

## LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

Déborah Ferreira Marinho<sup>1</sup>, Sabrina Guimarães Paiva<sup>2</sup>, Gustavo José von Glehn dos Santos<sup>3</sup>

Trata-se do relato de um caso de Linfoma de Hodgkin com quadro clínico de linfonodos aumentados e indolores na região do pescoço e queixas de incômodo para dormir, em uma adolescente. O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia, originada no sistema linfático e retículo-endotelial, caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg, que surge quando um linfócito se transforma em uma célula maligna. É uma doença rara, com incidência, na Europa e EUA, de 2 a 3 em 100 000 por ano, ocorrendo mais em adultos de 20 a 30 anos e maiores que 50 anos. O tratamento clássico do LH, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia.

**Palavras-Chave:** Linfoma de Hodgkin. Doença de Hodgkin.

This is the report of a Hodgkin's lymphoma case with clinical and painless enlarged lymph nodes in the neck and complaints of uncomfortable to sleep in an adolescent. Hodgkin's lymphoma (HL) is a neoplasm originating in the lymphatic system and reticuloendothelial, characterized by the presence of Reed-Sternberg cells, which arises when a lymphocyte is transformed into a malignant cell. It is a rare disease, occurring in Europe and USA, 2-3 in 100 000 per year, occurring mostly in adults 20-30 years and greater than 50 years. The usual LH generally consists of polychemotherapy with or without radiation.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma. Hodgkin's disease.

---

<sup>1</sup> Farmacêutica do Centro Universitário Unirg; Gurupi-TO. Email: deborah.marinho@hotmail.com

<sup>2</sup> Mestre, Farmacêutica-Bioquímica, Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins; Araguaína-TO. Email: sabrinapaiva@ifto.edu.br

<sup>3</sup> Doutor, Médico, Docente Titular do Centro Universitário Unirg; Gurupi-TO. Email: profgustavoglehn@yahoo.com.br

## 1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia, originada no sistema linfático e retículo-endotelial, caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg (RS), células gigantes binucleadas que surgem quando um linfócito, transforma-se em uma célula maligna (Figura 1), afetando normalmente os gânglios cervicais ou os mediastínicos (MACHADO *et al.*, 2004). Os sintomas comuns da doença são linfonodos aumentados e indolores na garganta, no tórax superior, no interior da caixa torácica, nas axilas, no abdômen ou nas virilhas, febre, tosse e falta de fôlego, sudorese noturna, perda do peso e fraqueza (APCL, 2005; LEE *et al.*, 1998; INCA, 2010).

O Linfoma de Hodgkin é uma doença rara, apresentando uma incidência, na Europa e EUA, de 2 a 3 em 100 000 por ano. Este linfoma constitui 12% do total dos linfomas, aparecendo em adultos jovens, idade entre 20 e 30 anos, e maiores de 50 anos. É mais frequente no sexo masculino, sendo essa diferença mais acentuada nos grupos etários pediátricos, podendo também ter predomínio na raça branca (COSTA *et al.*, 2008; MACHADO *et al.*, 2004).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2010), a incidência de novos casos no Brasil permaneceu estável nas últimas cinco décadas, com mortalidade reduzida em mais de 60% desde o início dos anos 70, devido aos avanços no tratamento. De acordo com a média das taxas brutas de 17 registros do Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil, em 2009, a incidência de novos casos para Linfomas de Hodgkin foi de aproximadamente 1.600 para o sexo masculino e 1.270 para o sexo feminino, totalizando 2.870. Nos Estados Unidos, no mesmo ano a estimativa foi de 8.510 casos novos (SOUZA, 2010 b).

São utilizados vários tipos de exames para diagnosticar a Doença de Hodgkin, permitindo determinar seu tipo específico e esclarecer outras informações úteis para decidir a forma mais adequada de tratamento. O diagnóstico definitivo advém com a realização de uma biópsia do nódulo linfático aumentado. Além disso, é importante também documentar a localização, quantidade e tamanho dos linfonodos e a

presença de hepatoesplenomegalia, para determinar o estadiamento (BIGNI, 2010; SOUZA, 2010).

