

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES
– UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**MARIA ISABELA BERIGO DA COSTA
PRISCILA DAYANE VARGAS**

**LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS T
ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO, CD30 POSITIVO: UM ESTUDO
DE CASO**

SÃO JOÃO DEL REI, JULHO DE 2020

**MARIA ISABELA BERIGO DA COSTA
PRISCILA DAYANE VARGAS**

**LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS T
ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO, CD30 POSITIVO: UM ESTUDO
DE CASO**

**Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau
de médico no Curso de Medicina do
Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.**

**ORIENTADOR: PROF^a. Dra. SUELEN MARTINS PEROBELLI
COORIENTADOR: PROF^a. Ma. SYLVIA FATIMA GOMES ROCHA
COORIENTADOR: PROF^a. Dra. CÁSSIA LUANA DE FARIA CASTRO**

SÃO JOÃO DEL REI, JULHO DE 2020

**MARIA ISABELA BERIGO DA COSTA
PRISCILA DAYANE VARGAS**

**LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS T ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO,
CD30 POSITIVO: UM ESTUDO DE CASO**

**Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora
para obtenção do Grau de médico, no
Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.**

São João Del Rei, 26 de Julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Luiz Eduardo Canton Santos - Doutor - (Centro Universitário
Presidente Tancredo de Almeida Neves)**

**Prof. Daniel Riani Gotardo - Doutor - (Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves)**

À Deus que iluminou nosso caminho durante esta caminhada; à Danielle que nos permitiu relatar sua história clínica; e, aos nossos familiares que sempre nos apoiaram.

AGRADECIMENTOS

A este Centro Universitário, seu corpo docente, direção e administração que nos capacitou e ofereceu toda infraestrutura necessária para realização desse sonho.

Às orientadoras, Suelen, Sylvia e Cássia, pelo suporte, correções e incentivos.

Ao nosso professor, Luiz, por todo aprendizado e disponibilidade em nos auxiliar.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente na nossa formação, nosso muito obrigado.

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente jovem, portadora de Linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células T, ALK negativo, refratário a diversas terapias medicamentosas, incluindo transplante de células tronco hematopoiéticas autólogo e heterólogo. O estudo discute a possível transformação da doença em Linfoma de Hodgkin, ao longo do tratamento. Descreve ainda a evolução até ser submetida a tratamento inovador com Nivolumab, imunoterápico, apresentando boa resposta e baixa toxicidade.

Método: As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura.

Considerações finais: O caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão da terapêutica de uma situação complexa que é o Linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células T, ALK negativo, refratário com transformação incomum para Linfoma Hodgkin, com resultado satisfatório, baixa toxicidade e melhoria da qualidade de vida com Nivolumab.

Palavras-chave: linfoma não hodgkin anaplásico de grandes células T; transformação de doenças linfoproliferativas; transplante de medula óssea; anticorpos monoclonais.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a young patient, with anaplastic large T cell non-Hodgkin's lymphoma, negative ALK, refractory to several drug therapies, including autologous and heterologous hematopoietic stem cell transplantation. The study discusses the possible transformation of the disease into Hodgkin's lymphoma during treatment. It also describes the evolution until being subjected to innovative treatment with Nivolumab, immunotherapeutic, showing good response and low toxicity. **Method:** The information was obtained by reviewing the medical record, interviewing the patient, photographic record of the diagnostic methods to which the patient was submitted and reviewing the literature. **Final considerations:** The reported case and raised publications bring to light the therapeutic discussion of a complex situation that is anaplastic large T cell non-Hodgkin's lymphoma, ALK negative, refractory with unusual transformation to Hodgkin's lymphoma, with satisfactory result, low toxicity and improving the quality of life with Nivolumab.

Keywords: anaplastic large T cell non-hodgkin's lymphoma; transformation of lymphoproliferative diseases; Bone marrow transplant; monoclonal.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	10
2.OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3.RELATO DE CASO	15
4.DISSCUSSÃO.....	20
5.CONCLUSÃO	29
6.REFERÊNCIAS	30
7.ANEXOS.....	34

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas que se originam de células do tecido linfóide, a grande maioria tem origem nas células B e uma minoria, em células T¹. Eles são classificados em Linfoma Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), os quais diferem entre si pelos tipos de células encontradas à microscopia, pelo comportamento biológico e pela resposta à terapia¹.

Dentre os Linfomas não Hodgkin, o Linfoma de grandes células T anaplásico (ALCL) é uma das entidades mais recentemente reconhecidas². Ele é caracterizado pela presença de células grandes, anaplásicas, com tendência a crescimento coesivo e sinusoidal². A descoberta do antígeno Ki-1 (CD30) permitiu o reconhecimento dessa entidade, pois as células desse linfoma mostram-se fortemente reagentes a esse antígeno³⁻⁵. Há duas formas reconhecidas, segundo a apresentação primária do linfoma: comprometimento inicial da pele ou sistemicamente². A forma primária sistêmica representa cerca de 3% dos linfomas não Hodgkin dos adultos, 10 a 20% dos linfomas não Hodgkin das crianças e 12% dos linfomas de células T periféricas^{3,4,6,7}. Clinicamente, os pacientes em geral se apresentam com linfonodomegalia generalizada, porém, o comprometimento extranodal, como ossos, tecido conectivo e pele, é frequente². Mais da metade dos pacientes apresenta estadios III ou IV ao diagnóstico, e sintomas sistêmicos como febre são comuns^{6,7}. De 55 a 85% dos portadores de ALCL apresentam uma anormalidade citogenética específica: a translocação (p23; q35)^{8,9}. Essa mutação leva a produção de uma

proteína quimérica que induz a ativação da tirosinocinase ALK². Essa ativação parece ser responsável pela transformação neoplásica. O prognóstico em adultos e crianças é em geral favorável². Essa situação confere a esse linfoma um dos melhores prognósticos entre todos os linfomas não Hodgkin⁵⁻⁷. O restante dos pacientes apresenta morfologia e fenótipo bastante semelhante ao ALCL ALK-positivo, porém, não mostra a expressão da proteína ALK e apresenta prognóstico menos favorável². Dessa forma, em 2008, a classificação da Organização Mundial da Saúde definiu essas duas entidades como doenças distintas (ALCL ALK-positivo e ALCL-ALK-negativo)⁴.

