



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO

**DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA DE HODGKIN E NÃO HODGKIN EM
UM MESMO PACIENTE: RELATO DE CASO**

DEVELOPMENT OF HODGKIN LYMPHOMA AND NON HODGKIN IN
THE SAME PATIENT: A CASE REPORT

THAÍSA ANGÉLICA MEDEIROS DE PONTES

Acadêmica Concluinte do curso de Medicina na UFPB.

Dra. MARIA ANGELINA CARTAXO FILGUEIRAS FERNANDES

Orientadora

Prof^ª. da disciplina de Hematologia do curso de Medicina na UFPB.

JOÃO PESSOA - 2013.

Correspondente:

Tháisa Angélica Medeiros de Pontes.

Endereço: Rua Manoel Gualberto, 189, Miramar, João
Pessoa – PB. CEP: 58.043-150.

Email: thaisaamp@gmail.com

Telefone: (083) 8740-6671

Fontes de pesquisa: PubMed, ScienceDirect, Scielo

RESUMO

O linfoma não-Hodgkin (LNH) representa um grupo heterogêneo de doenças, resultantes da alteração genética e expansão clonal durante a linfopoiese, podendo acometer desde células linfóides imaturas até linfócitos B ou T maduros. Quanto ao linfoma de Hodgkin, caracteriza-se pela presença das células de Reed-Sternberg, constituindo aproximadamente 30% de todos os linfomas. Relata-se o caso de uma paciente, 28 anos, sexo feminino, que há sete anos foi diagnosticada com linfoma difuso de grandes células B, foi tratada com quimioterapia e obteve remissão completa da doença. Seis anos após o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin, a paciente apresentou linfonodo palpável em cadeia cervical anterior direita, cujo estudo anátomo-patológico evidenciou achados compatíveis com linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico-nodular. Foi realizado tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia. O último PET-CT realizado em maio de 2013 não evidenciou áreas com aumento patológico do metabolismo F-FDG.

Palavras chave: Linfoma de Hodgkin , Linfoma não Hodgkin, Linfoma difuso de grandes células B, Associação, Linfoma Composto.

ABSTRAC

The non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a heterogeneous group of diseases resulting from genetic mutation and clonal expansion during lymphopoiesis and may affect lymphoid cells from immature to mature T or B lymphocytes. As for Hodgkin's lymphoma is characterized by the presence of Reed-Sternberg cells constituting approximately 30% of all lymphomas. We report the case of a 28 year old female, who seven years ago was diagnosed with non-Hodgkin lymphoma of diffuse large B-cell, was treated with chemotherapy and achieved complete remission. Six years after the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma, the patient presented with palpable lymph node in the right anterior cervical chain, whose pathological study revealed findings consistent with Hodgkin's lymphoma of nodular lymphocytic predominance. Was

performed adjuvant chemotherapy and radiotherapy. The last PET-CT performed in May 2013 showed no areas with pathological increase metabolism F-FDG.

Keywords: Hodgkin Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Large B-cell diffuse lymphoma, Association, Composite Lymphoma.

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas compreendem um grupo heterogêneo de doenças causadas por linfócitos malignos, que usualmente se acumulam nos linfonodos e podem atingir o sangue periférico ou infiltrar outros órgãos. São divididos em dois grandes grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não-Hodgkin (LNH).¹

O LH é caracterizado histopatologicamente pela presença das células de Reed Sternberg, que são tipicamente células gigantes multinucleadas, as quais possivelmente derivam do centro germinativo de células B periféricas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica-o em: LH clássico e LH de predomínio linfocítico- nodular.²

O LH linfocítico-nodular é um subtipo raro que tem geralmente uma história natural mais indolente. Já o clássico se sub-divide em: esclerosante nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e rico em linfócitos.²

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) representam um grupo heterogêneo de malignidade que afetam qualquer faixa etária, e os vários tipos de LNH foram agrupados segundo a OMS conforme a célula linfocítica, do tipo B ou T, e de acordo com o prognóstico em: indolentes, agressivos e muito agressivos.¹

O LH e o LNH têm sido tradicionalmente considerados como duas entidades distintas. No entanto, existem raros relatos de pacientes que, ao longo do tempo,

desenvolvem ambos. É questionado se a origem das duas doenças é do mesmo clone celular.⁴

Quando a combinação entre os linfomas aparece, pode ser vista no mesmo órgão (linfomas compostos) ou em locais separados, simultaneamente ou em seqüencia. As combinações mais freqüentes de LH e LNH num mesmo paciente são LH de predomínio linfocítico-nodular com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).⁵