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia com bom prognóstico, com expectativa de sobrevivida em longo prazo de 85% ou mais, mesmo para pacientes com doença avançada (SOUZA, 2010 b; MACHADO *et al.*, 2004). O tratamento clássico do LH, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia. O esquema de quimioterapia mais utilizado é o ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina).

## 2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, solteira, parda, estudante, natural de Gurupi, Tocantins, foi encaminhada para o CEBROM (Centro Brasileiro de Radioterapia, Oncologia e Mastologia, Goiânia, Goiás) devido à presença de linfonodos aumentados e indolores na região do pescoço, com queixas de incômodo para dormir. A paciente relatou ter feito uma ultrassonografia em novembro de 2006, onde o laudo deixava dúvida entre malformação linfática e linfonodos superficiais (Figura 2).

Ao ser investigada em um Centro Integrado de Medicina, município de Gurupi, Tocantins em dezembro de 2006 por um otorrinolaringologista, a paciente foi submetida a uma biópsia de um linfonodo retirado do pescoço. O exame mostrou macroscopicamente um fragmento irregular de tecido de coloração acastanhada, consistência firme e elástica, medindo 2,0 x 1,5 x 0,5 cm, e microscopicamente um linfonodo com áreas de fibrose e população linfóide anisomórfica, algumas com morfologia de células de Reed-Sternberg, concluindo que esse quadro morfológico era compatível com Linfoma de Hodgkin variante Esclerose Nodular (LHEN).

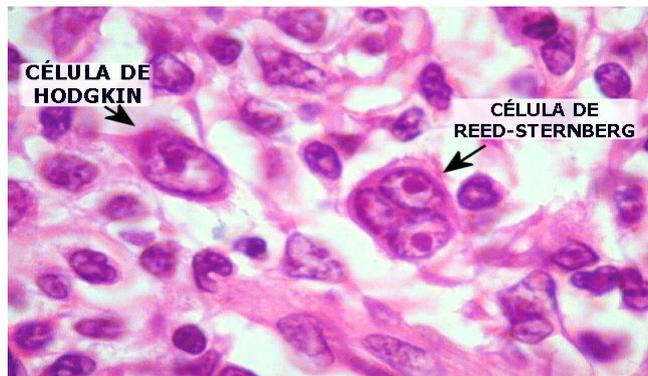


Figura 1. Célula de Hodgkin e Célula de Reed-Sternberg. Fonte: FCM-UNICAMP, 2011.

Em janeiro de 2007, a Tomografia Computadorizada (TC) do tórax evidenciou uma extensa lesão sólida de contornos lobulados que ocupava o mediastino superior, medindo cerca de 8,0 x 7,0 cm já a TC do pescoço, imagens nodulares hipodensas, com densidade semelhante a tecidos, de contornos nítidos, algumas confluentes, ocupando a região cervical bilateral, acentuadamente à direita, bem como na região supra-clavicular desse lado, todos menores que 1,5 cm, concluindo Linfonomegalia cervical. Os exames laboratoriais, Hemograma completo, Bilirrubina Total e Frações, Creatinina, Desidrogenase Láctica (DHL), Fosfatase Alcalina, Transaminase Oxalacética (TGO), Transaminase Pirúvica (TGP), Uréia e Urina Tipo I, não demonstraram nenhuma anormalidade.



Figura 2. Ultrassonografia do pescoço, mostrando imagens nodulares.

Após essa avaliação a paciente foi encaminhada a um tratamento de duração de seis meses, com 6 ciclos de quimioterapia com o ABVD

e tratamento ionizante com fótons de 6 MV (Radioterapia), em campos de manto anterior e posterior com dose diária de 1,6 Gy até dose total de 36,8 Gy.

Quatro meses após o término do tratamento a paciente foi submetida a uma Tomografia Computadorizada (TC) do tórax, onde no mediastino superior observou-se presença de tecido com densidade de partes moles, infiltrativo, apresentando discreta captação do meio de contraste iodado, parecendo haver em seu interior imagem nodular medindo 1,5 cm em seus maiores eixos e opacidades de limites imprecisos, comprometendo ambos os terços superiores pulmonares, verificando-se um padrão “em faixa”, podendo estar relacionado com alterações pós-radioterapia. Submetida a uma Ressonância Magnética (RM) no tórax para melhor interpretação desses resultados, concluiu-se que a opacidade pulmonar “em faixa” paramediastinal superior era decorrente da radioterapia prévia.

