



TRANSFORMAÇÃO LLC-B EM SÍNDROME DE RICHTER: RELATO DE CASO

LETICIA OLIVEIRA SILVA

RESUMO

A transformação da leucemia linfóide crônica do tipo B em Síndrome de Richter é relatada a partir de um estudo de caso com um paciente masculino de 62 anos com histórico de câncer de próstata prévio em remissão. No momento do diagnóstico do linfoma de Hodgkin, o indivíduo estava em acompanhamento com hematologista há 2 anos devido à LLC que mantinha-se sob controle. Nesse relato, tem-se descrito toda a trajetória do paciente, exames realizados, sinais e sintomas, intervenções e desfecho com detalhes. Questiona-se a possibilidade do desenvolvimento da LLC-B a partir de sessões de radioterapia realizadas anteriormente pelo enfermo, porém sem comprovações científicas que corroborem esse questionamento. É deflagrada a carência de novos estudos sobre essa transformação que é rara e acomete uma pequena parcela da população sem a identificação de um padrão a ser considerado. Destaca-se ainda o quão demorado foi o diagnóstico da síndrome do paciente em questão, que foi submetido a diversos exames e a duas hospitalizações até obter uma resposta definitiva, causando angústia ao enfermo e aos familiares. O objetivo principal desse relato é o de divulgar esse evento raro na literatura no meio médico e acadêmico ampliando as possibilidades de diagnósticos diferenciais que devem ser considerados diante de um quadro clínico sem características patognomônicas que o definem e que, infelizmente, possui um prognóstico reservado e com baixa expectativa de sobrevida. Assim, conclui-se que apesar de todos os dados analíticos abordados, os apontamentos, as especulações sobre a gênese da doença e a importância de novos estudos sobre o assunto e sua divulgação, o foco principal a ser trabalhado na comunidade médica é o bem-estar do paciente candidato a cuidados paliativos.

Palavras-chave: Oncologia; Hematologia; Neoplasias.

1 INTRODUÇÃO

Síndrome de Richter é a transformação da leucemia linfóide crônica para linfoma de Hodgkin (Condoluci e Rossi, 2021). Sua incidência em pacientes com LLC pode ultrapassar 10% dos casos. A etiopatogênese ainda é pouco conhecida, porém, acredita-se que possa haver relação com a evolução clonal com o vírus Epstein-Barr, bem como mutações nos genes p53, p21, C-MYC e redução do comprimento do telômero (Hoff PMG, 2013).

Suspeita-se da transformação LLC-B quando o paciente apresenta os chamados sintomas B, composto por uma tríade: febre, suores noturnos e perda de peso não intencional associado a uma piora clínica e rápido crescimento de linfonodos. Além disso, é possível haver massas tumorais em retroperitônio, bem como hepatomegalia e esplenomegalia (Hoff PMG, 2013).

No que tange ao diagnóstico, exames de imagem podem ser solicitados como PET/CT, laboratorialmente, pode ser solicitado DHL que se apresentará aumentado e, por fim a biópsia (Hoff PMG, 2013). Diante disso, tem-se que a presença de células de Reed-Sternberg com fenótipo CD-30 e CD-15 positivos e CD-20 negativo em fundo polimorfo de pequenas células T, histiócitos epitelioides, eosinófilos e células plasmáticas definem a variante Linfoma de Hodgkin da Síndrome de Richter (Hoffbrand e Moss, 2018).

O tratamento dessa condição é similar ao tratamento de um linfoma de alto grau, usa-se quimioterapia cíclica de 6 a 8 cursos de Doxorubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina (Miszczyk e Majewski, 2018). No entanto, a resposta ao tratamento com frequência tem curta duração, com prognóstico reservado e expectativa de vida inferior a 1 ano, mesmo usando um coquetel de poliquimioterápico de forte ação (Hoff PMG, 2013).

Com base no exposto, o presente estudo tem como objetivo descrever um relato de caso com o intuito de dar visibilidade à Síndrome de Richter. Em vista disso, tem-se que seu reconhecimento ainda é incipiente, com características clínicas e biológicas pouco robustas e de difícil suspeita e diagnóstico em pacientes com LLC. Além disso, infelizmente, possui um prognóstico majoritariamente sombrio que precisa de um olhar atento e perspicaz.

