

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PRISCILA COUTO DE OLIVEIRA
PROFESSOR-ORIENTADOR (LUÃ CARDOSO DE OLIVEIRA)

**LINFOMA DE HODGKIN – CONCEITOS, HISTOLOGIA, DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTO.**

RIO DE JANEIRO

2021.1

**LINFOMA DE HODGKIN – CONCEITOS, HISTOLOGIA, DIAGNÓTICO E
TRATAMENTO.**

TÍTULO DO TRABALHO EM INGLÊS

Priscila Couto de Oliveira

Graduanda do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário São Jose.

Orientador Prof. Dr. Luã Cardoso de Oliveira

RESUMO

Linfomas são neoplasias geradas no sistema imunológico que dão origem aos linfócitos B, T ou células *natural killer*, essas neoplasias do sistema imunitário com procedência em linfócitos que envolvem os tecidos linfoides com desenvolvimento de massas tumorais e estão divididos em dois grupos principais que são eles: linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgkin. Alguns fatores de risco têm sido descritos como: história de linfoma na família, imunossupressão (casos de transplante de órgãos), doenças autoimunes, exposição à radiação, contatos com herbicidas e doenças infecciosas.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin, imunohistoquímica, neoplasias.

ABSTRACT

Lymphomas are the abnormal increase of B and T lymphocytes or natural killer cells generated in the immune system. These neoplasms of the immune system can involve lymphoid tissues especially when lymphocytes are involved, with the development of tumor masses. These lymphomas are divided into two main groups, namely: Hodgkin lymphomas (HL) and non-Hodgkin lymphomas. Some risk factors existed, such as: family history of lymphoma, immunosuppression (organ transplant cases), autoimmune diseases, exposure to radiation, contacts with herbicides and infectious diseases.

Key words: Hodgkin Lymphoma, immunohistochemistry, neoplasm.

1. INTRODUÇÃO

O Linfoma de Hodgkin (LH) tem sido um desafio ao longo de mais de 180 anos. Designado inicialmente como Doença de Hodgkin por Samuel Wilks em 1865 que deve o seu nome a Thomas Hodgkin, o primeiro a descrever a doença em 1832, sua descoberta se confirmou através da observação de 15 doentes, e assim foi proposto a designação da “Doença de Hodgkin”. Foram relatadas algumas características histológicas da doença por Langhans em 1872 e Greenfield em 1878, porém se deve a Carl Sternberg em 1888 e a Dorothy Reed em 1902 a descrição da característica celular binucleada e multinucleada de forma independente associadas a doença. A visão de Sternberg foi contestada por Reed, por ter relacionado a doença com a tuberculose, porém nenhum reconheceu sua origem neoplásica.

Segundo Diehl, os linfomas geralmente apresentam sintomas inespecíficos assim como: febre, suores noturnos, perda de peso, prurido e astenia.

Por ser uma neoplasia linfoproliferativa, o LH é histopatologicamente caracterizado pela presença de células neoplásicas com variações morfológicas denominadas de *Reed-Sternberg*.

Segundo a classificação da OMS em 2008, o LH engloba duas características clínicas e anatomopatológicas distintas: o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) que envolve 95% dos casos e o Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocítico Nodular (LHPLN) envolvendo 5% dos casos. No LHC se divide entre quatro subtipos, que são eles: esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária.

Por ser uma neoplasia rara, o LH tem uma incidência com cerca de 3 casos por 100000 habitantes relatados por ano, representando cerca de 30% entre todos os linfomas no mundo. Embora haja semelhanças entre o LHC e LHPLN, ambos apresentam características clínicas e anatomopatológicas diferenciadas, com isso pode-se dizer que são considerados como, entidades distintas.

A vasta investigação desenvolvida nas últimas décadas nessa área, tem permitida que a classificação do conjunto dos parâmetros morfológicos, clínicos, genéticos e imunofenotípicos, se resultam em um processo bastante significativo na abordagem do LH.

Em divulgação, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), registrou uma evolução progressiva na escala do câncer, com características agravantes em termos de saúde pública,

por meio desse registro de dados, em base da população brasileira, o LH tem sido classificado como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os linfomas.

