Doença de Hodgkin subtipo predominância linfocitária: características clínicas e patológicas

Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: clinical and pathological characteristics

CHRISTIANO PERIN – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
EURICO CERVO FILHO – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
FÁBIO LUÍS BECKER – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
GABRIEL ZATTI RAMOS – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
LIA RODRIGUES LOPES – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
MELISSA PIRES – Acadêmicos do 6º ano de Medicina da FFFCMPA.
LAURA MARIA FOGLIATTO – Professores da disciplina de Hematologia da FFFCMPA.
CLAUDIO GALLEANO ZETTLER – Professor Adjunto do Departamento de Patologia da FFFCMPA.
SÉRGIO ROITHMANN – Professores da disciplina de Hematologia da FFFCMPA.

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – Disciplina de Hematologia e Instituto de Pesquisas Cito-Oncológicas Prof. Heitor Cirne Lima

✉ Endereço para correspondência:
Christiano Perin
Rua João Paetzel, 964/302 CEP 91330-281
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone (51) 3381-3373
perinpoa@terra.com.br

SINOPSE

Introdução e objetivos: A doença de Hodgkin (DH) é uma linfoproliferação maligna de aspecto histológico heterogêneo. A DH subtipo predominância linfocitária (DHPL) constitui-se de uma forma mais rara e tem características clínico-patológicas peculiares: evolução clínica indolente, excelente prognóstico e taxa de cura acima de 80%. Este trabalho visa a revisar os casos de DHPL do Laboratório de Patologia da FFFCMPA, além de descrever as características epidemiológicas, imuno-histoquímicas e clínicas destes casos.

Pacientes e métodos: Foram analisados todos os casos de DH diagnosticados no período de janeiro de 1993 a maio de 2000. Os diagnósticos foram confirmados pela revisão do exame patológico convencional e pela realização de estudo imunohistoquímico. Os dados clínicos foram obtidos pela revisão do prontuário dos pacientes. Revisou-se idade, sexo, sítio inicial de envolvimento e evolução clínica dos casos de DHPL.

Resultados: Foram encontrados 108 casos de DH, dos quais 4 (3,7%) foram DHPL. A imuno-histoquímica demonstrou que essas células neoplásicas não expressam CD15 e CD30 e expressam CD20 (um marcador de linfócitos B). Setenta e cinco por cento dos pacientes eram masculinos, com estádios iniciais da doença. O número pequeno de pacientes e o manejo clínico muito heterogêneo não permitem outras considerações estatísticas.

Conclusões: Nossos achados são similares à literatura, que identificou a DHPL como uma entidade clínico-patológica distinta da DH clássica: é uma linfo-proliferação maligna derivada de células B, predominante em pacientes masculinos, apresentando-se geralmente de forma localizada em linfonodos periféricos e com evolução clínica indolente.

UNITERMOS: Doença de Hodgkin, Doença de Hodgkin com Predominância Linfocitária, Linfoma, Antígeno CD-20.

ABSTRACT

Introduction and objectives: *Hodgkin's Disease (HD) is an heterogeneous malignant lymphoproliferation. HD subtype lymphocyte predominance (LPHD) is rare and has distinct clinico-pathological features: it is an indolent disease, presenting an excellent prognosis and cure rate above 80%. In this study, we review LPHD cases diagnosed in the Pathology Laboratory of the FFFCMPA and describe clinical, pathological and immunohistochemical characteristics of these cases.*

Patients and Methods: *We identified all HD cases diagnosed from January 1993 to May 2000 in our laboratory. Diagnosis was confirmed by pathological review and immunohistochemical study was performed in the selected cases. Clinical data were collected from hospital patients files.*

Results: *One hundred and eight cases of HD were found, from which 4 cases (3.7%) were LPHD. Immunohistochemical study showed that LPHD malignant cells do not express CD15 and CD30 and express CD20 (a B cell marker). Seventy five percent of the patients were males, and presented with initial stage disease. The small number of patients and heterogeneous clinical management prevented other statistical considerations.*