2 RELATO DE CASO/EXPERIÊNCIA

Paciente O.D.S., masculino, 62 anos, branco, aposentado, com histórico de adenocarcinoma de próstata de alto grau, submetido à prostatectomia radical em junho de 2016, seguida de radioterapia em setembro de 2016. Vinha em seguimento oncológico desde então até nova elevação de PSA em junho de 2020, necessitando de novo ciclo de radioterapia no período de 10 a 16 de dezembro de 2020.

Em agosto do ano de 2020 apresentou linfonodomegalia axilar esquerda, sendo encaminhado para realização de ultrassonografia, biópsia de nódulo da axila esquerda seguida de exame imuno-histoquímico para avaliação precisa. Nesse, o laudo indicou proliferação de células linfoides pequenas e com positividade difusa para o marcador CD-20, cabendo diagnósticos diferenciais para caracterização diagnóstica definitiva.

Em outubro de 2020, paciente procurou um otorrinolaringologista devido à queixa de nódulos na região cervical. Foi encaminhado para realização de ultrassonografia de pescoço e PAAF de nódulo cervical. Os achados imuno-histoquímicos revelam proliferação linfóide com amplo predomínio de positividade para os marcadores CD-20 e CD-23, o que favorece o diagnóstico de Leucemia Linfóide Crônica. Paciente foi orientado a procurar especialista na área.

Em abril de 2021 realizou tomografia computadorizada de tórax e abdome por indicação de um hematologista. Os achados de maior relevância oncológica foram linfonodomegalias axilares bilaterais, baço de dimensões aumentadas com atenuação discretamente heterogênea, linfonodomegalias inguinais bilaterais, sugerindo a possibilidade de doença linfoproliferativa.

Posteriormente, paciente buscou por outras opiniões médicas até que na terceira ou quarta passagem por profissionais prosseguiu com uma hematologista de sua confiança.

Em fevereiro de 2022 lhe foi solicitado PET/CT para estadiamento de Linfoma não-Hodgkin. Observou-se aumento do metabolismo glicolítico em pilares amigdalianos com aumento de volume à direita, linfonodos cervicais e occipitais bilaterais, mediastinais, retroperitoneais, periaortocavais, ilíacos e inguinais bilaterais, os maiores localizados nas axilas direita e esquerda, inguinal à esquerda, ilíaco externo à direita, baço de dimensões discretamente aumentadas com pequena imagem hipodensa esplênica em relação ao último exame realizado em julho de 2020, sugerindo, então, doença linfoproliferativa em atividade.

Somado a isso, diversos exames laboratoriais foram solicitados como dosagem de albumina, creatinina, hemograma completo, tempo de protombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, pesquisa de hepatite B, C, HIV 1 e 2, IgA, IgG, IgM, sífilis, dosagem de antígeno australiano, ácido úrico, bilirrubinas, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, transferase pirúvica, coombs direto e imunofenotipagem para leucemias agudas ou síndrome mielodisplásica. No que tange aos resultados dos exames, o que chama atenção é o hemograma com evidente leucocitose e linfocitose típica com aumento de monócitos, discreto aumento no tempo de protrombina 17,2 segundos e queda no tempo de

troboplastina ativa 25 segundos, anti-HBc total reagente e demais sorologias negativas.

Em março de 2022 foi realizado uma imunofenotipagem que revelou 72% de células B patológicas de tamanho pequeno e baixa complexidade, expressando CD5, CD19, CD20 heterogêneo (negativo/fraco), CD23 heterogêneo, CD43, CD45 intermediário/forte, CD79b fraco, CD200, com restrição de cadeia leve Kappa, sem expressão de demais marcadores, sendo, então compatível com LLC.

Além dos exames laboratoriais paciente foi orientado a iniciar terapia com corticoesteroides 4 comprimidos após a o café da manhã por 5 dias (Prednisona 20 mg) associado a Omeprazol 20 mg por 1 mês, a fim de diminuir o tamanho dos linfonodos e proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente. Diante da LLC, a medida tomada foi de “wait and watch”, seguindo com exames de rotina.

Em maio de 2022, novo hemograma foi solicitado, chamando a atenção leucocitose de $96.800/\text{mm}^3$, 14.520 de neutrófilos, 73.568 de linfócitos típicos e 8.712 de monócitos.

Em junho de 2022 foi realizada análise de mutação do gene IGHV. O resultado foi não mutado e não foi observada a deleção do gene TP53 nas 200 intérfases analisadas.