O estadiamento da doença é feito de acordo com os critérios de Ann Arbor. Esse sistema considera a distribuição anatômica da doença e a presença ou ausência de sintomas¹⁰. A presença de sintomas como febre >38°C, sudorese noturna ou perda de peso maior que 10% do peso corpóreo nos últimos 6 meses é designada pela letra B e a ausência de sintomas pela letra A. Além disso, os linfomas que afetam um órgão fora do sistema linfático (órgão extra nodal) têm a letra E adicionada ao seu estágio, por exemplo, estágio IIE¹¹. Os estágios são descritos por números romanos de I a IV:

- Estágio I: O linfoma está localizado em apenas uma área do linfonodo ou órgão linfoide, como as amígdalas.
- Estágio II: O linfoma está localizado em 2 ou mais grupos de linfonodos do mesmo lado (acima ou abaixo) do diafragma.
- Estágio III: O linfoma está localizado nas áreas dos nódulos linfáticos acima e abaixo do diafragma.
- Estágio IV: O linfoma se espalhou amplamente em pelo menos um órgão fora do sistema linfático, como a medula óssea, fígado ou pulmão.

Como são doenças com diferentes características, as opções de tratamento também diferem entre si, devendo ser considerados fatores, como histologia e extensão da doença. Marcadores moleculares e genéticos também têm sido identificados como fatores prognóstico destes tumores e auxiliares na escolha terapêutica^{12,13}. As opções de tratamento hoje se baseiam na quimioterapia, associada ou não a radioterapia, imunoterapia e quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco, o transplante de medula óssea (TMO) autólogo, além do TMO heterólogo¹⁴.

Como visto, o Linfoma de grandes células T anaplásico é uma das entidades mais recentemente conhecidas e o subtipo ALK negativo possui um pior prognóstico. Deste modo, este estudo de caso, de uma paciente diagnosticada com Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo e CD30 positivo, é importante por ser um caso raro, o que é evidenciado por ser a única paciente em tratamento da doença em um dos maiores centros de referência nacional no tratamento oncológico localizado no interior de São Paulo. Assim, é importante que os profissionais da área da saúde e a comunidade acadêmica tenham conhecimento do tema, tendo em vista a importância social e científica que ele apresenta.

Ademais, é importante destacar dentro do caso clínico apresentado, a relação das doenças hematológicas entre si, e conforme descrito na literatura, à possibilidade de transformação das doenças hematológicas, principalmente dentre as doenças linfoproliferativas. Porém, o que torna o caso descrito incomum é a possível transformação do linfoma não Hodgkin de células T em linfoma Hodgkin, comprovado pela imuno-histoquímica. Trata-se então de um caso raro, sem grandes referências na literatura, principalmente em relação ao

tratamento, que no Brasil representa uma inovação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a evolução clínica e resposta ao tratamento dos linfomas, através do estudo de caso de uma paciente com Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo CD30 positivo, que foi submetida a várias linhas de tratamento.

2.2 Objetivos Específicos

- Relatar a história clínica da paciente, sinais e sintomas, e os exames realizados para o diagnóstico, no intuito de compreender seus aspectos patológicos, evolução, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento;
- Analisar a evolução clínica da paciente ao decorrer dos tratamentos;
- Verificar os benefícios da terapêutica adotada e seu efeito sobre o prognóstico do paciente;
- Difundir dados, para a comunidade científica, a respeito da importância do diagnóstico precoce dessa patologia assim como as possíveis linhas de tratamento disponíveis.
- Confrontar os dados da paciente com dados da literatura, afim de explicar a possível transformação do tumor.

3. RELATO DE CASO

Questões éticas

A pesquisa relacionada ao presente trabalho foi aprovada sob a perspectiva ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN). A autorização para estudo do caso foi obtida após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

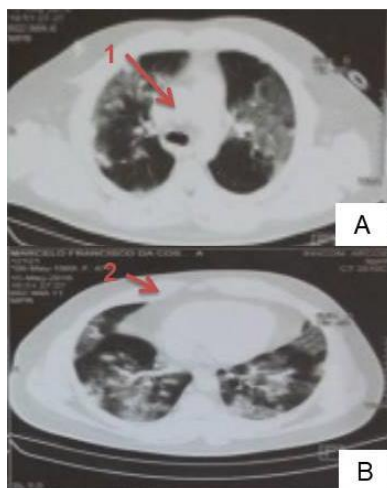
D.B.C, sexo feminino, nascida em fevereiro de 1992, caucasiana. No ano de 2015, aos 24 anos, apresentava prurido intenso em todo o corpo, mediante o qual procurou atendimento dermatológico, no entanto, não obteve resultados satisfatórios. Em meados de Maio de 2016, iniciou com quadro de tosse seca acompanhada de ortopnéia e astenia, apresentou, ainda, associado ao quadro clínico: febre, emagrecimento superior a 10% do peso corporal e sudorese noturna, caracterizando a presença dos sintomas B (de acordo com a classificação de Ann Arbor), o que levou a procurar novamente atendimento médico. Iniciada a investigação, foi solicitada radiografia de tórax, a qual evidenciou hipotransparência no terço médio e superior em hemitórax direito (figura 1).



Figura 1:

Radiografia de Tórax evidenciando hipotransparência no terço médio e superior em hemitórax direito – ponta da seta. (extraído do arquivo pessoal da paciente)

Iniciado tratamento para pneumonia, com uso de Ceftriaxone mais Azitromicina por 7 dias. Em seguida, foi feita nova reavaliação, onde não foi constatada melhora sintomatológica a despeito do tratamento, sendo solicitada tomografia computadorizada do tórax (figura 2). A avaliação tomográfica evidenciou volumosa massa de aspecto infiltrativo no mediastino anterior, de limites parcialmente definidos, medindo até 13,8 X 11,7 X 8,0 cm, de densidade de partes moles, discretamente heterogênea, envolvendo os vasos da base (figura 2A). Este achado comprimia levemente o parênquima pulmonar adjacente, condicionando áreas de atelectasia. Ademais, havia moderado derrame pericárdico e moderado derrame pleural direito (figura 2B).

