

LINFOMA NÃO-HODGKIN DE CÉLULAS DO MANTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luana Miranda Sestak ¹
Flavio A. P. Naoum ^{1 2}
Paulo Cesar Naoum ^{1 2}

RESUMO: O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão literária do linfoma não-hodgkin de células do Manto, apresentar sua etiologia, sinais clínicos, métodos de diagnóstico e tratamento. O linfoma de células do Manto (LCM) é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras sendo raro e bastante agressivo. Os linfomas são doenças de caráter linfoproliferativas malignas, ou seja, é uma neoplasia a partir das células do sistema linfático. Os sinais clínicos correspondem a um aumento dos gânglios linfáticos, cansaço, febre, sudorese noturna e perda de peso, dentre outros. O diagnóstico definitivo do linfoma de células do Manto é realizado através da biópsia do linfonodo. O tratamento é baseado em quimioterapia, medicamentos, imunoterapia e radioterapia, entretanto a doença é incurável e os pacientes possui um prognóstico ruim com sobrevida a longo prazo baixo.

PALAVRAS-CHAVE: câncer; oncologia; linfa.

ABSTRACT: The objective of this article is to carry out a literature review of non-Hodgkin's lymphoma of mantle cells, to present its etiology, clinical signs, methods of diagnosis and treatment. Mantle cell lymphoma (MCL) is a non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of mature B cells, being rare and quite aggressive. Lymphomas are malignant lymphoproliferative diseases, that is, it is a neoplasm from the cells of the lymphatic system. Clinical signs correspond to enlarged lymph nodes, tiredness, fever, night sweats and weight loss. Definitive diagnosis of mantle cell lymphoma is made by lymph node biopsy. Treatment is based on chemotherapy, drugs, immunotherapy and radiotherapy, however the disease is incurable and patients have a poor prognosis with low long-term survival.

KEYWORDS: cancer; oncology; lymph.

INTRODUÇÃO

A neoplasia ou câncer é uma proliferação descontrolada das células nos tecidos, devido a alterações genéticas que causam a ativação ou inativação de alguns genes responsáveis pela diferenciação e a proliferação celular. As neoplasias podem surgir devido aspectos ambientais, hereditários, exposição recorrente a radiações, estilo de vida sedentário, tabagismo e má hábitos alimentares (INCA, 2011).

1 Curso de Pós-Graduação Lato-Sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial, pela Academia de Ciência e Tecnologia. E-mail: luanasestak@hotmail.com

2 Sócio- Proprietário do Instituto Naoum de Hematologia. E-mail: a.c.t@terra.com.br

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são neoplasias malignas que se desenvolvem no tecido linfoide, acometendo diversos órgãos e tecidos, ou seja, são um grupo heterogêneo de neoplasias do sistema linfático. A heterogeneidade e a diversibilidade de manifestações tornam o diagnóstico desta doença difícil e conseqüentemente leva a um atraso do tratamento terapêutico. Dentre os tipos de linfomas há o linfoma de células do Manto, sendo um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras bastante raro e agressivo possuindo taxas de sobrevida a longo prazo muito baixas (ARAÚJO et al., 2008; PINHEIRO, 2016).

O linfoma de células do Manto representa cerca de 3 a 10% dos linfomas não-Hodgkin. O tratamento consiste principalmente na combinação de quimioterapia, imunoterapia e radioterapia (STOCCO et al., 2020). Os indivíduos mais acometidos pela doença são predominantemente do sexo masculino, em torno de 60 anos de idade, no geral apresentam sinais clínicos como febre acima de 38°, sudorese noturna, perda de peso, linfadenomegalia generalizada além de múltiplos pólipos linfomatosos no trato intestinal. (PINHEIRO et al., 2016).

Neste sentido, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão literária do linfoma não-hodgkin de células do Manto, apresentar sua etiologia, sinais clínicos, métodos de diagnóstico e tratamento.