2. RELATO DO CASO

M.T.S, 28 anos, feminino, há aproximadamente sete anos apresentou massa endurecida, única, em região de epicôndilo medial do braço direito, medindo aproximadamente 5 cm de diâmetro, sem outros sinais ou sintomas associados. Procurou assistência médica e foi realizada uma biópsia excisional em 11/02/2006 com estudo imuno- histoquímico/ imuno-citoquímico, que evidenciou um linfonodo medindo 4,5x 3,3x 2,9 cm compatível com linfoma não-Hodgkin de células de médio e grande porte, de padrão difuso com imunofenótipo B , CD 45 positivo difusamente, CD 20 positivo em células atípicas, CD 45 RO positivo em linfócitos típicos e antígeno KI- 67 positivo em 60 % das células neoplásicas. Foi encaminhada ao Serviço de Hematologia do Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa-PB, onde confirmou o diagnóstico de Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), recebendo estadiamento em II A. Iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, totalizando 6 sessões, obtendo remissão completa da doença . Após seis anos, a paciente estando assintomática, apresentou linfonodo palpável em cadeia cervical anterior direita, medindo aproximadamente 2 cm de diâmetro, de consistência endurecida, porém móvel, sem outros sinais associados. Foi realizada investigação com nova biópsia excisional em maio de 2012 que evidenciou hiperplasia linfoide folicular, com estudo imuno-histoquímico/ imuno-citoquímico evidenciando achados compatíveis com Linfoma de Hodgkin de predominância linfocítica nodular, CD 20 positivo em células atípicas, Bcl-2 negativo em centros germinativos, CD 23 negativo, CD 10 negativo, CD3 negativo, proteína p 24 negativo. Recebeu o estadio IA após tomografia, realizou 4 ciclos de quimioterapia com adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vimblastina,

dacarbazina, sendo a último ciclo finalizado em dezembro de 2012, e 19 sessões de radioterapia local, com a última aplicação em janeiro de 2013. Em maio do mesmo ano, a paciente realizou uma Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplado a uma Tomografia Computadorizada (PET-CT) a qual comprovou remissão da doença. A paciente apresentou excelente resposta aos tratamentos estabelecidos, encontrando-se em remissão completa até o momento.

3 DISCUSSÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNH), ocorrem como resultado de uma expansão e acumulação progressiva de um único clone de linfócitos maduros e são clinicamente e biologicamente heterogêneos, incluindo vários subtipos. O subtipo mais comum, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), é caracterizado por uma proliferação difusa de grandes células B maduras.⁶ Este pode surgir como primário ou *de novo*, ou podem resultar de uma transformação de um linfoma indolente.⁷

O LDGCB é considerado um linfoma agressivo, sendo diagnosticado geralmente em pacientes com idade acima de 60 anos, e dentre as neoplasias de células B maduras corresponde aproximadamente A 28 % dos casos.⁸

A quimioterapia baseada em antraciclinas (CHOP- Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) associada à radioterapia do campo envolvido foi, por um tempo, o tratamento preferencial para os linfomas não-Hodgkin agressivos localizados. A associação de rituximabe e CHOP, com ou sem radioterapia de campo envolvido, tem sido considerado tratamento padrão, uma vez que a adição do rituximabe a este esquema resultou, segundo estudos comparativos, um aumento importante na sobrevida global e a sobrevida livre de doença. Trabalhos internacionais mostram correlação direta entre taxa de resposta completa e de sobrevida global, sendo importante alcançá-la.⁹

O esquema utilizado pela paciente incluía apenas o uso de antraciclinas (CHOP) por seis ciclos. Apesar de não estar de acordo com o tratamento preconizado atualmente, devido à impossibilidade do uso do rituximabe na época do diagnóstico (2006), a paciente respondeu satisfatoriamente ao esquema obtendo remissão completa da doença. O fato da paciente apresentar idade abaixo dos 60 anos pode ter influenciado positivamente na resposta ao tratamento já que, segundo o Índice Prognóstico Internacional (IPI) para LNH, a idade (menor que 60 anos ou maior que 60 anos), constitui um determinante independente de prognóstico, pois reflete a tolerância do paciente ao tratamento.⁹

O linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico-nodular (LHPLN) é um tipo menos comum de HL, que representa apenas 5% de todas as apresentações. É caracterizado pela proliferação de células linfocitárias e histiocítica (L&H) e geralmente apresenta-se com um comprometimento linfonodal solitário, com progressão lenta, recaídas frequentes, sendo raramente fatal. A sobrevida é longa, com ou sem tratamento, para casos localizados.¹⁰

O LHPLN pode estar associado ou progredir para um linfoma de grandes células B, como também pode ocorrer secundário a linfomas não-Hodgkin de baixo grau. A literatura mostra que a progressão mais comum ocorre do LHPLN para o LDGCB, e acredita-se que este fenômeno se dê por uma transformação de células derivadas do centro germinativo B.¹⁰ Este relato apresenta a associação de um LDGCB com um LHPLN, numa ordem de acometimento diferente do que é frequentemente relatado na literatura, tratando-se de um evento de rara ocorrência.