Nos países desenvolvidos os casos correspondentes à doença ficam em segundo lugar, perdendo somente para as leucemias. Em uma estimativa de aproximadamente 15% entre as neoplasias infantis, se apresentam pelo grupo do LH, sendo o tumor sólido mais frequente dentre a faixa etária pediátrica.

Em países industrializados, o LH tem sido descrito por uma distribuição bimodal de acordo com a idade, tendo sua infecção inicial aos 20 anos e atingindo o segundo pico entre 50 anos de idade. Dados relatados entre Europa e Estados Unidos, mostram uma incidência de aproximadamente 3% dos casos investigados.

O LH pode assim surgir em qualquer idade, embora raramente seja encontrada em crianças e tendo um pico de incidência em adultos jovens, sendo também, mais frequente nas pessoas do sexo masculino, é uma doença localizada e assintomática na maioria dos casos diagnosticados.

O quadro clínico é caracterizado por taxas altas de respostas linfocitárias, tendência de recaídas tardias e o risco de progressão histológica decorrente de linfomas de grandes células. Para confirmação do diagnóstico é exigido a revisão por um patologista experiente, o maior estudo realizado, contou com a presença de 426 pacientes, que incluía 17 países da América do Norte e Europa, portanto 49% dos casos tiveram que ser reclassificados após essa revisão histopatológica.

Alguns estudos recentes mostram uma faixa de 12% em dez anos no progresso histológico. A sobrevida é de grande semelhança à do linfoma difuso de células grandes, após sua transformação.

Por esse motivo, não é recomendado realizar a abordagem mais conservadora da doença localizada. No quadro entre crianças e adolescentes, é proposto o tratamento local e quando possível uma sessão cirúrgica completa, seguida de monitoramento, já em adultos e pacientes que estejam com a doença em estágio avançado, devem fazer o tratamento com radioterapia nos campos envolvidos e seguir em monitoramento clínico.

Uma das opções que também apresentou resultados positivos na melhora do quadro é o rituximabe, porém sendo também de um custo mais alto.

2. FATORES DE RISCO

Foram associados vários fatores de risco no desenvolvimento do LH, assim como, história prévia por mononucleose, uma infecção viral causada pelo vírus Epsteins-Barr, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, transplante de órgãos sólidos ou de progenitores hematopoiéticos, antecedentes em doenças autoimunes, fatores genéticos e uso de imunossupressores farmacêuticos.

2.1 VÍRUS DE EPSTEIN-BARR E OUTROS

A infecção primária pelo vírus de Epstein-Barr acontece geralmente na infância, podendo ser de forma assintomática ou sintomática, porém a exposição tardia do vírus pode evoluir no desenvolvimento de mononucleose infecciosa, sendo considerado um herpesvírus com tropismo para os linfócitos.

Seguido da infecção primária, o vírus se mantém vigente durante o resto da vida nas células de memória B, porém sendo mantendo-se controlado pela resposta dos linfócitos T.

Cerca de 95% da população mundial adulta é soropositiva, pois a infecção se mantém em aumento ao decorrer dos anos.

Dentre 20 a 100% dos casos de LH, apresentam associações à infecção pelo vírus de Epstein-Barr, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento do LH. A variação é associada com a idade, sendo mais frequente em crianças e idosos, sendo mais frequente no sexo masculino, mais frequente na Ásia do que nos EUA e mais comum histologicamente em Linfoma de Hodgkin Clássico de Celularidade Mista e Linfoma de Hodgkin Clássico de Depleção Linfocitária (LHCCM e LHCDL).

Indivíduos com histórico de mononucleose infecciosa apresenta um risco aumentado de 3 a 4 vezes no desenvolvimento de LH sendo associado ao vírus de Epstein-Barr, o risco é superior em caso de imunodeficiência.

Quando o LH é associado ao vírus de Epstein-Barr, ele é logo detectado em todas as células tumorais, tendo assim, sua infecção viral clonal indica sua existência antes mesmo de ocorrer a transformação das células malignas e identificando assim a hipótese do vírus ser o agente causador do LH.

Associado ao vírus Epstein-Barr, o LH mostra uma predisposição na ativação do vírus durante o ano anterior a data do seu diagnóstico. No contexto do processo de imunossenescência, a imunossupressão pode explicar a maior incidência do LH na associação do vírus em uma idade mais avançada.