MATERIAL E MÉTODO

A metodologia para construção deste artigo de revisão literária baseiou-se em uma pesquisa bibliográfica, de caráter explicativa e exploratória. Para o referencial teórico com foco em linfoma não-hodgkin de células do Manto foram realizadas buscas de artigos de revistas científicas e livros em diversos sites de acervos eletrônicos como o Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e livros eletrônicos. Para a busca foram utilizados os descritores em português e inglês como: “linfoma de célula do manto”, “mantle-cell lymphoma”, “linfoma, neoplasia, tratamento”, “linfoma e sistema linfático” e “linfoma de célula do manto e câncer”. Foram selecionadas as publicações com disponibilidade do artigo e livros em formato eletrônico com ligação direta com a temática.

Segundo Gil (2010) uma pesquisa bibliográfica tem como objetivo coletar dados de diversos autores, sendo desenvolvida através de elementos e materiais já elaborados por outros pesquisadores, constituída especialmente de artigos científicos e livros. Este modelo de pesquisa demanda do pesquisador uma grande quantidade de informações sobre o que se busca pesquisar e assim descrever os fatos e fenômenos de um determinado tema.

REFERENCIAL TEÓRICO

Sistema linfático.

O sistema linfático é responsável pela coleta e o redirecionamento para o sistema circulatório da linfa, onde há presença de glóbulos brancos chamadas linfócitos. É uma rede de vasos e gânglios que fazem parte do sistema circulatório assim como do sistema imunológico (OZOLINS et al., 2018).

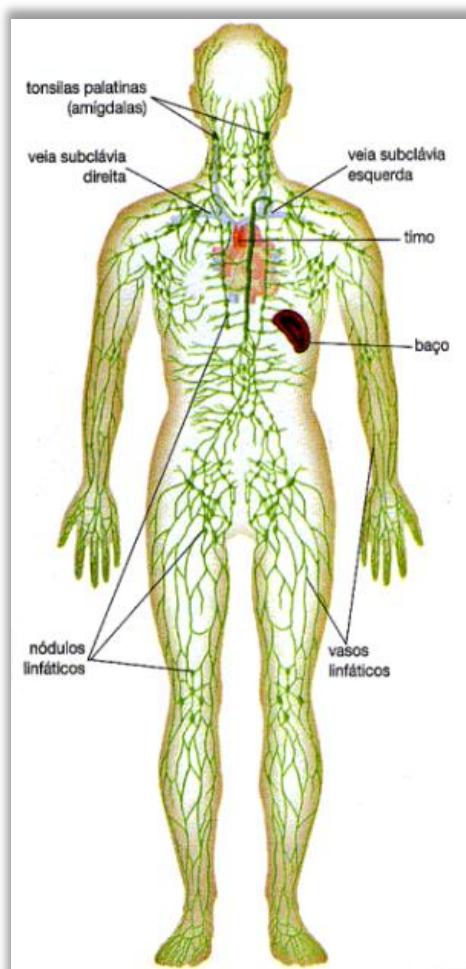


Figura 1. Sistema linfático. Fonte: Cruz (2000).

Este sistema possui os gânglios linfáticos, linfonodos ou nódulos linfáticos, além de órgãos como o baço, timo e amígdalas, estruturas envolvidas no processo de produção de linfócitos. Embriologicamente, o sistema linfático possui origem no mesoderma, um folheto germinativo intermediário entre a ectoderma e a endoderma, onde se derivam um grande número de tecidos dentre eles: o conjuntivo, muscular e vascular. A sua grande rede de vasos

funciona em conjunto com o sistema circulatório, possuindo como função principal a remoção dos líquidos presentes nos espaços intersticiais, e sua reciclagem é realizada por meio da retirada de proteínas e ácidos graxos, que por fim são enviados para a corrente sanguínea (MARQUES; SILVA, 2020). A figura 2 apresenta a relação entre os capilares linfáticos, capilares sanguíneos e células teciduais.

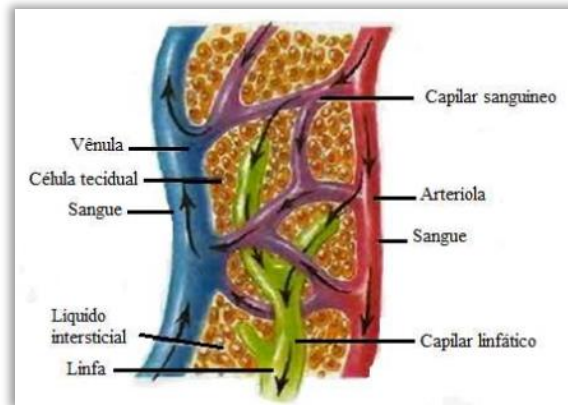


Figura 2. Capilares linfáticos, sanguíneos e células teciduais. Fonte: Marques e Silva (2020).