A quimioterapia com o esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), seguida por irradiação do campo envolvido é o tratamento padrão para pacientes com Linfoma de Hodgkin na fase inicial, com uma sobrevivência global maior que 95%.¹⁰

No caso em questão foi instituído o tratamento com quatro ciclos de ABVD e 19 sessões de radioterapia local, estando de acordo com o proposto pela literatura. A resposta ao tratamento foi satisfatória, já que a mesma realizou um PET-CT recente sem evidências de anormalidades.

Os LNH podem ser uma complicação do tratamento do linfoma de Hodgkin, que devem ser diferenciados de recaídas usando a biópsia excisional.¹⁰ Em nosso caso, a ordem de surgimento dos linfomas foi inversa, porém a biópsia excisional com estudo imuno-histoquímico/ imuno-citoquímico foi de grande importância para a diferenciação com uma possível recaída e permitiu o estabelecimento do tratamento adequado para o tipo de linfoma em questão.

Uma das questões mais intrigantes sobre pacientes que manifestam os dois tipos de linfoma é se estes são derivados de uma mesma célula clonal ou se representam duas doenças diferentes desenvolvendo-se no mesmo indivíduo.

Um estudo de Jaffe et al (apud Ganzel, 2012, p. 703) demonstrou que a forma mais comum de composição entre linfomas é a ocorrência simultânea do LHPLN com LDGCB. Como as células anormais de LHPLN também são da linhagem de células B, este resultado sugeriu a existência de uma relação clonal entre os dois componentes. Já em outro estudo realizado por Ganzel et al (2012), uma origem clonal comum para os dois linfomas não foi identificada.⁴

Até o momento, não está bem estabelecido se uma mesma célula clonal origina os dois tipos de linfoma, ou se o paciente sofre de dois linfomas separados, sem qualquer ligação clonal entre eles, demonstrando que ainda há controversias na literatura.

Possíveis explicações para o fenômeno de dois linfomas diferentes, com diferentes origens clonais, desenvolverem-se no mesmo paciente são: que isto ocorra ao acaso; que o segundo linfoma seja relacionado a uma complicação do efeito da terapia

do primeiro; ou que ambos os linfomas poderiam ser causados por uma reativação de uma infecção comum (por exemplo, vírus de Epstein-Barr).⁴

CONCLUSÃO

Descrevemos um caso clínico de apresentação e comportamento incomum, onde uma paciente jovem desenvolve um linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, entra em remissão completa após tratamento e evolui, seis anos após, com um diagnóstico de linfoma de Hodgkin de predomínio linfocítico-nodular, cuja prevalência é bastante baixa. O reaparecimento de adenomegalia neste paciente poderia ter sido interpretado como uma recidiva do linfoma não-Hodgkin, o que é relativamente comum no curso desta doença, caso não tivesse sido realizada uma nova biópsia excisional com estudo imuno- histoquímico/ imuno-citoquímico. Este último exame permitiu não só o diagnóstico de um novo linfoma, como o estabelecimento do tratamento adequado para o novo tipo específico, obtendo uma satisfatória resposta terapêutica com remissão completa da doença. O caso enriquece a comunidade científica com o relato de uma ordem de acometimento entre linfomas com escassos relatos na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Barcelos MM, Navarini ALF, Bellettini RW, I-Ching L, Santos-Silva MC. Importância da análise da proteína Pax-5 no diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin e linfoma difuso de grandes células B em biópsias de mediastino. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(5): 341-47.
2. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treatment Reviews.* 2007;31(5):339-60.
3. Rosolena A, Mussolina L, Bonvini P, Pillona M. Non Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *European Journal of Cancer Supplements.* 2007;5(5):217-25.

4. Ganzel C, Pogrebjisky G , Krichevsky S , Neuman T, Yehuda DB. Separate diagnoses of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma in an individual patient might not signify a common clonal origin. *Exp Hematol.* 2012 Sep;40(9):698-704.

5. Amini R M, Enblad G. Relationship between Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Medical Oncology.* 2003;20(3):21-20.

6. Connors JM. Non-Hodgkin lymphoma: the clinician's perspective—a view from the receiving end. *Modern Pathology* [Internet]2013[cited 2012 Sep 12];26:111–18. Disponível em:
www.nature.com/modpathol/journal/v26/n1s/full/modpathol2012184a.html

7. Piris MA, editor. *Hematological Oncology. Supplement Article I. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma.* 12rd ed.[internet] 2013[cited 2013 Jun 17]. Disponível em: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2056/pdf

8. Chiappella A, Tucci A , Castellino A, Pavone V, Baldi I, Carella AM, et al. Lenalidomide plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab is safe and effective in untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: phase I study by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* [Internet] 2013 [cited 2013 Jun 28]; 98:xxx. Disponível em:
www.haematologica.org/content/early/2013/06/11/haematol.2013.085134.long

9. Veloso GDC. *Linfoma Não-Hodgkin: revisão morfológica, clínica, tratamento e evolução. Experiência do Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2000 a 2005.*[tese] Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.123p.

10. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2013;85(2)216-37.