A paciente continuou a realizar exames de TC e RM com intervalos de três meses. O acompanhamento foi interrompido um ano e um mês após o tratamento devido a uma gravidez. Em março de 2011, foi solicitado um novo exame, a  $\beta$  2 Microglobulina, que obteve como resultado 1,18 mcg/ml, com valores de referências de 0,61 a 2,37 mcg/ml. A paciente é submetida a exames periódicos com intervalos de 6 meses.

### 3. DISCUSSÃO

A esclerose nodular (EN) é um tipo histológico comumente encontrado no linfoma de Hodgkin. Morfologicamente, o LHEN pode ser diferenciado dos demais tipos devido à presença de bandas de fibrose que delimitam nódulos celulares. Esses nódulos contêm as células neoplásicas, predominantemente a variante lacunar da célula de Reed-Sternberg, e células reacionais (PRACCHIA *et al.*, 2005). Segundo a classificação de Rye, a presença de fibras de colágeno, a formação de nódulos celulares e os achados de células de RS ou variantes são os elementos necessários para o diagnóstico de EN (LUKES, BUTLER e HICKS, 1966), como observado no caso relatado.

O diagnóstico da doença é estabelecido pelo exame histopatológico do tecido ganglionar, com

o reconhecimento da célula mononuclear Hodgkin ou célula multinuclear Reed-Sternberg em infiltrado celular, podendo conter variedade mista de pequenos linfócitos não neoplásicos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos, células plasmáticas, fibroblastos, célula dendrítica folicular e fibras de colágeno. A imunohistoquímica tem importância diagnóstica na reorganização dos subtipos tradicionais do LH, como na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS. Todos os subtipos do LHC têm o mesmo fenótipo, as células H/RS são positivas para o CD30 em aproximadamente 90% dos casos, para CD15 em 75% - 85% dos casos, para CD20 em 25% e negativas para Antígeno Epitelia de Membrana (EMA), CD45, CD43 (ALMEIDA *et al.*, 2006).

De acordo com LEE *et al.*, (1998) a anormalidade hematológica mais significativa detectada é a anemia, podendo também ocorrer uma elevação da fosfatase alcalina leucocitária (FAL), plasmócitos no sangue, aumento de linfócitos grandes e médios e de linfócitos que sintetizam o DNA e aumento de basófilos. Comumente as contagens plaquetárias apresentam valores normais, enquanto Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e excreção de úrico podem estar aumentadas, contudo no relato de caso, a paciente apresentou exames hematológicos e bioquímicos normais. A anormalidade só foi detectada com a biópsia e TC do tórax e pescoço. Aparentemente o que realmente permitiu o diagnóstico da doença foi o exame físico e histológico, sem necessidade de realizar a imunofenotipagem, que expressa células neoplásicas CD30 e CD15 positivos e CD20 negativo (SOUZA, 2010 b).

O tratamento depende do estadiamento e do tipo histológico encontrado. Os fatores que indicam pior prognóstico são sexo masculino, idade superior a 45 anos, estágio avançado da doença (IV), grande massa mediastinal e VHS acima de 50 mm/h (COSTA *et al.*, 2008). Porventura a paciente obteve um bom prognóstico, devido ser do sexo feminino e 17 anos, com estágio II e expectativa correspondente a 95% de cura total.

Existe uma distribuição etária bimodal do LH na maioria dos países desenvolvidos. Muitos

estudos epidemiológicos observaram que a incidência da doença é mais baixa em países economicamente menos desenvolvidos (LEE *et al.*, 1998). Nos Estados Unidos e em outros países industrializados, o primeiro pico de incidência ocorre no final dos 20 anos, e o segundo pico por volta dos 50 anos. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, o primeiro pico é mais precoce, ocorrendo na infância, com maior prevalência em casos do sexo masculino, e o segundo pico em adultos. Estudos epidemiológicos demonstram que nestas localidades existem três formas distintas de apresentação do LH, uma forma ocorrendo na infância (até 14 anos), outra forma em adulto jovem (de 15 a 34 anos) e uma terceira forma mais tardia, ocorrendo entre 55 a 74 anos (BARROS, 2007; SANTIAGO, 2002).