O líquido intersticial ao adentrar nos vasos capilares linfáticos passa a ser chamado de linfa. A linfa corresponde a um líquido viscoso e transparente possuindo uma constituição muito similar ao plasma sanguíneo, diferindo somente com relação a concentração de proteínas, sendo esta mais baixa. Há uma grande concentração de leucócitos, especialmente linfócitos, haja visto que o sistema linfático participa ativamente na resposta imunológica do organismo (ITKIN; ROCKSON; BURKHOF, 2021). O fluxo da linfa é lento, pois o sistema linfático não possui bombeamento próprio, logo a sua locomoção é dependente de aspectos como a pulsação de artérias, respiração, peristaltismo visceral e contração muscular próximo aos capilares linfáticos (OZOLINS et al., 2018).

Linfoma Não-Hodgkin de Células do Manto

Os Linfomas são doenças neoplásicas de células linfóides presentes no sistema linfático (STOCCO et al., 2020). São neoplasia divididas morfológicamente em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (ARAÚJO et al., 2008; INCA, 2011; PINHEIRO et al., 2016).

De acordo com Oliveira et al. (2020), o linfoma de Hodgkin, é caracterizado como uma neoplasia hematológica tendo sua origem linfoide, onde aspectos histopatológicos são marcados pela presença de proliferação de células neoplásicas de diversa morfologia, chamadas de células de Reed-Sternberg, inseridas em um substrato celular inflamatório. Os Linfomas

Não-Hodgkin são um grupo heterogêneo de doenças malignas que geram mutações somáticas em células linfoides progenitoras, tais células maligna carregam um fenótipo de célula B, T ou NK, dentre os Linfoma Não-Hodgkin há o Linfoma de Células do Manto (PINHEIRO et al., 2016).

O Linfoma de Células do Manto (LMC) é uma neoplasia linfoproliferativa de células B maduras bastante agressivo (BORGES; PINHEIRO; MOREIRA, 2015). Dentre os sintomas apresentandos pela indivíduo com a doença há a sintomatologia B (febre, suor noturna e perda ponderal), esplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, infiltração da medula óssea, assim como polípos linfomatosos múltiplos denro do trato, infiltração ocular, infiltração do tegumento cutâneo e do sistema nervoso central (SNC) (PINHEIRO et al., 2016; RÉ et al., 2021).

O LCM é proveniente das células centro foliculares pré-germinativas que estão nos folículos linfóides primários ou na porção do manto de folículos linfóides secundários. Esta células, geralmente, possuem núcleos angulares em secções histológicas, podendo estar presentes no sangue (HOFFBRAND; MOSS, 2018). A figura 2 a seguir apresenta os aspectos característicos dos linfócitos com núcleos angulares característicos do LCM.

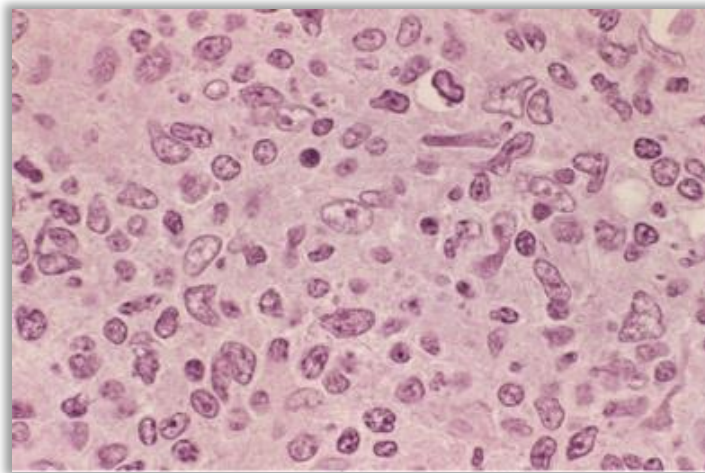


Figura 2. Linfoma de células de Manto. Fonte: Hoffbrand e Moss (2018).