**Figura 2:**

(A) Tomografia de tórax evidenciando volumosa massa de aspecto infiltrativo no mediastino anterior, de limites parcialmente definidos, medindo até 13,8 X 11,7 X 8,0 cm, de densidade de partes moles, discretamente heterogênea, envolvendo os vasos da base

– ponta da seta 1. (B) Tomografia de tórax evidenciando áreas de atelectasia e moderado derrame pericárdico – ponta da seta 2. (extraído do arquivo pessoal da paciente)

Diante do resultado, a principal hipótese diagnóstica considerada foi de doença linfoproliferativa, dessa forma, prosseguiu-se com a investigação, por meio de biópsia de linfonodo infraclavicular direito associada a imuno-histoquímica (IQH), realizada em clínica oncohematológica em Belo Horizonte (MG). A IQH evidenciou positividade dos marcadores CD68, CD30, CD4, LISOZIMA, CD163, CD2 e MUM1, e a paciente foi informada que o resultado foi compatível com neoplasia linfóide sugestiva de Linfoma de Hodgkin com padrão de depleção linfocitária.

Portanto, foi optado por tratamento oncológico em centro de referência nacional no interior de São Paulo. De acordo com o protocolo da instituição, foi solicitado revisão da biópsia do linfonodo, a qual apresentou divergência do resultado anterior; com envio da amostra para uma terceira análise em serviço de consultoria externa. Por conseguinte, optou-se por realizar nova IQH, a qual evidenciou a positividade dos seguintes marcadores: CD68, CD30, CD4, CD163, CD2 e MUM1 e a negatividade do marcador ALK, confirmando o diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin T anaplásico ALK negativo CD30 positivo, estágio IVBE-X infiltração de parede torácica Bulk mediastinal de acordo com o estadiamento Ann Arbor.

O plano terapêutico estabelecido baseou-se em 8 ciclos de Hyper-CVAD e transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas. Após o tratamento com Hyper-CVAD, foi realizada a tomografia por emissão de pósitron com fluordesoxiglicose associada a tomografia computadorizada (PET/CT), a qual evidenciou ausência de sinais metabólicos de linfoma em atividade (escore de

Deauville/Lugano 1). Portanto, a paciente foi encaminhada para o transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas.

Em Abril de 2017 foi realizado o transplante autólogo e, em 12 dias, houve enxertia da medula, seguindo com acompanhamento. Após 100 dias do transplante autólogo, foi realizada um novo PET, o qual evidenciou hipermetabolismo glicolítico em linfonodos mediastinais, massa mediastinal anterior/paraesternal e nódulo pleural a direito sugestivos de doença linfoproliferativa em atividade (escore de Deauville/Lugano 5).

Com a primeira recidiva da doença, foi proposto novo esquema terapêutico com Brentuximabe por 8 ciclos. Durante o tratamento foi constatado progressão da doença no sétimo ciclo, logo o tratamento foi suspenso. Devido a constatação da refratariedade, optou-se por tratamento quimioterápico de resgate com P-Gemox, com aplicação a cada 14 dias; após término do tratamento de 7 ciclos, foi realizado novo PET, o qual demonstrou doença em progressão, sendo indicado transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas para controle da doença.

Em Junho de 2018, foram coletadas as células tronco hematopoiéticas do sangue periférico do irmão doador, compatível, mobilizadas por G-CSF, com um total de CD34 de $437,5 \times 10^6$ ($6,9 \times 10^6$ /kg) e de CD3 total de $241,05 \times 10^8$ ($3,8 \times 10^8$ / kg). No regime de condicionamento a paciente foi submetida a 5 dias de quimioterapia e 1 hora de radioterapia em dose única. Após o transplante houve enxertia da medula em 11 dias, seguindo com acompanhamento por 6 meses. Durante esse acompanhamento foram realizados exames de quimerismo, os quais evidenciaram quimera completa, ou seja, uma porcentagem de 100% das células hematopoiéticas da paciente eram provenientes das células do doador.

Após 8 meses do transplante alogênico, foi realizado novo PET para controle da doença, o qual demonstrou linfonodos supradiagmáticos apresentando hipermetabolismo glicolítico, sugestivo de doença linfoproliferativa (Escore Deauville/Lugano 5). Assim, foi realizado uma nova biópsia e IQH, a qual evidenciou a positividade dos seguintes marcadores: KI-67, C-MYC, CD30, CD4, MUM1 e PAX5 e a negatividade do marcador ALK.

Com a confirmação do resultado da biópsia e IQH, o diagnóstico de Linfoma de grandes células anaplásicas ALK negativo e Linfoma de Hodgkin clássico foram superponíveis no presente caso, e não foi possível a conclusão diagnóstica pelos métodos disponíveis. Dessa forma, a paciente foi submetida a 20 sessões de radioterapia durante 3 meses, e através de um novo PET, foi evidenciado linfonodos supradiagmáticos, apresentando hipermetabolismo glicolítico, sugestivo de doença linfoproliferativa em atividade (Escore Deauville/Lugano 5). Logo, fez-se nova biópsia e IQH, que evidenciaram o mesmo padrão obtido anteriormente.

Atualmente, a paciente encontra-se em uso de Nivolumab, medicação imunoterápica, indicada para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos e tratamento com Brentuximabe vedotina. Paciente vem apresentando bons resultados à terapia instituída, com tomografia computadorizada, sem evidências de atividade de doença e sem sinais de toxicidade.