De acordo com Machado *et al.*, (2004) a utilização terapêutica recomendada para o tratamento do LH clássico atualmente consiste em três ciclos de quimioterapia (QT), cujo esquema *standard* é o ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), associado a radioterapia da área envolvida. De fato a paciente realizou um tratamento semelhante, com 6 ciclos de QT ABVD e RT no mediastino. Santos *et al.*, (2008) mostraram que acima de 80% dos pacientes em estágios precoces, quando submetidos à RT e/ou QT, apresentam longa sobrevida e mais de 65% dos pacientes em estágios avançados podem obter cura quando tratados com quimioterapia que contenha antraciclinas, como os esquemas ABVD e BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona).

Após o tratamento a paciente apresentou remissão completa, que é definida como o desaparecimento de todas as evidências clínico-laboratoriais e radiológicas da doença ao término do tratamento, e mantida por pelo menos quatro semanas. (PRACCHIA *et al.*, 2005).

Manifestações pulmonares agudas podem ocorrer aproximadamente 8 semanas após o final de radioterapia com doses de 40 Gy ou mais. A irradiação torácica é uma causa relativamente incomum de opacidade pulmonar aumentada aguda (ELICKER *et al.*, 2008). Entretanto, na paciente, a opacidade em faixa foi observada com 16 semanas após o tratamento, confirmando ser

decorrente da radioterapia, onde utilizou até 36,8 Gy dose diária.

A infertilidade é uma consequência frequente do tratamento do LH, tanto da RT como da QT (Machado *et al.*, 2004). Os pacientes podem ter a fertilidade diminuída após o tratamento, sendo que o risco varia de acordo com a natureza do tratamento, dependendo do tipo e quantidade de quimioterapia e da idade. Homens com risco de infertilidade podem considerar a utilização de bancos de esperma. Mulheres que apresentam problemas nos ovários após o tratamento apresentam menopausa precoce e necessitam de terapia de reposição hormonal (ABRALE, 2011). A paciente não apresentou caso de infertilidade, pois engravidou um ano e um mês após o tratamento.

A  $\beta_2$ -Microglobulina ( $B_2$ -MG) é um polipeptídeo de baixo peso molecular (11,8 kd). O seu aumento tem sido associado a uma variedade de doenças malignas, incluindo mieloma múltiplo (MM), linfoma e tumores sólidos, bem como doenças não malignas. Ultimamente seu papel como fator prognóstico para MM e linfoma foi bem estabelecido, o que a tornou um importante marcador tumoral. Níveis elevados de  $B_2$ -MG se correlacionam com volume tumoral. O monitoramento dos níveis  $B_2$ -MG durante a terapia é importante para avaliar resposta, principalmente em pacientes com doença de cadeia leve. Níveis crescentes predizem recaída precoce em pacientes que responderam previamente. Níveis séricos elevados de  $B_2$ -MG também têm mostrado valor preditivo de insucesso terapêutico e sobrevida insatisfatória em pacientes com linfoma (FERNANDA, 2011). A paciente apresentou valores normais para níveis séricos de  $B_2$ -MG.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Linfoma de Hodgkin é uma doença curável, com bom prognóstico quando tratada adequadamente. Os aspectos clínicos e laboratoriais permitem a suspeita da doença e a imuno-histoquímica, a reorganização dos subtipos do LH e identificação dos fenótipos das células H/RS, sendo esses insuficientes para o diagnóstico final, já que a paciente não realizou a imunofenotipagem e apresentou exames laboratoriais normais. Conclui-se que o

diagnóstico é definido principalmente pelo exame histopatológico, onde há o reconhecimento da célula de Reed-Sternberg.