Conclusions: *Our findings are overall similar to previous studies that identified LPHD as a distinct clinico-pathological entity: it´s a B cell-derived malignant lymphoproliferation, predominant in male patients, presenting generally with localized disease in peripheral lymphonodes and with an indolent clinical course.*

KEY WORDS: *Hodgkin's Disease, Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease, Lymphoma, CD-20 Antigen.*

INTRODUÇÃO

A doença de Hodgkin (DH) é uma neoplasia do tecido linfóide de etiologia e origem celular ainda indefinida, mas com alta taxa de curabilidade com os tratamentos atuais. Do ponto de vista histopatológico, a doença caracteriza-se pela presença de uma pequena proporção de células malignas, as células de Reed-Sternberg (RS) (Figura 1), associadas a um infiltrado variável de linfócitos e células inflamatórias (1). O padrão histológico da doença é heterogêneo e por mais de 50 anos têm sido feitos esforços para subclassificar a DH do ponto de vista patológico.

Mais recentemente, as técnicas de imunohistoquímica permitiram melhor classificação da doença, tendo sido definida, além da DH do tipo clássico (englobando os subtipos esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e o linfoma de Hodgkin rico

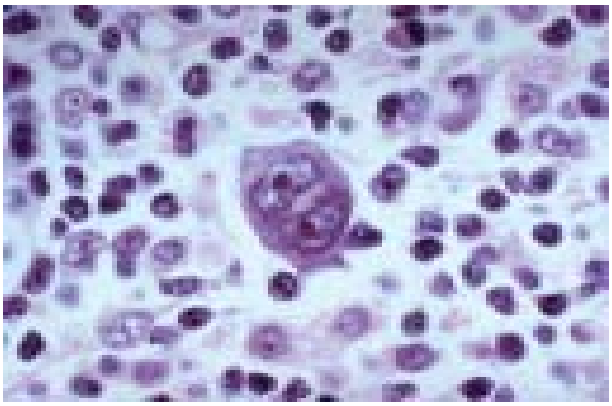


Figura 1 – Célula de Reed-Sternberg.

em linfócitos), a DH com predominância linfocitária (2).

A doença de Hodgkin do subtipo predominância linfocitária (DHPL) (Figura 2) representa 3 a 8% dos casos de DH e tem características clínicas e patológicas distintas da DH clássica.

Do ponto de vista anátomo-patológico, a DHPL caracteriza-se por proliferação geralmente nodular de pequenos linfócitos e de células neoplásicas variantes da célula de RS, que exibem núcleos lobulados, dobrados, com nucléolo inconspícuo, chamadas de células "em pipoca" ou células linfocíticas e histiocíticas (células L&H). Essas células têm perfil imunohistoquímico típico (CD20+, CD30–, CD15–) (Figura 3) e diferente das células de RS da DH clássica (CD20–, CD30+, CD15+). Isso indica origem celular diferente para as duas neoplasias (3).

A DHLP tem perfil clínico também específico: pico de incidência na quarta década, predomínio em homens, apresentação linfonodal limitada, ausência de sintomas constitucionais e curso clínico indolente (4, 5, 6).

Assim, o reconhecimento desse subtipo de DH pode ter implicações no tratamento desses pacientes, além de trazer novos conhecimentos sobre a biologia da DH.

Neste estudo, revisaram-se todos os diagnósticos de DHPL feitos no Laboratório de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) entre 1993 e 2000 e, também, os prontuários dos pacientes no Hospital Santa Rita, para descrever a prevalência e o perfil clínico dos pacientes no Serviço.

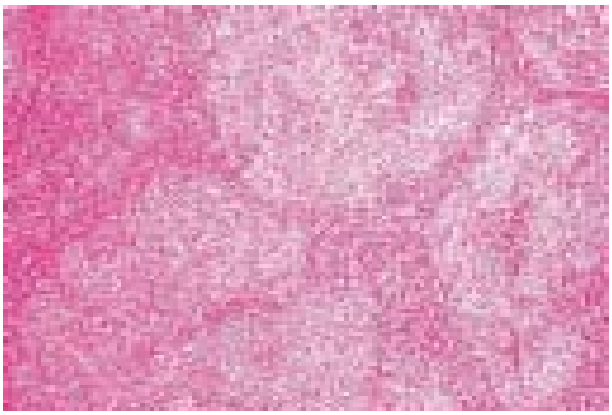


Figura 2 – Aspecto histopatológico da doença de Hodgkin subtipo predominância linfocitária.