4. DISCUSSÃO

Os Linfomas não Hodgkin (NHLS) constituem um grupo amplo de doenças, aproximadamente 80 tipos diferentes¹⁴ que são agrupados de acordo com o tipo de comportamento dessas lesões, podendo ser classificados como linfomas indolentes, agressivos e altamente agressivos². Estima-se a ocorrência de 12.030 novos casos em 2020, sendo 6.580 homens e 5.450 mulheres¹⁵. A doença pode ocorrer em crianças, adolescentes e adultos. De modo geral, o NHLS torna-se mais comum à medida que as pessoas envelhecem¹⁵.

Estudos diversos demonstram uma associação entre os linfomas não Hodgkin de células T e uma maior agressividade biológica intrínseca, o que lhes confere prognóstico ruim em comparação aos Linfomas não Hodgkin de linhagem B¹⁶. Essa característica decorre da elevada expressão da glicoproteína P (gpP) nas células T neoplásicas¹⁶. Esta proteína está relacionada a fenótipo de resistência a múltiplas drogas, conferindo resistência intrínseca a vários quimioterápicos¹⁶, justificando a evolução terapêutica apresentada no caso clínico, onde a paciente apresentou refratariedade a diversos esquemas terapêuticos aos quais foi submetida.

Dentre os Linfomas não Hodgkin, o Linfoma de grandes células T anaplásico (ALCL) é uma das entidades mais recentemente reconhecidas², doença rara, responsável por cerca de 1% a 8% de todo o NHLS, com distribuição geográfica peculiar. Ele é caracterizado por expressão de antígeno Ki-1 (CD30) e uma grande morfologia anaplásica que imita as células Reed-Sternberg (RS) com tendência a crescimento coesivo e sinusoidal². A descoberta

do CD30 permitiu o reconhecimento dessa entidade, pois as células desse linfoma mostram-se fortemente reagentes a esse antígeno³⁻⁵. Esse fato é evidenciado no caso da paciente, visto que a imuno-histoquímica (IQH) ela apresentou positividade do CD30, o que possivelmente foi importante para o diagnóstico da doença.

Ademais, a maioria dos pacientes com ALCL apresentam uma anormalidade citogenética que leva a produção de uma proteína quimérica que induz a ativação da tirosinocinase ALK². O restante dos pacientes apresenta morfologia e fenótipo bastante semelhante ao ALCL ALK- positivo, porém, não mostra a expressão dessa proteína². Esse é o caso da paciente descrita, visto que em sua IQH havia a negatividade do marcador ALK, o que geralmente está associado a um pior prognóstico.

A prevalência e incidência da variante ALK negativo é mais comum no sexo masculino e em pacientes mais idosos, ao contrário do caso descrito, em que temos paciente jovem do sexo feminino, porém não foram encontrados na literatura dados que possibilitem afirmar que essa apresentação epidemiológica incomum esteja relacionada com modificações no prognóstico.

O linfoma anaplásico ALK negativo é predominantemente nodal e envolve sítios extranodais em até metade dos pacientes; sendo mais comum pele, tecidos moles, ossos, pulmão e fígado¹⁷. No caso, a paciente apresentava infiltração da doença por contiguidade. Nos casos clássicos, a maioria dos pacientes se apresenta com doença em estágio avançado (III ou IV), com linfadenopatia periférica e/ou abdominal e sintomas B (febre, emagrecimento maior que 10% do peso em seis meses e sudorese noturna)¹⁸. Ademais, apesar de não se enquadrar nos sintomas B a presença de fadiga e prurido cutâneo é

frequente. O estágio da paciente também foi avançado, conforme encontrado na literatura, estágio IV B, tendo apresentado febre, emagrecimento e sudorese noturna.

Dentre os sinais e sintomas citados, a paciente apresentou, principalmente, prurido em todo corpo, o qual foi o motivo inicial da busca diagnóstica. Porém, por ser uma queixa pouco específica, a paciente só obteve o diagnóstico quando apresentou tosse seca acompanhada de ortopnéia e astenia, associadas aos sintomas B. Através da realização de radiografia de tórax, foi evidenciada hipotransparência no terço médio e superior em hemitórax direito, confirmada por tomografia e então, realizada biópsia de linfonodo infraclavicular que sugeriu neoplasia linfoide sugestiva de Linfoma de Hodgkin com padrão de depleção linfocitária. Desta forma, percebe-se que as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, incluindo a paciente em questão, não permitem a definição do diagnóstico, o qual necessita ser confirmado por biópsia do linfonodo ou da massa tumoral extranodal.

A confirmação diagnóstica dos linfomas não Hodgkin de células T anaplásico é frequentemente complexa, exige interação de dados clínicos e histológicos, fenotípicos, moleculares e citogenéticos. Dessa maneira, para um diagnóstico mais assertivo, torna-se necessária uma análise morfológica por profissional experiente e bem treinado, bem como amostras tumorais bem representativas, sendo imprescindível a obtenção de biópsia excisional, por garantirem amostra mais ampla. A partir da biópsia são realizados cortes histológicos que são corados pelo método de hematoxilina e eosina. Essa etapa permite a visualização morfológica, através da microscopia, que sugere a apresentação de linfoma Hodgkin ou de um linfoma não Hodgkin, como já

descrito. A partir daí, é realizado a IQH dos cortes histológicos, afim de dispor de um painel de anticorpos monoclonais que serão utilizados em diversas reações para identificar a presença de proteínas no citoplasma ou núcleo das células tumorais capazes de definir: o tipo de linfoma (LNH ou LH), a origem celular do LNH (células B ou T) e o subtipo de LNH¹⁹.