Em julho de 2022, dentre os exames solicitados, o digno de nota é o hemograma com leucocitose de 62.100, neutrófilos de 13.662, 45.333 de linfócitos típicos e 3.105 de monócitos. Em consulta paciente relata desconforto contínuo dos linfonodos cervicais aumentados, sendo então orientado a iniciar terapia quimioterápica. Paciente fez o preparo com prednisona, alopurinol, Annita e omeprazol para depois fazer uso de Venetoclax por 2 anos e Rituximabe por 6 ciclos a cada 28 dias, sendo recomendado de uso contínuo sulfametoxazol/trimetropina 800/160 mg, nistatina solução, pantoprazol 40 mg e aciclovir 200 mg.

No mês de agosto de 2022, o hemograma apresentou 121.400 leucócitos, 26.708 neutrófilos, 83.766 linfócitos típicos, 10.926 monócitos e eritrograma com discreta anisocitose. Além disso, no presente mês, o paciente realizou o primeiro ciclo da quimioterapia prevista, pesando 67,3 kg (6 kg a menos que o peso habitual).

No início do mês de setembro, o hemograma do paciente apresentou discreta anisocitose com os demais parâmetros dentro da normalidade. No meio do mês, o hemograma apresentou queda nos eritrócitos $4 \text{ milhões}/\text{mm}^3$, queda na hemoglobina 12,9, hematócrito 38% e demais parâmetros dentro da normalidade. No entanto paciente em consulta relata aparente infecção da massa na orofaringe. Receitou-se Zinnat 250 mg. No dia 19/09 paciente realiza o segundo ciclo de quimioterapia.

Após o segundo ciclo da terapia, paciente apresenta episódios de febre alta que não cessa com medicação, necessitando fazer uso de dipirona de forma contínua de 4/4h ou de 6/6 horas, com presença de calafrios e suores noturnos.

No início de outubro, paciente realizou tomografia computadorizada de tórax sem alterações dignas de nota. No meio do mês, paciente foi internado por 15 dias para maiores investigações, haja vista a piora no quadro clínico e perdura da febre de origem indeterminada. Foram administradas diversas drogas na tentativa de diminuir a infecção em orofaringe e melhorar a dosagem sérica de proteína C reativa. Paciente recebeu alta ainda com febre, porém com redução dos linfonodos cervicais.

Em meados de novembro de 2022, os exames laboratoriais revelaram eritrograma com queda nos eritrócitos, na hemoglobina, no hematócrito e no V.C.M. com discreta anisocitose e microcitose, fosfatase alcalina de 740 U/L, Gama GT de 425 U/L, LDH de 203 U/L, TGP de 82 U/L e PCR de 108,46 mg/L. No dia 14/11 paciente realizou a terceira sessão de quimioterapia pesando 59,8 kg, ainda com febre e durante o ciclo foi relatado sudorese intensa pela equipe. No fim do mês, novos exames laboratoriais foram realizados, permaneceu queda nos parâmetros do eritrograma, ácido úrico de 3,4, fosfatase alcalina de 483, Gama GT 211, LDH 130, PCR 154,11. Além disso, foi solicitado pesquisa e quantificação do

citomegalovírus que mostrou ausência de material genético do vírus.

No início de dezembro, paciente foi hospitalizado novamente por 15 dias diante da não melhora do quadro clínico. Durante a internação foi realizada tomografia computadorizada do pescoço em que foi observada grande lesão expansiva com epicentro na região amigdaliana direita com infiltração de palato mole e do espaço parafaríngeo e pré-vertebral ipsilateral com envolvimento parcial da carótida deste lado. A massa não apresentou alterações dimensionais em relação ao exame anterior realizado em outubro de 22, porém apresenta evidente ulceração. Existe redução laminal faríngea nessa topografia e discreta extensão para a rinofaringe. A lesão também em íntimo contato com a epiglote causando deformidade da mesma. O aspecto é de neoplasia primária de orofaringe tipo carcinoma epidermoide.

Na TC de tórax com contraste não houve alterações dignas de nota e na TC de abdome o fígado apresentou dimensões discretamente aumentadas, com sinais de linfedema periportal, achado visível em pacientes com quadro infeccioso, o baço encontrou-se discretamente aumentado e houve aparecimento de líquido ascítico na região de fundo de saco. Somado a isso, foi possível realizar uma biópsia de faringe em que no exame microscópico obteve-se fragmentos parcialmente revestidos por epitélio escamoso levemente hiperplásico e sem atipias apresentando focos de erosão e ulceração permeados por crosta fibrino-neutrofílica. No córion, há proliferação de células de padrão linfoide pequenas e intermediárias, não se detectando atividade mitótica proeminente, em meio a estroma fibroso e com proliferação capilar.