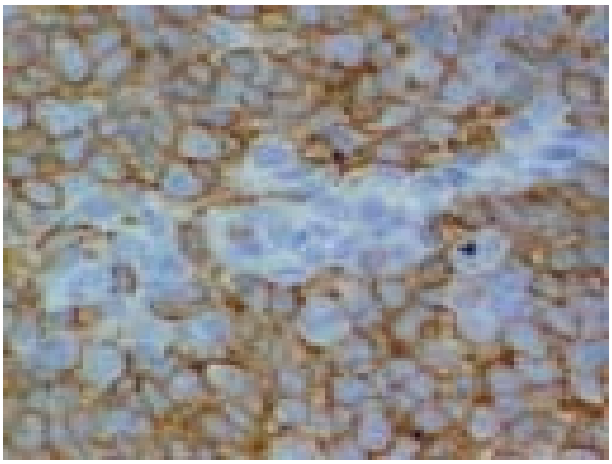


Figura 3 – Expressão de CD20 em superfície de linfócitos B em estudo imuno-histoquímico. HE 200X.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram identificados no Serviço de Patologia da FFFCMPA todos os casos com diagnóstico de DH no período de janeiro de 1993 a maio de 2000. Revisaram-se idade, sexo e tipo histológico de todos os casos. Os casos com diagnóstico histológico de DHPL e os sem subclassificação, tiveram suas lâminas revisadas por um dos autores (CGZ) no Serviço de Patologia da FFFCMPA. Foi realizado também estudo imunohistoquímico utilizando painel de anticorpos monoclonais CD45 Ra, CD45 Ro, CD20, CD30, CD15 e EMA. O diagnóstico histológico de DHPL foi realizado segundo os critérios da classificação REAL (2).

Foram revisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de DHPL nos arquivos do Hospital Santa Rita, sendo obtidas as seguintes informações: idade, sexo, sítio inicial de envolvimento, estadiamento clínico e/ou patológico (classificação de Ann Arbor revisada por Cotswolds) (7), presença ou ausência de sintomas B, terapia inicial utilizada e resposta ao tratamento.

Resposta completa ao tratamento foi definida como desaparecimento de todas as lesões por pelo menos 1

mês após o final do tratamento. Resposta parcial foi definida como a regressão de mais de 25% do tamanho inicial das lesões. Os demais casos foram considerados como fracasso terapêutico (ausência de resposta).

A sobrevida foi calculada a partir da data do diagnóstico da doença.

RESULTADOS

Foram identificados 108 casos de DH, dos quais 4 (3,7%) eram DHPL tipo nodular. A idade dos pacientes variou de 36 a 72 anos (média = 60 anos). Três dos quatro pacientes tinham entre 63 e 72 anos. Três pacientes eram do sexo masculino e um feminino; três eram brancos e um era negro.

Os diagnósticos de DHPL feitos por exames anátomo-patológicos convencionais foram revistos e foi realizado estudo imunohistoquímico. Dos quatro casos de DHPL novamente analisados, todos os casos foram negativos para CD15 e CD30 e positivos para CD45 Ra, CD45 Ro, CD20 e EMA.

A Tabela 1 resume as principais características clínicas dos pacientes.

Os sítios iniciais de envolvimento foram região cervical direita (2), cervical esquerda (1) e inguinal esquerda (1). Três casos foram estadiados clinicamente: 2 encontravam-se em estádio IIA; 1, em IV. Não havia dados suficientes no prontuário para o estadiamento do quarto caso. O paciente com DHPL em estádio IV apresentava envolvimento da medula óssea. Este paciente tinha, inicialmente, apenas envolvimento de linfonodo cervical direito e retardou sua procura por tratamento por, pelo menos, 4 anos. Nenhum dos pacientes apresentava doença nodal volumosa, esplenomegalia, hepatomegalia ou sintomas B (febre, emagrecimento e suores noturnos).