No caso, a biópsia inicial associada a IQH sugeriu linfoma de Hogdkin. Posteriormente, a paciente foi admitida em um serviço de tratamento oncohematológico, o qual solicitou revisão da lâmina de biópsia, que apresentou resultados divergentes ao diagnóstico inicial. Foi solicitado, desta forma, uma terceira avaliação que confirmou através da IQH tratar-se de um Linfoma não-Hodgkin T anaplásico ALK negativo (positividade dos seguintes marcadores: CD68, CD30, CD4, CD163, CD2 e MUM1 e a negatividade do marcador ALK). Essa divergência pode ser explicada pois, morfologicamente o Linfoma não-Hodgkin T anaplásico, apresenta-se com morfologia anaplásica peculiar que imita as células RS com tendência a crescimento coesivo e sinusoidal². Dessa forma, a IQH foi imprescindível para definição do diagnóstico, através dos achados de CD30+ e ausência de proteína ALK.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o paciente deverá ser submetido ao estadiamento Ann Arbor para determinação da extensão da doença, prognóstico e planejamento terapêutico. Dentre os critérios encontram-se a presença das manifestações clínicas (sintomas B) e exames de imagem: tomografia computadorizada (TC) ou a tomografia por emissão de pósitron com fluordesoxiglicose associado a tomografia computadorizada (PET/CT). De acordo com os critérios de estadiamento Ann Arbor, a paciente foi classificada com estadio IVB E(extranodal)/X (presença de massa Bulk).

Em junho de 2011, foi realizado um workshop na 11ª Conferência Internacional sobre Linfoma Maligno, em Lugano, Suíça. O objetivo era desenvolver critérios de estadiamento e resposta aprimorados para LH e NHLS²¹. Dessa forma, ficou definido que o PET-CT deve ser usado para avaliação da resposta em histologias ávidas por fluordesoxiglicose (FDG) tanto para avaliar a resposta precoce ao tratamento e, no final do tratamento, para estabelecer o status de remissão²¹. No caso descrito, a paciente sempre foi avaliada por meio do PET-CT. A recomendação atual é usar a escala de 5 pontos, uma pontuação de 1 ou 2 é considerada para representar resposta metabólica completa no ínterim e no final do tratamento²¹. A captação de FDG diminui durante a terapia em doenças sensíveis à quimioterapia, e a captação residual de FDG maior que a captação hepática normal é frequentemente observada nesse período em pacientes que atingem resposta metabólica completa no final do tratamento²¹. O escore 3 indica que a captação é maior no mediastino, mas menor ou equivalente ao fígado, e sua interpretação depende do momento da avaliação, do contexto clínico e do tratamento²¹. Já uma pontuação de 4 ou 5 no ínterim sugere doença sensível a quimioterapia, desde que a captação tenha diminuído desde o início e é considerada uma resposta metabólica parcial²¹. No final do tratamento, a doença metabólica residual com uma pontuação de 4 ou 5 representa falha do tratamento, mesmo que a captação tenha diminuído da linha de base.

Portanto, podemos observar que a paciente apenas obteve uma resposta completa (escore Lugano 1) após a primeira linha de tratamento com o Hyper-CVAD e com as subsequentes recidivas e consequentes falhas no tratamento, apresentou escore Lugano 5 em todas as avaliações posteriores.

A quimioterapia continua sendo a terapia de primeira linha para linfomas agressivos²². A terapia de primeira linha no caso descrito foi o protocolo Hyper-CVAD que consiste em dois ciclos: A e B que são alternados a cada 21 dias²³. No ciclo A, a paciente recebe associação de ciclofosfamida, mesna, vincristina, doxorubicina e dexametasona²³. Já no ciclo B há associação de methotrexate, leucovorin, citarabina e metilprednisolona²³. A paciente foi submetida a 4 ciclos A e 4 ciclos B, em cada ciclo havia uma internação com duração de 4 dias para a administração dos medicamentos. Após os 8 ciclos de Hyper-CVAD a paciente obteve remissão da doença (escore Lugano 1) e, dessa forma, pode ser submetida ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (ASCT).

O papel da ASCT no linfoma de células T (TCL) é menos definido devido à falta de ensaios clínicos randomizados suficientemente acionados²². O transplante na primeira resposta completa parece ter melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global²⁴. No caso da paciente, de acordo com o protocolo seguido pela instituição, após remissão completa com uso de Hyper-CVAD foi indicado o transplante autólogo, para consolidar a remissão, porém, após 100 dias do transplante, foi realizado o PET/CT, que evidenciou a primeira recidiva da doença.

Após recidiva da doença com o transplante autólogo, a nova proposta terapêutica baseou-se no uso do Brentuximabe vedotina (Adcetris). A paciente fez uso de 2 frascos (50 mg/frasco) por semana com intervalo de 21 dias (1 ciclo). O Brentuximabe vedotina consiste em um anticorpo quimérico humano da imunoglobulina G1 dirigido contra CD30 que está covalentemente ligado ao potente agente desregulador de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) por um ligante que pode ser desativado²⁵⁻²⁷. A ligação do Brentuximabe vedotina

ao CD30 na membrana da célula tumoral desencadeia uma cascata de eventos que resulta em morte apoptótica da célula tumoral que expressa CD30²⁵⁻²⁷. Como o MMAE atravessa a membrana celular e é liberado na matriz extracelular circundante, o Brentuximabe vedotina também exerce potencialmente atividade citotóxica em células tumorais “espectadoras” (células tumorais adjacentes), independentemente do status CD30²⁸. O CD30 é um alvo ideal para a terapia baseada em conjugados anticorpo-droga altamente direcionados, dado seus altos níveis de expressão em células tumorais específicas (incluindo células LH e ALCL clássicas) e expressão limitada em células normais (restrita a uma pequena população de células, células B predominantemente ativadas e células T)²⁵⁻²⁷. Além disso, o CD30 é expresso de maneira consistente nas células LH e ALCL, independentemente do estágio da doença, linha de terapia ou status do transplante²⁸.

A eficácia do Brentuximabe vedotina como terapia de consolidação após ASCT em pacientes adultos com doença refratária ou histologicamente refratária foi avaliada em um estudo multinacional, neste o Brentuximabe vedotina prolongou a sobrevida livre de progressão em comparação com o placebo em um acompanhamento médio de 30 meses (análise primária), com uma redução de 43% no risco de progressão ou morte da doença²⁸. Os efeitos benéficos da terapia de consolidação com Brentuximabe vedotina foram mantidos durante o seguimento a longo prazo²⁸. Porém, no caso da paciente, foi constatado progressão da doença no sétimo ciclo de administração da medicação, logo o tratamento foi suspenso e, um transplante alogênico foi proposto.