Outros vírus que também podem estar associados na etiologia do LH e não associados ao vírus Epstein-Barr são, citomegalovírus, poliomavírus JC, os herpesvírus humanos 6,7 e 8, SV40 e BK, adenovírus, o vírus do sarampo e os vírus T-linfotrópico humano, porém não há evidências atuais do seu envolvimento.

2.2 IMUNODEFICIÊNCIA

Um dos riscos de desenvolvimento de LH que está aumentando fortemente é no contexto de imunodeficiências primárias e adquiridas. O aumento da infecção pelo vírus da imunodeficiência está relacionado consideravelmente ao aumento de risco de LH em até 10 vezes.

Cerca de 80 a 100% dos casos estão relacionados aos subtipos de LHCCM e LHCDL. Associando também a imunossupressão a ativação do vírus varicela-zoster, sendo mais sutil, porém, constituindo mais um fator de risco.

Embora seja uma situação bem rara, o transplante de órgãos sólidos ou de progenitores hematopoiéticos, pode aumentar igualmente o risco das ocorrências de LH, tais como, a utilização de imunossupressores farmacêuticos em patologias autoimunes.

2.3 AUTOIMUNIDADE

Doenças autoimunes têm a caracterização descontrolada de respostas linfocitárias contra antígenos e da produção de anticorpos, causando assim, lesões em articulações e pele. Em histórico familiar ou até mesmo pessoal de artrite reumatoide, trombocitopenia imune, lúpus eritematoso sistêmico, colite ulcerosa ou sarcoidose, pode encontrar associações a um risco aumentado de LH. Essa associação referente ao risco de LH e doenças autoimunes, tende de ser explicada parcialmente pela estimulação crônica das células B sendo mediadas

por auto antígenos, dando condicionamento emergencial a um clone maligno e imunossupressor terapêutico referente a essas patologias.

2.4 FATORES GENÉTICOS

Cerca de 4,5% de todos os novos casos diagnosticados, representa o LH familiar. Para o LH a preposição genética é suportada pela existência em casos familiares, associando assim a genes específicos. Sendo assim, há um risco relativo de 100 vezes o desenvolvimento em gêmeos monozigóticos, que indica o efeito em genes compartilhados, cerca de 7 vezes mais entre irmãos de pessoas doentes com idade inferior a 45 anos.

Tendo o risco inferior também em doentes jovens com múltiplos irmãos mais velhos, tendo a justificativa da exposição precoce de agentes patogênicos mais comuns na infância, assim como o vírus Epstein-Barr.

2.5 OUTROS FATORES

O risco de desenvolvimento de LH pode estar considerado também a fatores externos, como a exposição ao pó de madeira e produtos químicos tais como os herbicidas, os cloro fenóis e as radiações ionizantes, mas em geral engloba os fatores de riscos ambientais, ocupacionais e os químicos, não apresentando evidências sólidas.

3. FISIOPATOLOGIA

Há dois aspectos importantes entre a fisiopatologia do LH, que são: um escape do apoptose e uma diminuição da imunidade celular. Atualmente um dos mecanismos aceitáveis para o escape do apoptose, é a ativação do NFkB, fato de transição nuclear, o qual aumenta a expressão do oncogene.

O qual seria o principal elemento referente a uma via comum de vários estímulos. Que de fato, são variadas formas de ativação descritas referente a via do NFkB referente ao LH. Sendo a de maior importância através do vírus Epstein-Barr. Grande parte de seus antígenos com potencial oncogênico, podendo mimetizar a via do CD40, seu receptor de membrana que desencadeia uma cascata da reação e tendo seu término em ativação de NFkB.