Dez dias após o laudo da biópsia foi liberado o relatório imuno-histoquímico da lesão em orofaringe que positivou para os anticorpos CD3, CD5, KI-67, CD23, CD15, CD30, MUM-1e PAX-5 em que associados ao quadro morfológico favorecem o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clássico.

Nesse período, paciente vinha apresentando notável ascite, edema nos membros inferiores, febre, porém em intervalos maiores, icterícia, urina de coloração alaranjada e vômitos esporádicos.

Após a internação o paciente foi orientado a retomar aciclovir, omeprazol, sulfametoxazol/trimetoprima, eritropoietina 40.000 SC 1 vez por semana, tenofovir 300 mg 1 vez ao dia e furosemida.

Diante do diagnóstico de Linfoma de Hodgkin recebido no dia 18 de dezembro, todas as medidas burocráticas para iniciar novo ciclo de tratamento foram tomadas e o paciente retornou para consulta em 23/12 em que foi orientado a fazer transfusão sanguínea pela segunda vez, sendo a primeira realizada durante a segunda internação. Dentre os exames solicitados destaca-se LDH de 191, BT 9,38, BD 4,93, BI 4,45, fosfatase alcalina de 769, gama GT 333, 320 milhões/mm³ de eritrócitos, 7,7 de hemoglobina, 23,1% hematócrito, 72,2 VCM, 24,1 HCM com discreta microcitose, hipocromia e moderada anisocitose. Somado a isso, foi solicitado novo exame de PET-CT.

Após a consulta, paciente fazia o seguimento em casa enquanto aguardava liberação do plano de saúde para iniciar sessões de quimioterapia para o novo diagnóstico. Realizou sessões de drenagem linfática para alívio do peso nos membros inferiores, negava alimentação com frequência, relatava sensação de empachamento abdominal, sentia-se mais cansado e cada vez mais icterico, apresentava dificuldades para dormir e notou o cessar da febre.

No dia 1/1/23 paciente apresentou redução do estado de consciência, com aparente sonolência e cansaço, sendo a família orientada pela médica a realizar uma nova internação para poder acompanhar o paciente de perto. Chegando ao serviço de saúde em que vinha sendo acompanhado, direcionou-se à unidade de terapia intensiva onde permaneceu por 5 dias quando veio a falecer.

Durante esse período, o paciente apresentou quadro de insuficiência renal aguda,

sendo submetido à hemodiálise sem sucesso, os níveis pressóricos permaneciam muito baixos e o paciente evoluía com desconforto respiratório.

O laudo do PET/CT solicitado para reestadiamento da doença linfoproliferativa evidenciou aumento do metabolismo glicolítico em lesão expansiva no pilar amigdaliano direito, linfonodos cervicais e occipitais bilaterais, infraclaviculares e axilares bilaterais, mediastinais, retroperitoneais, periaortocavais, ilíacos e inguinais bilaterais. Lesões nodulares hepáticas, a mais evidente discretamente hipodensa e de limites mal definidos localizada no segmento IVa. Medula óssea de padrão difuso e heterogêneo. Achados sem expressão metabólica: derrame pleural bilateral de pequeno a moderado volume, livre e homogêneo, ascite de grande volume, baço de dimensões aumentadas.

Em relação ao PET-CT realizado em fevereiro de 2022 observou-se redução da linfonodopatia hipermetabólica, porém houve aumento das dimensões e do hipermetabolismo do pilar amigdaliano direito, além do aparecimento de lesões nodulares hipermetabólicas hepáticas, suspeitas para doença linfoproliferativa em atividade (score 5 de Deauville). Houve aumento difuso da atividade glicolítica na medula óssea, com padrão de distribuição heterogêneo, favorecendo a hipótese de infiltração pela doença de base. Nota-se ainda aumento das dimensões esplênicas, sem hipermetabolismo.