Após 8 meses da realização do transplante alogênico utilizando células tronco-hematopoiéticas do irmão, compatível, um novo PET/CT confirmou uma

nova recidiva da doença. Dessa forma, foi realizado biópsia e IQH, confirmando a positividade do marcador PAX5, que até então era negativo nos resultados anteriores. Esse achado foi inusitado, visto que esse marcador não é positivo nos linfomas T²⁹. A partir desse achado, a hipótese de transformação da neoplasia foi levantada e, o diagnóstico de Linfoma de grandes células anaplásicas ALK negativo e linfoma de Hodgkin clássico foram superponíveis no caso.

Há poucos estudos disponíveis na literatura evidenciando a transformação de linfoma não Hodgkin para linfoma de Hodgkin, isso demonstra que o caso da paciente é raro. O intervalo médio entre o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin e o diagnóstico da doença de Hodgkin foi de 5 anos (variação de 2 a 12 anos)³⁰. No caso da paciente a possível transformação ocorreu após 3,5 anos do diagnóstico inicial. Fato interessante é que a maioria dos relatos indica transformação de um linfoma não Hodgkin de linhagem de células B e não T, que é o caso da paciente³⁰. Como dito, a presença do marcador PAX5 em nova IQH da paciente, foi o que fez surgir a hipótese da transformação, porém, há dúvidas quanto se há existência de uma nova neoplasia ou se é de fato uma transformação, apesar de essa ser a hipótese mais provável. Dessa forma, até os dias atuais ainda não foi possível a confirmação, visto que o material foi enviado para consultoria externa, mas ainda não se obteve resposta.

Levando em consideração a transformação e o diagnóstico de Linfoma Hodgkin clássico, foi proposto novo esquema terapêutico com um novo medicamento, o Nivolumab, uma droga anti-PD-1. Esta droga foi testada em uma variedade de subtipos de linfoma³¹. O bloqueio da sinalização de PD-1 provou ser uma abordagem terapêutica de grande sucesso, e o uso dessa medicação

recebeu recentemente aprovação acelerada do Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com linfoma de Hodgkin clássico que recidivaram ou progrediram após transplante de células-tronco autólogas e que fizeram uso de Brentuximabe vedotina³¹. Como no caso da paciente, que foi submetida a todas as terapias citadas acima.

Estudos com essa medicação, demonstram respostas duráveis, com acompanhamento a longo prazo e duração do tratamento por até 2 anos, conforme os protocolos estabelecidos³¹. Os estudos demonstraram eficácia e segurança dessa medicação o que permite tratamentos longos, sem risco de aumentar a toxicidade pelo uso a longo prazo³¹. Porém, ainda será importante determinar a duração ideal da terapia³¹. Atualmente, a maioria dos pacientes conclui o tratamento dentro de 3 a 6 meses³¹.

A paciente atualmente está em uso no Nivolumab (Opdivo) na dose de 180 mg (5 frascos com 40 mg- 20 ml são descartados), por semana, a cada 14 dias. Porém, como dito, ainda não foi possível determinar a duração ideal da terapia, portanto, o tratamento poderá ser continuado conforme resposta obtida/tolerância.

Com base no que foi exposto acima, destaca-se que a raridade desta neoplasia, dificulta o empreendimento de estudos randomizados e, consequentemente, a obtenção de consenso terapêutico. Além disso, é necessário o desenvolvimento de novos estudos nesta área para o melhor entendimento dessa entidade clínica.

5. CONCLUSÃO

O Linfoma de grandes células T anaplásico é uma das entidades mais recentemente conhecidas e o subtipo ALK negativo possui um prognóstico menos favorável. Assim, é importante que os profissionais da área da saúde e a comunidade acadêmica tenham conhecimento do tema, tendo em vista a importância social e científica que ele apresenta.

Como visto, o que torna o caso descrito incomum é a possível transformação do linfoma não Hodgkin de células T em linfoma Hodgkin, observada pela imuno-histoquímica. Trata-se então de um caso raro, sem grandes referências na literatura, principalmente em relação ao tratamento, que no Brasil representa uma inovação.

Logo, ressalta-se que a raridade desta neoplasia, dificulta o empreendimento de estudos randomizados e, conseqüentemente, a obtenção de consenso terapêutico. Assim, é necessário o desenvolvimento de novos estudos nesta área para o melhor entendimento dessa entidade clínica.

6. REFERÊNCIAS

1. Hospital de Amor [homepage na internet]. Tipos de câncer: Linfoma [acesso em 22 abril 2019]. Disponível em: <https://www.hcancerbarretos.com.br/linfoma>.
2. Chiattonne CS, Brasil SAB. Linfomas de células T/ NK. In: Zago, MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu; 2013. 531-538.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. Pathology and Genetics. Tumors of hemathopoetic and lymphoid tissues. 4 ed, Lyon, France: IARC Press; 2008.
4. Savage KJ. Peripheral T- cell lymphomas. Blood Rev. 2007; 21: 201- 16.
5. De Leval L, Gaulard P. Pathobiology and Molecular Profiling of Peripheral T- cell lymphomas. J Clin Oncol. 2007; 25: 3321-9.
6. Savage KJ, Harris NI, Vose JM, et al. ALK- negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is clinically and immunophenotypically diferente from both ALK- positive ALCL and peripheral T- cell lymphoma not otherwise specified: report from the International Peripheral T- cell Lymphoma Project Blood. 2008; 111: 5496- 504.
7. Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30 (+) anaplastic large cell lyphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical freatures. Blood. 2000; 96: 3681- 95.
8. Carbone PP. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971; 31(11):1860-1.
9. Instituto Oncoguia [homepage na internet]. Estadiamento do Linfoma Não

Hodgkin [acesso em 22 abril 2019]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-do-linfoma-nao-hodgkin/1022/310/>