A paciente apresentou remissão completa, portanto o tratamento clássico, ABVD associado a RT, teve eficácia no combate ao linfoma. Os efeitos da radioterapia foram leves, já que não apresentou infertilidade e outros tipos de câncer. A continuidade das consultas após o tratamento pode evidenciar recidivas, podendo retornar ao tratamento o mais rápido possível, evitando assim o agravamento. Por fim, é importante estudar e realizar novos exames que definem melhor o prognóstico, como a  $\beta_2$ -microglobulina, cujo aumento se correlaciona com a carga tumoral.

#### 5. REFERÊNCIAS

- ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, 2011. Disponível em: [http://www.abrale.org.br/doencas/linfoma/influencia\\_tratam.php](http://www.abrale.org.br/doencas/linfoma/influencia_tratam.php).
- ALMEIDA, J. M. M. F.; PITOMBEIRA, M. H.; MAGALHÃES, S. M. M.; ROCHA FILHO, F. D.; FERREIRA, F. V. A.; MOTA, M. S. Células dendríticas foliculares: imunofenotipagem no linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, n.1, 33-39p. Ceará, 2006.
- BARROS, M. H. M. Linfoma de Hodgkin na infância e adolescência: um estudo das características histológicas, clínicas, epidemiológicas e de associação com o vírus Epstein - Barr. Rio de Janeiro: Programa de Pós-Graduação em Oncologia- Instituto Nacional de Câncer, 2007. 182p. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Oncologia- Instituto Nacional de Câncer.
- BIGNI, R. Linfoma de Hodgkin. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=458](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=458). Acesso em: 3 ago. 2010.
- COSTA, T. I.; GOMES, J. O.; DORNELAS, Jr. G. O.; GIORDANE, E. Linfoma de Hodgkin. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v.6, 276-278p. São Paulo, Outubro, 2008.
- ELICKER, B.; PEREIRA, C. A. C.; WEBB, R.; LESLIE, K. O. Padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares difusas com correlação

- clínica e patológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.34, n.9, 715-744p. São Paulo, 2008.
- FCM-UNICAMP. Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem. Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2011. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamhemo11.html>.
- FERNANDA, L. Marcadores Tumorais. Março, 2011. Disponível em: <http://enfermagemno.diadia.wordpress.com/2011/03/24/marcadores-tumorais>. Acesso em: 30 maio. 2011.
- LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W. *Wintrobe hematologia clínica*. São Paulo: Manole, 1998. 1425-2623p.
- LUKES, R. J.; BUTLER, J. J.; HICKS, E. B. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Câncer*, v.19, 317- 344p. 1966.
- MACHADO, M.; CORREIA, A.; FALCÃO, L. M.; RAVARA, L. P. Linfoma de Hodgkin - Conceitos actuais. *Medicina Interna*, v.11, n.4, 207-215p. Lisboa, agosto, 2004.
- PRACCHIA, L. F. *et al.* Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.4, n.5, 365-376p. Outubro, 2005.
- SANTIAGO, T.C.B. Índice de proliferação celular Ki 67 nos diferentes subtipos do Linfoma de Hodgkin: Estudo descritivo. Recife: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), 2002. v.58, 56p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
- SANTOS, F. M.; PRACCHIA, L. F.; LINARDI, C. G. C.; BUCCHERI, V. Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.30, n.4, 266-271p. São Paulo, 2008.
- SOUZA, L. N. S. Doença de Hodgkin: análise do protocolo DH-II-90. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2010b. 114p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
- SOUZA, R. Órgãos Linfóides. Disponível em: [http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros\\_imuno/orgaos\\_linfoides\\_01\\_2.pdf](http://www.medicina.ufba.br/imuno/roteiros_imuno/orgaos_linfoides_01_2.pdf). Acesso em: 13 out. 2010a.
- TIPOS de leucemia. O que é Linfoma. APCL - Associação Portuguesa Contra a Leucemia. Lisboa, 2005. Disponível em: [http://www.apcl.pt/PresentationLayer/ctexto\\_01.aspx?ctextoid=86&ctlocalid=9](http://www.apcl.pt/PresentationLayer/ctexto_01.aspx?ctextoid=86&ctlocalid=9). Acesso em: 10 ago. 2010.