. O paciente apresenta como comorbidades o etilismo e a hipertensão arterial, sem história de tabagismo.

Aventada a hipótese de linfoma, foi realizada uma biópsia com imunohistoquímica da lesão, cujo perfil demonstrou: Ki-67: positivo 85%, CD79a: positivo, Pax-5: positivo, CD10: positivo. CD20: negativo, CD3: negativo, EBV: negativo, ciclina D1: negativo e CD30: negativo. Fechando assim, o diagnóstico de LDGCB CD20 negativo.

Foram solicitadas também as sorologias do paciente, sendo encontrado os seguintes resultados: HIV: negativo, HCV: negativo, HBV: positivo para Anti-HbsAg devido a vacina prévia.

Após exames de estadiamento o paciente foi classificado como estágio IIIA e com um IPI tido como intermediário baixo (idade > 60 anos e estágio clínico de Ann Harbor III).

O paciente foi então tratado com 6 ciclos de CHOP, tendo feito o último ciclo em junho de 2014. Realizou reavaliação pós tratamento com PET-TC sendo observada remissão completa da doença. O paciente segue em remissão completa desde junho/2014, há exatos 2 anos.

3. DISCUSSÃO

A avaliação de pacientes com linfoma não Hodgkin inclui hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, análises bioquímicas refletindo a função dos principais órgãos, tomografia de tórax, abdome e pelve, biópsia de medula óssea, dosagem de DHL e β_2 -microglobulina, bem como a eletroforese das proteínas séricas⁶.

A determinação do estadiamento anatômico é realizado utilizando o sistema de estadiamento Ann Arbor onde o estágio III, do nosso paciente, é aquele em que há comprometimento de regiões de linfonodos ou estruturas linfoides em ambos os lados do diafragma.

O mais valioso sistema de estratificação prognóstica dos pacientes com LNH é o Índice Prognóstico Internacional (IPI). Foram definidos cinco fatores prognósticos independentes, que eram idade superior a 60 anos, LDH elevado,

performance status (PS) de 2 a 4, estágio III ou IV pelo sistema de Ann Arbor e envolvimento de mais de um sítio extranodal⁶. Com cada uma destas variáveis somando um ponto em um escore de 0 a 5, os pacientes foram estratificados em quatro grupos, com taxa de resposta e sobrevida global distintos: baixo risco, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco. O nosso paciente possuía níveis de DHL dentro da normalidade e pontuou apenas nos critérios idade > 60 anos e estágio III de Ann Harbor.

O linfoma difuso de grandes células B pode manifestar-se como doença primariamente de linfonodos ou em locais extra nodais. Em mais de 50% dos pacientes, verifica-se algum local de comprometimento extranodal por ocasião do diagnóstico, sendo os locais mais comuns representados pelo trato gastrointestinal e pela medula óssea⁶.

O tratamento inicial dos pacientes com LDGCB deve consistir em um esquema de poliquimioterapia, sendo o esquema mais popular o CHOP + rituximab. No entanto, o rituximab é um anticorpo antimonoclonal anti-CD20. Como o nosso paciente é CD20 negativo, não se beneficiaria desse esquema, fazendo o uso apenas do esquema tradicional com CHOP.

No que diz respeito ao nosso caso em questão, temos que o LDGCB CD20-negativo é muito raro. A grande maioria dos casos reportados ocorrem principalmente em alguns subtipos variantes. Estudos mais antigos sugerem que o CD20 desempenha um papel importante no controle da ativação de células B normais e de sua progressão através do ciclo celular. No entanto, o mecanismo exato pelo qual as funções de CD20 atuam nas células B e o seu papel no LDGCB permanece obscura.

Patologicamente, os resultados mostraram que CD20-negativo é mais estruturalmente associado com os parâmetros patológicos agressivos do que o CD20 positivo, com um índice de proliferação maior e uma maior proporção do tipo não-GCB (subtipo molecular – não centro germinativo).

Li Yj et al⁵ comparou grupos, demonstrando que os CD20 positivos tratados apenas com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) obtiveram taxas de Remissão Completa (RC) > 60-82%. No entanto, o estudo

dele mostrou que menos da metade (42,9%) dos LDGCB CD20 negativos alcançaram uma RC com CHOP. Além disso, a taxa de sobrevida global em 3 anos para a CD20-negativo LDGCB era de apenas 35%, o qual foi muito menos do que LDGCB CD20-positivo (74,1%), e até mesmo a taxa de sobrevida global em 5 anos de LDGCB convencional (52 %) antes da era rituximab.

Uma explicação possível para tal ocorrência é o fato de que os LDGCB CD20 negativos apresentam uma proporção elevada de tipos não-GCB, um índice de proliferação elevado, e o envolvimento extranodal frequente; porque estes fatores estão associados com a agressividade biológica em LDGCB convencional.

É sabido que a imunohistoquímica determina a expressão de CD20 como negativa, fraca ou normal nos LDGCB. Suzuki Y et al⁷ analisou 105 pacientes que receberam o tratamento com rituximab + CHOP mostrando resultados significativamente inferiores em pacientes com CD20 negativo, assim como, indicando que o nível de CD20 no início é um preditor independente do prognóstico de pacientes com LDGCB.

CONCLUSÃO

Portanto, é vista a importância desse tipo de linfoma, visto que, embora raro, possui um prognóstico pior. Os estudos sobre tal doença ainda são limitados e, diferente dos CD20 positivos, não possuem uma terapia alvo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTILLO, JJ et al. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. **Expert Rev. Hematol.** Boston 2015 Jun;8(3):343-54.

GUILHERME RS, Caputto LZ, Fonseca AL, Pereira J, Fonseca FL. Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). *Arq Bras Ciênc Saúde.* 2008;33(3):186-94.

HALLACK NETO, Abrahão E. et al. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 27, n. 1, p. 27-30. Mar. 2005.

HALLACK NETO, Abrahão E. et al. Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v.28, n. 4, p. 296-300. Dec. 2006.

LI, YJ et al. CD20-negative de novo diffuse large B-cell lymphoma in HIV-negative patients: a matched case-control analysis in a single institution. **J Transl Med.** 2012 May 3;10:84.

LONGO, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison.** 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.

SUSUKI, Y et al. Association of CD20 levels with clinicopathological parameters and its prognostic significance for patients with DLBCL. **Ann Hematol.** 2012 Jul;91(7):997-1005