10. Stephen MA, Mayo JA. Clin Proc. August. 2005; 80 (8):1087-1097.
11. Van Besien K, Há CS, Murphy S et al. Risk Factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood. 1998; 91:1178-1184.
12. Stephen M Ansell, James Armitage-Mayo Clin Proc. August. 2005; 80(8):1087-1097.
13. Wolski J, Fassina K, Fernandes MS. Indicações de Transplante de Medula Óssea (TMO) em Linfomas não de Hodgkin. Rev. Bras. Oncologia Clínica. 2005; 2(6): 31-36.
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127 (20): 2375-3390.
15. Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Tipos de câncer: Linfoma Hodgkin e não Hodgkin [acesso em 22 abril 2019.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin> e <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>
16. Kansara R, Savage KJ. The problem with eyelophosphamide, doxorubiein, vincristine and prednisone for treatment of peripheral T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014; 55(4): 727-9.
17. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2015; 126 (1): 17-25.
18. Attarbaschi A, Mann G, Rosolen A, Williams D, Uyttebroeck A, Marky L,

Lamant L et al. Limited stage I disease is not necessarily indicative of an excellent prognosis in childhood anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2011; 117 (21): 5615-5619.

19. Colleoni GWB, Salles MJC, Inaoka RJ, Guimarães T. Linfomas: diagnóstico e tratamento. *Infectologia hoje* [periódicos na Internet.]. [acesso em 22 abril 2019]; Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2016/07/Infecto-Hoje-10.pdf>.

20. Rego EM, Santos GA. Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; 31(5): 367-374.

21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (27): 3059-3067.

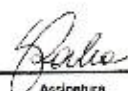
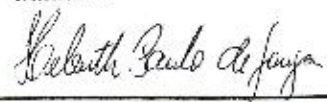
22. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. Uma revisão do transplante autólogo de células-tronco no linfoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017; 12 (3): 217–226.

23. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Guia prático para o oncologista clínico [acesso em 20 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.sbec.org.br/app/webroot/guia-pratico/guia43.pdf>.

24. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, et al. Comparação da sobrevida em pacientes com linfoma de células T após transplante autólogo e alogênico de células-tronco como estratégia de linha de frente ou em doença recidivada. *Transplante de medula óssea Biol*. 2015; 21 (5): 855-9.

25. Senter PD, Sievers EL. A descoberta e desenvolvimento de brentuximabe vedotina para uso em linfoma de Hodgkin recidivado e linfoma anaplásico sistêmico de grandes células. *Nat Biotechnol.* 2012; 30 (7): 631–7.
26. Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, um conjugado anti-CD30-monometil-auristatina E com atividade antitumoral potente e seletiva. *Blood.* 2003; 102 (4): 1458–65.
27. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Ativação intracelular de SGN-35, um potente conjugado anticorpo anti-CD30. *Clin Cancer Res.* 2010; 16 (3): 888–97.
28. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: Uma Revisão no Linfoma de Hodgkin CD30 Positivo. *Drugs.* 2017; 77: 435–445.
29. Barcelos MM, Navarini AL, Bellettini RW, I-Ching L, Silva MCS. Importância da análise da proteína PAX-5 no diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin e linfoma difuso de grandes células B em biópsia de mediastino. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; 31(5).
30. Zarate-Osorno A, Medeiros LJ, Kingma DW, Longo DL, Jaffe ES. Doença de Hodgkin Após linfoma não-Hodgkin. Estudo clínico-patológico e imunofenotípico de nove casos. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17 (2): 123-32.
31. Ansell SM. Nivolumabe no tratamento do linfoma de Hodgkin. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(7): 1623-1626.

7. ANEXOS

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS T ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO, CD30 POSITIVO: UM RELATO DE CASO			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 1			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4: Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: SYLVIA FATMA DOMES ROCHA			
6. CPF: 038.315.178-10		7. Endereço (Rua, n.º): TRINTA E UM DE MARÇO COLÔNIA DO MARCAL 3444 SÃO JOÃO DEL REI MINAS GERAIS 36302018	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 31987351545	10. Outro Telefone:	11. Email: sylvia_rocha@yahoo.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 07 / 04 / 2022		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: IPTAN- INSTITUTO DE ENSINO SUPERIOR PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES LTDA		13. CNPJ: 08.219.484/0001-68	14. Unidade/Orgão: Pró-reitoria de Pesquisa e Extensão
15. Telefone: (32) 3379-2725		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: Heberth Paulo de Souza		CPF: 578.882.736-91	
Cargo/Função: Pró-reitor de Pesquisa e Extensão		 Assinatura	
Data: 05 / 04 / 2022			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo, CD30 positivo; um relato de caso.

Pesquisador responsável pelo projeto: Suelen Martins Perobelli.

Contato do pesquisador (preferencialmente institucional): Suelen.perobelli@uniptan.edu.br

Demais pesquisadores: Maria Isabela Berigo da Costa, Priscila Dayane Vargas, Cássia Luana de Castro Faria, Sylvia Fátima Gomes Rocha.

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa. O documento a seguir apresenta todas as informações que a senhora precisa saber sobre essa pesquisa que estamos fazendo. A sua participação nesse estudo é muito importante para nós, mas, se a senhora não quiser ou não puder participar, ou se quiser desistir depois que assinar, isso não vai trazer nenhum problema para a senhora.