Dois pacientes foram tratados com quimioterapia exclusiva, um com protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazida), outro com protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona). Um paciente realizou radioterapia exclusiva. O quarto paciente não recebeu tratamento específico e foi perdido para seguimento.

Os dois pacientes tratados com quimioterapia exclusiva tiveram resposta completa. Um deles (estádio IV) foi ao óbito por sepse relacionada a neutropenia pós-ciclo de quimioterapia. O outro apresentou recidiva após 53 meses de acompanhamento (apresentação infradiafragmática inicial). Este paciente recebeu esquema de quimioterapia de segunda linha, obtendo nova remissão. O paciente tratado com radioterapia exclusiva teve resposta parcial e não foi submetido a outro tratamento, sendo perdido para acompanhamento.

DISCUSSÃO

Neste estudo revisaram-se os casos de DHPL, diagnosticados no Laboratório de Patologia da FFFCMPA. Foram revisadas as lâminas e realizados estudos imunohistoquímicos.

Os resultados confirmaram o fenótipo particular das células características da DHPL, distinto da DH clássica. Na DHPL, as células neoplásicas têm expressão do antígeno CD20 (típico dos linfócitos B), e não dos antígenos CD30 e CD15 (típicos da DH clássica). Esse achado sugere fortemente uma origem celular distinta para essas duas neoplasias linfóides.

A prevalência da DHPL foi de 3,7% em relação aos demais tipos de DH, confirmando a experiência de séries maiores (5, 6, 8).

Este relato de uma série pequena de casos não permite outras considerações estatísticas. Como descrito por outros (5, 8-12) (Tabela 2), nesta série

Tabela 1 – Características e evolução clínica dos pacientes com DHPL

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Sítio inicial	EC	Terapia	Resposta	Sobrevida	Situação
1	72	M	Cervical D	IV A	QT (MOPP)	RC	9 meses	Óbito
2	36	M	Inguinal E	II A	QT (ABVD)	RC	+53 meses	Recidiva
3	70	M	Cervical D	II A	RT	RP	–	–
4	63	F	Cervical E	–	–	–	–	–

EC: estádio clínico, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, RC: remissão completa, RP: remissão parcial.

Tabela 2 – Principais séries de pacientes com doença de Hodgkin subtipo predominância linfocitária

Ref	5	8	9	10	11	12
N	219	110	50	73	64	68
Idade (mediana)	35	39	36	29	29	35
Masculino (%)	74	75	86	84	81	68
Estádio clínico (%)						
I	53	59	52	40	55	51
II	28	11	26	36	27	24
III	14	21	16	23	17	13
IV	6	9	6	1	1	12
Sintomas B (%)	10	12	6	NR	9	15

Adaptado de CONNORS JM *et al* (15).

predominam pacientes do sexo masculino, mas chama a atenção a idade mais avançada do que a habitualmente relatada.

Como esperado, a apresentação inicial mais freqüente foi de linfadenopatia periférica limitada. Um de nossos casos apresentava doença avançada no início do tratamento, com envolvimento de medula óssea. Esse paciente compareceu para o tratamento alguns anos após o surgimento da adenopatia e pode, em realidade, demonstrar o curso clínico lento e geralmente indolente da doença. Teve sobrevida razoável, mesmo sem terapêutica específica. Porém, a doença terminou evoluindo para fase mais avançada e, então, o tratamento não teve sucesso. Este é um exemplo que pode justificar o tratamento precoce em todos os casos. O tratamento dos outros casos foi feito de acordo com a iniciativa de seus médicos assistentes. Nenhum dos pacientes recebeu o tratamento mais habitual proposto atualmente para a DH em estágios iniciais: associação de quimioterapia e radioterapia de campo envolvido. O que pode explicar a evolução desfavorável destes pacientes. Outros fatores também podem estar envolvidos, como idade mais avançada e não aderência ao tratamento. Um paciente apresentou recaída muito tardia (53 meses), evento que é mais freqüente na DHPL do que na DH clássica.