3 DISCUSSÃO

Diante do histórico do paciente, acredita-se que a etiologia da leucemia pode estar intimamente relacionada com o tratamento do câncer de próstata. Existe na literatura estudos sobre as consequências clínicas do uso da radioterapia ocasionando segundos cânceres, destacando-se a toxicidade hematológica. Este fato é justificado pela proximidade anatômica entre a região alvo da radiação para o tratamento e a localização de maior atividade da medula óssea que se encontra entre 50 a 55% no sacro lombar, no ílio, no ísquio, no púbis e no fêmur proximal (Rogers e Young, 2017).

Um estudo retrospectivo feito com 115 pacientes realizou testes hematológicos antes e depois do tratamento com radioterapia. Chegou-se à conclusão de que o efeito hematológico da radiação foi observado, majoritariamente, na contagem de linfócitos, que estão entre as células mais radiosensíveis (Rogers e Young, 2017).

No entanto, em outro relato, em que se coletaram diversos hemogramas completos de 301 pacientes em tratamento, a conclusão diferiu-se. A radioterapia de fato tem um efeito negativo sobre os componentes do sangue, principalmente sobre os linfócitos em que apresentou um declínio médio de 60% durante o acompanhamento e que permaneciam abaixo da linha de base em 38% após 2 anos, porém limitado e transitório. Assim, conclui-se que a radiação isolada tem efeitos insignificantes a modestos nas contagens sanguíneas (Swanson GP, et al., 2022).

Frente à dualidade dos estudos citados anteriormente, entende-se que no caso do paciente relatado, apesar dos efeitos colaterais do tratamento com radioterapia, essa foi imprescindível para a remissão do câncer de próstata. Ou seja, o benefício superava o risco naquele momento. Logo, não tem como prever se de fato essa intervenção foi determinante para o desenvolvimento da LLC e que, posteriormente, transformou-se em um linfoma de Hodgkin.

O fato é que, apesar de toda a assistência de ponta que esse paciente recebeu, toda uma equipe médica envolvida, hospitalizações, diversos exames realizados, ainda sim teve seu diagnóstico retardado pela raridade do caso. Assim, faz-se necessário divulgar casos como esse no meio médico para abrir o leque de diagnósticos diferenciais e acender um alerta sobre os sinais e sintomas confundidores da condição da transformação da leucemia em linfoma para que outros pacientes possam ter um diagnóstico mais precoce e com menos sofrimento.

4 CONCLUSÃO

Com base no relato, a Síndrome de Richter possui um prognóstico reservado com tempo de sobrevida aquém do esperado. Devido a isso, reforça-se o objetivo do presente estudo de divulgar ao máximo relato de pacientes que conviveram com a enfermidade, a fim de unir uma base de dados consolidada a ponto de abreviar investigações diagnósticas, iatrogenias, busca onerosa e finalmente, dirimir o sofrimento tanto do paciente quanto da família envolvida.

Assim, apesar de haver lacunas na literatura sobre a patologia em questão e, de um modo geral, os cânceres como um todo ainda são uma incógnita para a medicina, mesmo com o constante desenvolvimento de técnicas diagnósticas e de tratamento, o foco principal de todo esse processo deve ser o paciente. Ponderar os riscos e benefícios, a expectativa de vida, as condições socioeconômicas, o estado físico e mental, bem como o histórico do enfermo são necessários para uma passagem tranquila na medida do possível e condizente com os dizeres da medicina paliativa.

Por fim, esse relato não traz respostas, mas sim elabora mais perguntas, bem como instiga a produção de mais pesquisas e estudos sobre a Síndrome de Richter, a fim de que essa seja mais divulgada e popularizada no meio médico e acadêmico.

REFERÊNCIAS

Condoluci A, Rossi D. Richter Syndrome. *Current Oncology Reports*. 2021.

Hoff, Paulo Marcelo Gehm (ed). *Tratado de oncologia*. SÃO PAULO: ATHENEU, 2013. 2829p.

Hoffbrand AV, Moss PAH. *Fundamentos em hematologia de Hoffbrand*. (7th edição): Grupo A; 2018.

Miszczuk M, Majewski W. Hematologic Toxicity of Conformal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate and Bladder Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14];19(10):2803–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291062/>

Rodgers GP, Young NS. *Manual Bethesda de Hematologia Clínica*. (3rd edição): Thieme Brazil; 2017.

Swanson GP, et al. Reference Results for Blood Parameter Changes and Recovery after Pelvic Radiation without Chemotherapy. *Hematology Reports* [Internet]. 2022 May 12 [cited 2024 Jan 4];14(2):155–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9149904/>