Tendo em vista outros tipos de mecanismos que age na ativação do NFkB, nomeando a presença da mutação de seu inibidor, o IκB as quais são bem raras, e a ativação por ocitocinas, assim como ocorre com a estimulação através da interleucina 13. Recentemente, há um estudo sobre o papel do c-FLIP, que seria uma das proteínas anti-apoptótica, com expressão de demonstrar na maioria dos relatos com LH clássico.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Para um diagnóstico atestado, estadiamento e para início de um tratamento, é essencial o conhecimento da apresentação clínica do LH. Como já referido, o mesmo pode ter seu surgimento em qualquer idade, com seu pico de incidência em adolescentes e adultos jovens entre 15 a 35 anos e após os 55 anos, com uma ligeira predominância a sexo masculino. Além de suas características epidemiológicas típicas, em grande maioria dos casos, é apresentado inicialmente com uma linfadenopatia superficial persistente, firme, indolor, predominantemente supradiafragmática e uma consistência dura-elástica, sem nenhum outro sintoma associado.

Na anamnese, esperamos encontrar alguns sintomas constitucionais, sendo assim, os sintomas clássicos entre eles, febre, suores noturnos e perda ponderal, causada em cerca de até 25% dos doentes. A febre ocorre em cerca de até 27% dos doentes, na qual geralmente é baixa e irregular, que, no entanto, está descrita em um padrão, sendo ele o Padrão de Pel-Ebstein, raro sendo virtualmente diagnosticado. Refere-se a um padrão cíclico de febre alta, e persiste podendo durar de uma a duas semanas, que alterna com períodos de apirexia de semelhante duração. Podendo também haver outros sintomas, como o prurido, que possui pouco significado clínico, a clássica dor ganglionar após a ingestão de álcool, apesar de estar presente em menos de 10% dos doentes, é uma característica presente.

É importante destacar duas das situações em que o LH pode se apresentar de forma pouco visual, na idade avançada e por infecções de pacientes com HIV, em caso de infecção HIV a doença extraganglionar é mais frequente e associada a sintomas de B, podendo ocorrer disseminação em locais pouco comuns, tais como, tecido músculo esquelético, sistema nervoso central, pleura e vísceras abdominais, sem atingimento esplênico. Já em idosos, os sintomas sistêmicos são mais comuns e a doença acaba envolvendo a região infradiafragmática.

Podendo ainda encontrar pacientes com queixas de dor óssea que são associadas aos fenômenos compressivos, e em caso das doenças torácicas extensas, encontramos também queixas respiratórias. Nos exames objetivos, o mais comum é encontrar presença de adenomegalias não dolorosas, localizadas caracteristicamente em cadeias ganglionares na região do pescoço, axilas e supra claviculares. Podendo ocasionar síndrome da veia cava superior por compressão de adenomegalias mediastínicas, embora não sejam tão frequentes. Podemos encontrar sinais de derrame pleural em alguns exames específicos do tórax, em alguns casos, podemos encontrar também hepato ou esplenomegalia. Sendo raros os casos de manifestações cutâneas, sendo encontrados mais frequentes casos de eritema nodoso.

Laboratorialmente, podemos encontrar no hemograma alguns casos de citopenias, em casos de doenças avançadas e na histologia de depleção linfocitária, ocorrendo inclusive por fenômenos autoimunes. Por outro lado, podem ser encontrados também alguns casos de agranulocitose ou trombocitose. Ocorre o aumento de VSE ou LDH, em caso de doenças avançadas e sintomáticas. Pode ocorrer a elevação inespecífica da fosfatase alcalina em fases limitadas da doença, essa elevação também pode ser encontrada na fase avançada da doença com atingimento hepático, medular ou ósseo.

Podemos encontrar um padrão de coletasse, não somente intra-hepática como também por obstrução biliar decorrente de adenomegalias porto-hepáticas. As alterações laboratoriais mais raras são encontradas como hipoglicemia ou hipercalcemia. Frequentemente encontramos nos exames radiológicos, alargamento do mediastino, mais frequente em mulheres jovens e com padrão de Esclerose Nodular. Além de adenomegalias mediastínicas, é encontrado também na TC torácica, derrame pleural e pericárdico. Lesões de parênquima pulmonar são raramente encontradas. A RM é feita com interesse apenas em avaliar algumas situações específicas para saber se há casos com atingimento ósseo ou compressão medular.

5. HISTOLOGIA

Para ter um diagnóstico definitivo, requer um estudo aprofundado histológico por meio de um anatomopatologista experiente, obtendo informações através da realização de biópsia ganglionar, tendo em vista que os sintomas, alterações laboratoriais e os sinais da doença, são similares a de diversas outras doenças.