A Tabela 2 resume as principais características clínicas dos pacientes com DHPL nas maiores séries publicadas (5, 8-12). O quadro típico dessa doença, determinado por esses estudos, é de que ela predomina em homens jovens (mediana em geral 35 anos), acomete linfonodos periféricos (raramente mediastinais) e não costuma acompanhar-se de sintomas constitucionais ou de envolvimento extranodal.

A questão clínica mais relevante ao reconhecer um subtipo diferente da DH é definir se o tratamento deve ser diferente das formas clássicas. Não existem estudos controlados abordando especificamente a DHPL. Os dados atuais indicam que o tratamento pode ser similar ao da forma clássica em estádio clínico correspondente (8, 9). A maioria dos pacientes tem doença limitada e deve receber quimioterapia abreviada (ABVD, 3 ciclos) associada à radioterapia nas áreas envolvidas. Muitos casos têm sido tratados com radioterapia exclusiva, em função da apresentação localizada. A sobrevida em 10 anos tem sido maior que 80-90% (4, 5, 10, 11). São descritos casos com recidivas tardias e múltiplas (12, 13): no estudo europeu (5), 16% das recidivas ocorreram após 10 anos de seguimento, o que é raro na DH clássica. Além disso, parece haver um risco aumentado de linfoma não-Hodgkin secundário nos pacientes com DHPL (2,6%) em relação à DH clássica (0,9%) (5).

O reconhecimento das características particulares da DHPL pode resultar em métodos terapêuticos mais específicos. Uma experiência promissora tem sido o uso de anticorpos monoclonais, já empregados para o tratamento dos linfomas não-Hodgkin. O uso do rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20, promoveu resposta clínica completa (41%) ou parcial (59%), com mínimos efeitos colaterais, em grupo de 22 pacientes com DHPL, alguns já previamente tratados com quimio e radioterapia (14). Esse tipo de abordagem terapêutica mais específica poderá representar um progresso significativo no manejo dessa doença e do câncer em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENTLER E, LICHTMAN MA, COLLER BS, KIPPS TJ. Williams Hematology 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995.
2. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994.
3. WASIELEWSKI R, WERNER M, FISCHER R, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's Disease – An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's Disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am J Pathol 150:793-803, 1997.
4. BODIS S, KRAUS MD, PINKUS G et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's Disease. J Clin Oncol 15:3060-3066, 1997.
5. 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 lymphocyte-predominant Hodgkin´s Disease. J Clin Oncol 17: 776-783, 1999.
6. KARAYALCIN G, BEHM FG, GIESER PW et al. Lymphocyte predominant Hodgkin Disease: clinico-pathologic features and results of treatment – the Pediatric Oncology Group experience. Med Ped Oncol 29:519-525, 1997.
7. LISTER TA, CROWTHER D, SUTCLIFFE SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7(11):1630-6, 1989
8. PAPPA VI, NORTON AJ, GUPTA RK, et al. Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin´s Disease. A clinical study of 50 cases. Ann Oncol 6: 559-565, 1995.
9. BORG-GRECH A, RADFORD JA, CROWTHER D, et al. A comparative study of the nodular and diffuse variants of lymphocyte-predominant Hodgkin´s disease. J Clin Oncol 7: 1303-1309, 1989.
10. REGULA DP, HOPPE RT, WEISS LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's Disease. N Engl J Med 318:214-9, 1988.
11. CRENNAN E, D´COSTA I, LIEW KH, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's Disease: a clinicopathologic study of histology and immunophenotypic subtypes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 333-337, 1995.
12. ORLANDI E, LAZZARINO M, BRUSAMOLINO E, et al. Nodular lymphocyte-predominance Hodgkin´s Disease: long-term observation reveals a continuous patterns of recurrence. Leuk Lymphoma 26: 359-365, 1997.
13. COSSET JM, HENRY-AMAR MEERWALDT JH, et al. Long term toxicity of early stages of Hodgkin´s Disease: the EORTC experience. Ann Oncol 2:77-82, 1991 (suppl 2).
14. EKSTRAND BC, LUCAS JB, HORWITZ SM et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood 101: 4285-4289.
15. CONNORS JM, NOORDIJK EM, HORNING SJ. Hodgkin's Lymphoma: Basing the treatment on the evidence. Hematology: 178-193, 2001.