Danielle Berigo da Costa, residente na Rua Pedro Ramos, número 87, bairro Brasília em ARCOS-MG, comerciante, portadora do documento de identidade MG-16.990.789, concorda de livre e espontânea vontade em participar da pesquisa Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo, CD30 positivo; um relato de caso. Declara que foram dadas todas as informações necessárias e que foram esclarecidas todas as dúvidas por ela apresentadas. Declara ainda que está ciente que:

1. O estudo é importante por ser um caso raro, o que é evidenciado por ser a única paciente em tratamento da doença em um dos maiores hospitais oncológicos da América Latina. Assim, é importante que os profissionais da área da saúde e a comunidade acadêmica tenham conhecimento do tema, tendo em vista a importância social e científica que ele apresenta.
2. O estudo vai ser feito para analisar possíveis fatores que possam interferir na resposta ao tratamento dos linfomas, através de um relato de caso, de uma paciente com Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo CD30 positivo, que foi submetida a várias linhas de tratamento. Além disso, visa relatar a história clínica da paciente, sinais e sintomas, e os exames realizados para o diagnóstico, no intuito de compreender seus aspectos patológicos, evolução, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento; além de verificar os benefícios da terapêutica adotada e seu efeito sobre o prognóstico do paciente.
3. Os resultados desse estudo poderão trazer como benefício a difusão de dados para a comunidade científica, a respeito da transformação de neoplasias linfoproliferativas, fato

evidenciado no caso em questão, e assim demonstrar as possíveis linhas de tratamento disponíveis, que podem levar ao sucesso do desfecho clínico.

4. Na pesquisa será feita entrevista com a paciente de modo a entender a história clínica, análise de prontuário cedido formalmente pela instituição de origem, revisão de literatura sobre o tema em questão e publicação do relato de caso.

5. A entrevista e análise de prontuário serão feitas apenas para esse estudo e não vai interferir em algum tratamento que a senhora esteja fazendo, não vai curar ou causar problemas a senhora.

6. Durante a entrevista, análise de prontuário e publicação do relato de caso pode ocorrer desconforto mínimo, como a exposição da história clínica, e por ventura da identidade da senhora.

7. Para que o risco de exposição seja menor, a identificação da senhora será feita por meio de iniciais e não serão descritos o nome da cidade de origem ou da instituição onde foi realizado o tratamento, além de não expor fotos da senhora.

9. A sua participação nessa pesquisa não é para tratar de alguma doença.

10. A sua participação nessa pesquisa não implicará em despesas nem em remuneração.

11. Todas as informações que te identifiquem nesse estudo serão secretas e só os autores terão conhecimento delas.

12. Os autores poderão apresentar ou publicar os resultados desse estudo, mas as informações que te identifiquem não vão aparecer de forma alguma.

13. Tem a liberdade de desistir ou de parar de colaborar nessa pesquisa no momento em que desejar, sem ter que explicar o motivo.

14. Se desistir de participar da pesquisa, isso não vai causar nenhum prejuízo para sua saúde ou para seu bem-estar, nem vai atrapalhar seu atendimento ou tratamento médico.

15. Quanto aos resultados da pesquisa, informa que:

☒ Deseja saber dos resultados.

☐ Não deseja saber dos resultados.

SÃO JOÃO DEL REI, 9 DE MARÇO DE 2020.

Danielle Bezerra da Costa

Assinatura do participante da pesquisa

Maria Helena Bezerra da Costa

Assinatura do pesquisador que aplicou o termo

	Centro Universitário "Presidente Tancredo de Almeida Neves" Comitê de Ética em Pesquisa Tel.: (32) 3379-2725 - Ramal 202 E-mail: cep@uniptan.edu.br	
FORMULÁRIO PARA APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA		
1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO		
Título: Linfoma não Hodgkin de grandes células T anaplásico ALK negativo, CD30 positivo: um relato de caso.		
2. IDENTIFICAÇÃO E CONTATO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL		
Nome completo: Suelen Martins Perobelli	Titulação: Doutora	
Endereço Institucional: Avenida Leite de Castro, 1101- Fábricas, São João Del Rei-MG 36301-182.		
E-mail: Suelen.perobelli@uniptan.edu.br	Celular:	
Link para currículo na Plataforma Lattes: http://lattes.cnpq.br/6957697212302766		
3. IDENTIFICAÇÃO E CONTATO DOS DEMAIS PESQUISADORES		
Nome completo: Maria Isabela Berigo da costa		
Nome completo: Sylvia Fátima Gomes Rocha		
Nome completo: Priscila Dayane Vargas		
Nome completo: Cássia Luana de Faria Castro		
4. IDENTIFICAÇÃO DOS ORIENTADORES		
Nome completo: Sylvia Fátima Gomes Rocha	Titulação: Mestre	
E-mail: sylvinha_rocha@yahoo.com.br		
Link para currículo na Plataforma Lattes: https://lattes.cnpq.br/6340393273989934		
5. INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES		
Nome: Hospital do Amor de Barretos		
6. INTRODUÇÃO		
Os linfomas constituem um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas que se originam de células do tecido linfóide, a grande maioria tem origem nas células B e uma minoria, em células T.¹ Eles são classificados em Linfoma Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), os quais diferem entre si pelos tipos de células encontradas à microscopia, pelo comportamento biológico e pela resposta à terapia.¹		
Dentre os Linfomas não Hodgkin, o Linfoma de grandes células T anaplásico (ALCL) é uma das entidade mais recentemente reconhecidas.² Ele é caracterizado pela presença de células grandes, anaplásicas, com tendência a crescimento coesivo e sinusoidal.² A descoberta do antígeno Ki-1 (CD30) permitiu o reconhecimento dessa entidade, pois as células desse linfoma mostram-se fortemente reagentes a esse antígeno.^{3,4,5} Há duas formas reconhecidas, segundo a apresentação primária do linfoma: comprometimento inicial da pele ou sistemicamente.² A forma primária sistêmica representa cerca de 3% dos linfomas não Hodgkin dos adultos, 10 a 20% dos linfomas não Hodgkin das crianças e 12% dos linfomas de células T periféricas.^{3,4,6,7}		
Clinicamente, os pacientes em geral se apresentam com linfonodomegalia generalizada, porém, o comprometimento extranodal, como ossos, tecido conectivo e pele, é frequente.² Mais da metade dos pacientes apresenta estágio III ou IV ao diagnóstico, e sintomas sistêmicos como febre são comuns.^{6,7} De 55 a 85% dos portadores de ALCL apresentam uma anormalidade citogenética específica: a translocação (p23; q35).^{8,9} Essa mutação leva a produção de uma proteína quimérica que induz a ativação da tirosinocinase ALK.² Essa ativação parece ser responsável pela transformação neoplásica.		