O LCM está relacionado principalmente a uma mutação citogenética clássica e adquirida, onde há a translocação recíproca entre partes do cromossomo 11 e 14. Esta translocação é responsável pela justaposição do gene da ciclina D1 ao gene de cadeira pesada da imunoglobulina (IGH), levando a uma superexpressão da ciclina D1, tal proteína é fundamental para definir o diagnóstico de linfoma de células do manto, visto que esta doença pode apresentar características morfológicas de outras neoplasias linfóides, e a ciclina D1 é presente em quase todos os casos de LCM (RÉ et al., 2021). A ciclina D1 é uma proteína reguladora do ciclo celular, e a sua superexpressão acarreta um efeito supressor do ciclo celular,

causando crescimento celular desregulado e mutação maligna, levando ao desenvolvimento do linfoma (SIQUEIRA; BERG, 2023).

Para a diagnóstico o exame de imunofenotipagem é fundamental, pois o linfoma de células do Manto possui marcas imunofenotípicas caracterizadas por células que expressam marcadores de células B comuns, como BCL2, CD5, CD19, C43, FMC7, SOX11, CD22 e ciclina D1 positivas e expressão negativa de BCL6, CD23, CD200, LEF1, o exame de hibridização “*in situ*” fluorescente (FISH), assim como o cariótipo podem ser empregados no diagnóstico demonstrando a presença da translocação (11;14) (q13; q32) (CAMPOS; ANDRADE, 2009; HOFFBRAND; MOSS, 2018; SIQUEIRA; BERG, 2023).

Outros exames são fundamentais para identificação da doença e avaliação dos pacientes como a anamnese, exame físico, perfil sérico de imunoglobulina aumentada, painel metabólico, hemograma completo com diferencial onde pode apresentar pancitopenia ou leucemia com extensa leucocitose, aumento do lactato desidrogenase (DHL), leucometria, beta-2 microglobulina, além de sorologia de hepatites e HIV, mielograma, biópsia da medula óssea e de outros tecidos envolvidos, assim como a imuno-histoquímica onde deve apresentar a superexpressão de ciclina D1 e SOX11, com classificação obrigatória da porcentagem de Ki-67 e exames de imagens como tomografia para verificar o estadiamento do LCM (RÉ et al., 2021; SIQUEIRA; BERG, 2023).

Tratamento do Linfoma Não-Hodgkin de Células do Manto

O tratamento para pacientes diagnosticados com LCM é escolhido conforme fatores como idade, comorbidades, grau de fragilidade e preferências paciente (SIQUEIRA; BERG, 2023). Dentre os tratamentos empregados no LCM a quimioterapia com R-CHOP é um dos mais utilizados sendo a associação de Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona, podendo incluir bendamustina, bortezomibe e lenalidomida. No geral, o R-CHOP é administrado em ciclos possuindo intervalos de 21 dias (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

O rituximabe corresponde a um anticorpo monoclonal modificado geneticamente que tem como função o reconhecimento do antígeno CD20 em células de linfócitos B. A rituximabe liga-se ao antígeno CD 20 causando a sua apoptose através da ativação de mecanismos imunológicos que causam à eliminação das células tumorais (FUSTE et al., 2010). A ciclofosfamida é um fármaco alquilante imunossupressivo utilizado na terapia de uma vasta gama doenças neoplásicas malignas e benignas. A doxorrubicina corresponde a uma antraciclina isolada, sendo um dos agentes antineoplásicos citotóxicos mais utilizados na medicina. A vincristina é uma droga antineoplásicas contra uma diversidade grande de tumores,

incluindo leucemia e linfomas malignos como o LCM. A prednisona é utilizada na quimioterapia nos linfomas em decorrência a seus efeitos antilinfocíticos (MOTA, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Outro tratamento empregado é a droga acalabrutinibe, sendo indicada para pacientes com linfoma de células do manto (LCM) que já receberam pelo menos uma terapia anteriormente. A sua atuação consiste na inibição da atividade da enzima tirosina quinase de Bruton (BTK). A BTK é responsável pela multiplicação, sobrevivência e disseminação das células, colaborando no crescimento e desenvolvimento de alguns cânceres. Logo, ao inibir tal enzima pode auxiliar na redução do crescimento e da proliferação de células cancerígenas, podendo levar a morte dessas células (GARCIA et al., 2021; MENDONÇA et al., 2023).