De acordo com as guidelines relatadas na National Comprehensive Cancer Network (NCCN), biópsias aspiradas por agulhas de calibres menores, feitas de forma isolada, são geralmente insuficientes para um diagnóstico inicial. Mesmo que esse método de biópsia seja adequado, é recomendado a realização por biópsia excisional de gânglios linfáticos. A classificação de neoplasias linfoides já referidas pela OMS em 2008, é reconhecida pela existência de dois tipos histológicos de LH: LHC e LHPLN.

Uma característica comum entre elas, é que ambas permitem diferenciar a nível histológico o LH de outros tipos de linfomas e até mesmo de outros tumores malignos, é a presença de um número reduzido de células neoplásicas no tecido afetado, que constitui cerca de apenas 1% da massa tumoral, distribuídas num fundo abundante de células não-neoplásicas acessórias e inflamatórias.

5.1 - LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

De forma geral, o LHC é caracterizado pela presença de células de Reed-Sternberg, que são elas, células de tamanho grande, multinucleadas com o nucléolo proeminente eosinófilo, e de células de Hodgkin, equivalentes mononucleares das primeiras, que são designadas pelo conjunto das células de Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS). Se distinguem por quatro subtipos histológicos de linfomas, que são eles; LHCEN, LHCCM, LHCRL e o LHCDL, que de acordo com a morfologia das células de HRS e a composição do infiltrado celular. Em vista do que já foi referido, pode-se afirmar que, esses subtipos também se diferem entre si na incidência/epidemiologia, apresentação clínica e fatores de risco.

5.2 - LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO, ESCLEROSE NODULAR

O LHCEN, é caracterizado pela presença de nódulos de diversos tamanhos separados por bandas densas de colágeno, exibindo uma típica birrefringência verde exposto a luz polarizada, permitindo a distinção do LHCDL. A fibrose estende-se geralmente a partir da cápsula do gânglio de forma perivascular.

Os nódulos são compostos por um número variável de pequenos linfócitos e por células lacunares. Podem haver a presença abundante de neutrófilos e eosinófilos, causando por sua vez alguns microabscessos no interior dos nódulos. É de suma importância realçar que, em contraste com o LHCCM e o LHCDL, as células B são constituídas por uma vasta proporção do infiltrado linfocítico, preservando também a estrutura folicular.

As variantes das células de Reed-Sternberg, são constituídas pelas células lacunares, sendo assim, são designadas devido ao fator que ocorre retração da membrana citoplasmática. De forma comparativa às últimas, as células lacunares apresentam um núcleo menor, o nucléolo menos proeminente e o citoplasma em grande quantidade. As clássicas células de HRS geralmente são raras nesse subtipo, mas também podem estar presentes.

5.3 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO, CELULARIDADE MISTA

O LHCCM, é definido pela apresentação de células numerosas de HRS, que são distribuídas em um infiltrado difuso ou vagamente nodular, sem esclerose, embora podendo existir uma fibrose intersticial fina. Células de HRS possuem sua aparência típica e não é encontrado a presença de variantes destas células. Assim como o próprio nome já diz, o infiltrado compreende uma mistura de diversos tipos de células inflamatórias, possui uma quantidade predominante de pequenos linfócitos T, juntamente com uma variável de eosinófilos, plasmócitos, epitelióides, histiócitos, neutrófilos e fibroblastos. Por sua vez, pode-se encontrar alguns granulomas dificultando a visualização das células diagnósticas. Essa entidade inclui somente os casos com histologia característica, e os casos que não podem ser classificados como outro dos subtipos de LHC. Em países desenvolvidos, fica em segundo subtipo mais frequente sendo representado por 25% de todos os casos. É responsável pela

maioria dos casos de LHC em crianças. Apresenta-se como uma doença avançada e envolve os gânglios linfáticos, baço, fígado ou a medula óssea.

5.4 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO, RICO EM LINFÓCITOS

O LHCRL, é p subtipo identificado mais recentemente. É morfológicamente difícil de diferenciar do LHPLN, sendo assim fundamental recorrer a estudos aprofundados de imunohistoquímicos. Grande parte possui um padrão de crescimento nodular composto essencialmente por pequenos linfócitos B. Se houver presença de neutrófilos, eosinófilos e plasmócitos, serão em pequenas quantidades. Alguns nódulos são apresentados em áreas focais de fibrose e centros germinativos atróficos ou, com uma pequena frequência hiperplásica. Células de Reed-Sternberg geralmente são raras e localizadas no interior dos nódulos, perifericamente, no manto e zona marginal morfológicamente a células LP. Tem como característica, a presença dos folículos, é apresentado um fenótipo de tipo clássico, embora pode se assemelhar de rosetas de células T ao seu redor. De acordo com um pequeno número de casos, se apresenta um padrão de crescimento difuso, com células clássicas de HRS distribuídas no fundo de numerosos pequenos linfócitos que em contraste com o tipo nodular são sobretudo linfócitos T. Já foi entrado em questionamento se o LHCRL se trataria da mesma forma inicial de LHCEN, porém, em doentes submetidos a biopsias repetidas, os padrões histológicos se mantem constante.

5.5 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO, DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA

O LHCDL, se caracteriza por ser uma entidade que pode se apresentar em forma de um padrão de fibrose difusa ou, menos frequentemente, de um padrão reticular. Porém, em quais quer dos casos, existe uma alteração completa da arquitetura ganglionar. O primeiro assim como indicado pelo nome, se caracteriza por sua fibrose densa e difusa (sem presença de colágeno birrefringente), podendo também haver áreas de necrose. Existe um predomínio das células de HRS, sendo raras, caso ocorra, a presença de células não neoplásicas

inflamatórias e acessórias. A critério global, essas características correspondem a uma aparência ganglionar do tipo sarcomatóide. De acordo com a existência das camadas confluentes das células de HRS, define a variante reticular (ou sarcoma de Hodgkin). Em países desenvolvidos, o LHCDL é o menos comum entre os subtipos com cerca de 1% dos casos, apresentando uma incidência maior nos países em desenvolvimento. Na maioria dos casos é apresentada como uma doença avançada, que tipicamente há envolvimento infradiafragmático, esplênico ou extraganglionar (fígado e medula óssea).

5.6 LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMÍNIO LINFOCÍTICO NODULAR

O LHPLN, é a entidade a qual possui a aparência histológica mais distinta da do LHC. A arquitetura normal ganglionar desaparece, e em grande parte dos casos, não há centros germinativos residuais ativos. Apresenta-se geralmente um padrão de crescimento nodular, que pode ou não, ser acompanhado de áreas difusas, raramente se encontra um padrão de crescimento difuso puro. Basicamente, os nódulos são áreas de células B próximas de centros germinativos em transformação progressiva. Por outro lado, no tipo difuso, encontramos sobretudo células T e células de HRS não são detectadas. Inicialmente, as células neoplásicas eram denominadas por L&H (Lymphocytic and Histiocytic cells) ou popcorn, porém por recomendação da classificação OMS em 2008, a designação de células LP (Lymphocyte Predominant cells). Células grandes, com núcleo multilobulado, algo irregular e vesicular, presença de pequeno nucléolo basófilo, com citoplasma abundante. Ocorre em quantidades variáveis, em pequenas proporções, encontrado frequentemente isoladas, sem tendência de formação densa agregada. Fundo não neoplásico e sobretudo é representado por linfócitos pequenos e uma variável numérica de histiocitos, podendo formar, a nível focal, granulomas não necróticos. Visualiza-se raramente a presença de plasmocitos, eosinófilos e neutrófilos.

6. IMUNOFENOTIPAGEM

O exame de imunofenotipagem é uma avaliação altamente recomendada, não somente por estabelecer um diagnóstico correto, mas como também, poder classificar o LH e assim diferencia-lo dos outros tipos de linfoma. Para isso, é feita a marcação para CD3, CD15,

CD20, CD30 e CD45, no caso do LHC e, para CD3, CD15, CD20, CD21, CD30 e CD57, no caso do LHPLN, permitindo assim, ter um diagnóstico diferencial. Se caso desta forma não seja possível estabelecer o diagnóstico definitivo, é possível encontrar um painel extenso que possui todos os outros marcadores, incluindo os de superfície das células B. Praticamente em quase todos os casos de células HRS, são casos de CD30+, entre elas a maior parte com até 85% dos casos, são também de CD15+, porém nenhum desses são específicos.