O tratamento a base de Transplante de células tronco autólogas e alogênicas tem sido promissor (HOFFBRAND; MOSS, 2018). No transplante autólogo, as células-tronco utilizadas advêm do próprio paciente, sendo retiradas e conservadas, antes que seja realizado o tratamento de quimioterapia e/ou radiação como terapia mieloablativa, e após isso são injetadas novamente no paciente. No transplante alogênico são retiradas células tronco da medula óssea de um doador com compatibilidade sanguínea e injetadas no paciente que está sendo tratado. As células-tronco retiradas previamente são saudáveis e normais, sendo coletadas antes do tratamento quimioterápico e/ou radioativo para permitir a recuperação das células sanguíneas (VISACRE et al. 2011).

De acordo com Baldissera et al. (2010), um estudo realizado pela MD Anderson Cancer Center apontou que pacientes em 1ª remissão tratados com protocolos de rituximabe, Transplante de células tronco autólogas na primeira linha e Transplante de células tronco alogênico não mieloablativo não experimentaram recidiva da doença. Logo, os resultados demonstram que a sobrevida livre da doença é prolongada com o tratamento de Transplante de células tronco autólogas com rituximabe, apontando uma possibilidade de completa eliminação da LCM, podendo ser uma modalidade potencialmente curativa deste tipo de linfoma.

Outras terapias quimioterápicas também são empregadas como a Hyper-CVAD, R-DHAP (Rituxmab, Dexametasona, Cisplatina, Citarabina) e o protocolo nórdico (RmaxiCHOP, Citarabina, Ciclofosfamida, Mesna, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona) (ABRALE, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O linfoma de células do manto é um raro tipo de de linfoma não-Hodgkin de células B. É uma neoplasia que atinge as células chamadas de linfócitos. O sexo masculino, com idade acima de 60 anos é predominante no desenvolvimento da doença, sendo que a expressão da ciclina D1 está presente na maioria dos casos. A proteína ciclina D1 é responsável pela ligação com o complexo CDK, levando à progressão do tumor.

Dentre os sintomas há febre, sudorese noturna, perda de peso, linfadenomegalia generalizada, podendo apresentar múltiplos pólipos linfomatosos no trato intestinal. O tratamento é a base de quimioterapia, radioterapia e transplante de células troncos autólogas e/ou alogênicas. Entretanto, a doença ainda é incurável.

REFERÊNCIAS

- ABRALE. **Tratamento: Linfoma do Manto**. 2023. Disponível em:< <https://www.abrale.org.br/doencas/linfomas/lnh/subtipos/linfoma-do-manto/tratamento/#1583783195747-161a5817-0c27fb35-83e57a21-7aca>>. Acesso em: 02 jul. 2023.
- ARAÚJO, L. H. de L.; VICTORINO, A. P. O. de S.; MELO, A. C. De; ASSAD, D. X.; LIMA, D. S.; ALENCAR, D. R. De; MOREIRA, M. M. L.; METZGER FILHO, O.; COELHO, R. de F de S.; ASMAR, S. B; PEREIRA, B. dos S. V.; SCHELIGA, A. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 2, p.175-183, 2008.
- BALDISSERA, R.; BIGNI, R.; NETO, A. E. H.; DIAS, D. F.; SOUZA, R. A.; CHIATTONE, C. S.; SOUZA, C. A. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. **Revista brasileira de hematologia**, v. 32, n. 1, p.106-114, 2010.
- BORGES, E. P.; PINHEIRO, M. J.; MOREIRA, D. Um caso clínico de linfoma de células do manto. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 31, p.207-270, 2015.
- CAMPOS, L. C. C.; ANDRADE, D. A. P. Linfoma não-Hodgkin de células do manto: relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 19, n. 2, p.177-179, 2009.
- CRUZ, Daniel. **O Corpo Humano**. 1. ed. São Paulo: Ática, 2000.
- FUSTE, P.; PEREIRA, C.; REIS, A.; SERRANO, V.; ARANHA, L.; COSTA, A. **Avaliação do efeito da associação do Rituximab ao protocolo de quimioterapia Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisolona (CHOP) no tratamento de linfomas Não-Hodgkin**. Instituto Politécnico de Lisboa, VII Congresso Nacional, 2010. Disponível em:< <https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/1948/1/Avaliação%20do%20efeito%20da%20associação%20do%20Rituximab%20ao%20protocolo%20de%20quimioterapia%20Ciclofosfamida.pdf>>. Acesso em: 28 jun. 2023.
- GARCIA, L. Y. C.; RIBEIRO, G. N.; TAVARE, R. S.; VIANA, K. P.; SILVA, G. T.; MARINATO, A. F.; PINTO-NETO, J. V. Impacto financeiro de acalabrutinibe comparado com ibrutinibe no tratamento de linfoma de células do manto (lcm) recidivado ou refratário (rr) na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n. 1., p.43-46, 2021.
- GIL, A. C. **Métodos e técnica de pesquisa social**. 2 ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em hematologia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
- INCA. **ABC do Câncer – Abordagens básicas para o controle do câncer**. 6. ed. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.128 p