7. IMUNO-HISTOQUÍMICO

O estudo do padrão imuno-histoquímico, nos permite compreender a etiologia e diferença das células malignas encontradas no LH. Com o estudo, é possível verificar as diferenças nos padrões de células Reed-Stenberg e as de L&H. Geralmente, os marcadores de linfócitos B como o CD20 e CD45, não são apresentados de primeira, por outro lado, são apresentados marcadores frequentes de outras células, tais como CD15 (presente em granulócitos) e o CD30 (frequente em monócitos e linfócitos T). Algumas técnicas incluindo a de PCR, mostram a presença de gene em cadeias pesadas em contraste com os marcadores de superfície das células Reed-Stenberg (mesmo que façam a sintetização de imunoglobulinas geralmente), que permitem assim, atribuir a uma origem de células B. Porém já em células L&H, são geralmente apresentados os marcadores de células B em CD20 e CD45, e não são apresentados os CD15 ou CD30 de quaisquer outra linhagem, o a mesma apresenta sua própria síntese de imunoglobulinas. Sendo assim, alguns estudos e autores mostram e defendem, que ambos os estereótipos celulares, se originam de células da linhagem B, a quais correspondem até 98% de todos os casos diagnosticados.

8. ESTADIAMENTO

A fase do estadiamento clínico, tem como objetivo avaliar a extensão da doença, para definição do seu prognóstico, e também para adequação terapêutica. O mesmo continua com seu modelo em vigor, classificado como Ann Arbor (modificação de Cotswold) (tabela I). A classificação mostra a importância que envolve as áreas ganglionares ou extraganglionares,

podendo ser de um ou de ambos os lados do diafragma, ajudando a diferenciar as doenças avançadas de limitadas. Uma das questões que são postas com frequência no estadiamento desses doentes, consiste em saber quando é necessário ser feito o mielograma ou a biopsia óssea. Uma vez que atinge a medula, ocorre apenas em 5 a 20% da data do diagnóstico, é raro ocorrer em jovens assintomáticos com doenças limitadas. Ao avaliar o fígado, só será considerado o atingimento hepático inequívoco em ausência de histologia, e se caso houver imagens nodulares por TC e ecografia abdominal documentadas. Hepatomegalias homogêneas isoladas ou até mesmo alterações na função hepática, não são dados suficientes para um diagnóstico do atingimento hepático. Já em casos de atingimento esplênico, só será considerado a palpação em evidência de uma esplenomegalia superior palpável a ponta do baço, documentação imagiológica de esplenomegalia, não será o suficiente.

Estádio	Características
I	Região ganglionar ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer)
II	Envolve duas regiões ganglionares, ao mesmo lado do diafragma.
III	Envolvimento ganglionar nos dois lados do diafragma.
III.I	Envolve gânglios do hilo esplênico, celíaco ou portais.
III.II	Envolve gânglios para-aórticos, ilíacos ou mesentéricos.
IV	Envolve extraganglionares, ou envolvimento localizado do fígado ou medula óssea.
Características Modificadas	
A	Sem sintomas de B
B	Febre, suores noturnos, perda ponderal superior a 10% do peso corporal (últimos 6 meses)
X	Doença volumosa ou Bulky, alargamento do mediastino superior a um terço ou adenomegalia superior a 10 cm
E	Envolvimento de um único local extraganglionar contíguo ou proximal,

Tabela I; com classificação Ann Arbor com modificação de Cotswold

9. TRATAMENTO

O tratamento é realizado de acordo com o quadro histológico do LH, e de acordo com o seu grupo de risco e seus estádios; inicial favorável, inicial desfavorável ou avançado. Essa classificação tem como objetivo adequar o organismo a intensidade terapêutica aos riscos que o doente pode correr, sem esquecer o potencial da toxicidade tardia. Por isso antes de iniciar qualquer tratamento, o recomendado é a realização de todos os procedimentos determinados. Os doentes com quadros recomendados a quimioterapia (QT) com doxorubicina, são avaliados pelas frações de ejeção ventricular esquerda, e em caso de QT com bleomicina, é necessário e de grande importância prova de função respiratória, com inclusão da difusão alvéolo capilar de monóxido de carbono. Algumas vacinas como a da gripe, meningocócica e pneumocócica, são aconselhadas somente em casos de radioterapia (RT) esplênica que esteja complementando o tratamento. Mulheres que ainda estejam em idade fértil, deverão realizar teste de BHCG, decorrente ao potencial teratogénico da QT. As QT que possuem componentes alquilantes, trazem um risco maior de falência ovariana e testicular precoce, é recomendado a preservação da fertilidade por criopreservação de espermatozoides e ovócitos, antes de iniciar qualquer tipo de QT com esses componentes ou até mesmo RT pélvica. Já a ooforopexia, é considerada por preservar a função ovariana em mulheres que estão na pré-menopausa se planejar com RT pélvica.

10. NOVOS TRATAMENTOS

Alguns novos agentes de citotóxicos tem sido estudados, e entre eles vinorelbina e a gemcitabina, mostraram fazer grandes efeitos em doentes que já estão submetidos a outros tratamentos, incluindo tratamento pós QT de doses altas. As imunoterapias tem aberto um amplo espaço em relação aos estudos de tratamento em LH, e cada vez mais aceito no papel patogénico do VEB, seu potencial tem sido estudado para utilização de linfócitos T citotóxicos, gerados em meio ex vivo, específicos para VEB. Desta forma, tem mostrado resoluções em sintomas de células B, tem sido eficaz pós transplante de células autólogas em doenças residuais, porém não mostrou melhoras em doenças de aspectos volumosos. Tem

sido avaliado entre as propostas, o uso de anticorpos monoclonais anti-CD30, podendo ser associado ou não as radioimunoterapias. Tem sido proposto também, utilização de anticorpos tumorais conjugados com anticorpos para antígenos de superfície, de anticorpos biespecíficos para antígenos de células tumorais e de células do sistema imunitário, com tentativa de aumentar o sistema imunitário hospedeiro, causando a morte de células tumorais.

11. CONCLUSÃO

Vimos nas últimas décadas, que há uma intensa investigação em progresso que nos mostra diversos significativos na abordagem do LH. Na atualidade é encontrado de uma forma geral e recomendada como a primeira linha de abordagem nos estágios iniciais em questão terapêutica combinada por QT+RT, já em estágios avançados o recomendado é o tratamento inicial por QT. Nos estágios clínicos de LHPLN, o tratamento pode ser feito através de RT isolada. Alguns estudos recentes, deram uma ênfase maior em relação ao dos PET em questões do valor prognóstico, se usados na fase inicial do tratamento, porém não é recomendado como uma prática diária. Em doentes de LH recidivante ou refratários, a melhor terapia considerada é a QT de alta dose seguida de transplante autólogo das células estaminais. De acordo com o desenvolvimento das novas terapias é possível verificar o aumento na sobrevivência dos casos aos 5 anos. De acordo com os estágios e fatores de risco mostrados, em até 95% dos casos com LH atingem a RC após a terapia de 1ª linha standart. Com o grande aparecimento de novos agentes que já estão mostrando eficácia na patologia, a nova geração de fármacos utilizados tem tido um grande impacto no paradigma do tratamento do LH, mostrando melhoria, eficácia, tolerabilidade e toxicidade de longo prazo. Além disso, contribuem para a identificação de novos marcadores da doença, deixando assim uma abordagem mais intensa e personalizada ao tratamento e descoberto do LH.

12. REFERENCIAS

- 1- INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Linfoma de Hodgkin - versão para Profissionais de Saúde. 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>> . Acesso em: 08 abril de 2019
- 2- Diehl V, Sextro M, Franklin J, *et al* Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999 17(3):776-83.
- 3- Parkin DM, Muir CS, Whelan et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI.* Lyon: International Agency for Research on Cancer 1992.
- 4- Goedert JJ, Coté TR, Virgo P et al. for the AIDS-cancer match study group. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 251: 1833-1839.
- 5- Horwitz SM, Hornig SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's Lymphoma. *Current Opinion in Hematology* 2000; 7: 235-240.
- 6- Brepoels L, Stroobants S. PET scanning and prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Curr Op Oncol.* 2008;20:509-16.