ITKIN, M.; ROCKSON, S. G.; BURKHOFF, D. Fisiopatologia do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca. **Journal of the american college of cardiology**, v. 78, n. 3, p.42-54, 2021.

MARQUES, T. M. L. da S.; SILVA, A. G. Anatomia e fisiologia do sistema linfático: processo de formação de edema e técnica de drenagem linfática. **Scire Salutis**, v.10 - n.1, p.1-9, 2020.

MENDONÇA, R. C.; CAMARGO RIBEIRO, B.; DOURADO FRANCO, G.; ABOUD, H.; SALES DOS SANTOS, I.; GUEDES PINTO, J. P.; DE OLIVEIRA LIMA, J.; MONROE MOTA, M.; DO PRADO, V.; AZARA DE OLIVEIRA, E. Acalabrutinibe no tratamento de leucemia linfocítica crônica. **Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 6, p.1-9, 2023.

MOTA, S. M. B. **Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B : características clínicas, tratamento e prognóstico com os esquemas quimioterápicos CHOP e CHOP-Bleo**. 2006. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2006.

OLIVEIRA, L. S.; CRUZ, J. A. L.; ROCKENBACH, M.; DOBRACHINSKI, L. Aspectos clínicos e histopatológicos dos linfomas Hodking e não Hodking: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.2, p.15808-15815, 2021.

OZOLINS, B. C.; MENDES, A. F.; PINTO, L. P.; ASSIS, I. B. Drenagem Linfática Clássica: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, p.319-323, 2018.

PINHEIRO, M. de S.; SARAIVA, A. C.; ROCHA, M. A. C.; PONTES, C. S.; SANTOS, I. I. P. P.; CARVALHO, N. M. Linfoma Não-Hodgkin de células do Manto, biópsia de tonsila: Relato de Caso Clínico. **Revista de Ciências da Saúde da Amazônia**, v.1, n. 2, p.16-28, 2016.

RÉ, M. R.; VALENTIM, F. O.; MARQUES, M. E. A.; MARQUES, S. A. Linfoma de células do Manto variante blastoide: infiltração cutânea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 4, p. 442-446, 2021.

SIQUEIRA, V. de S.; BERG, A. V. S. V. D. Epidemiologia do linfoma do Manto em um hospital de referência na Amazônia. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, p.1-13, 2023.

STOCCO, D. C.; BRITO, S. S. C.; OLIVEIRA, M. L.; MAÇÃO, V. D. V.; BERGAMINI, B. V. S. A.; CORREIA, M. D. C.; MIRANDA, M. A.; ANDRADE, A. G. T.; SANTOS, A. C. F. Linfoma de células do Manto no paciente muito idoso: relato de caso. **Hematology. Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, n. 2, p.93-95, 2022.

VISACRE, P. H. M.; SAEZ, C. R. das N.; OLIVEIRA, A. V. O transplante autólogo como forma de tratamento da leucemia. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 2, p.289-298, 2011.