

Dificuldade no diagnóstico da doença de Hodgkin

Diagnostic difficulties in Hodgkin disease

*Fátima Pais**, *Idália Esteves***, *António Couceiro****, *Raquel Pina*****, *José Ilídio*****

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de doença de Hodgkin, cujo diagnóstico foi efectuado tendo a doença já dois anos de evolução. A propósito, tecem alguns comentários acerca da dificuldade no diagnóstico desta doença.

Palavras chave: *doença de Hodgkin, tuberculose ganglionar*

Abstract

The authors present a case of Hodgkin's disease. The diagnosis was made when the disease had already two years of evolution. Some comments are made about the difficulty on the diagnosis of this disease.

Key words: *Hodgkin's disease, lymph node tuberculosis*

Introdução

O diagnóstico histopatológico da doença de Hodgkin (DH) exige a presença de células grandes, caracterizadas por um ou dois grandes núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes inseridas num contexto apropriado^{1,2}. A forma celular binucleada é chamada de Reed-Sternberg (R-S), embora já estivesse sido descrita por Tuckwell e outros, 30 anos antes de Sternberg (1898) e Reed (1902). A variante mononuclear é chamada célula lacunar ou simplesmente célula Hodgkin¹.

O diagnóstico histológico de DH nem sempre é fácil, requerendo por vezes múltiplas biópsias ganglionares até à identificação de uma área focal característica no seio de um quadro que pode ser de hiperplasia ganglionar reactiva. O caso clínico apresentado salienta essa dificuldade diagnóstica.

*Interna Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Pneumologia

***Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

****Director do Serviço de Pneumologia

Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Recebido para publicação a 13.05.96

Caso clínico

Mulher, 32 anos, casada, empregada de escritório, natural e residente no Porto. Em Agosto de 1992, surge eritema do pescoço e face anterior esquerda do tórax, associado a prurido intenso, adenopatia cervical esquerda na base do pescoço, dolorosa, com cerca de 3 cm de diâmetro. A cito-punção aspirativa e, posteriormente, a biópsia incisional da referida adenopatia não realizadas no nosso hospital, revelaram lesão inflamatória inespecífica. Os exames bacteriológicos e a pesquisa de BK em exame directo e cultural foram negativos.

Uma semana após a biópsia, forma-se uma fístula exteriorizada no local da incisão na pele, cujas dimensões foram aumentando progressivamente. Em Dezembro de 92, face a uma prova de Mantoux (1U) superior a 40 mm é enviada ao STDR de Gaia, por suspeita de tuberculose ganglionar. Inicia tratamento antibacilar com isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol, que mantém durante dois meses, fazendo posteriormente terapêutica com as três primeiras drogas. Em Janeiro de 93, perante o aparecimento de novas adenopatias cervicais à esquerda e à direita, é feita exérese de gânglio cervical direito, cujo exame histológico revela novamente "gânglio reactivo de características inespecíficas sem sinais de malignidade". Em Fevereiro de 93, surge eritema nodoso na face anterior das pernas; é medicada com corticóides durante dois meses, concomitantemente com a terapêutica antibacilar, tendo-se verificado regressão do eritema. Em Março de 93, aparece novo trajecto fistuloso exteriorizado à pele, agora à direita, que cicatrizou após tratamento local. Novamente os exames bacteriológicos, a pesquisa de BK e de fungos foram negativos. É feita exclusão de actinomicose e de doença da arranhadela do gato. Em Julho de 93, é-lhe reduzido o esquema terapêutico para duas drogas (rifampicina e isoniazida) e a biópsia aspirativa de gânglio cervical esquerdo é inconclusiva. Perante o aumento progressivo e supuração do trajecto fistuloso cervical esquerdo, apesar da terapêutica antibacilar e antibiótica, é feita cirurgia de limpeza do pescoço; o exame histológico do retalho da pele revelou "processo inflamatório necrosante de muito provável causa infecciosa".

Dois semanas após esta cirurgia, reabre-se a fístula e aparece pela segunda vez quadro de eritema nodoso; perante isto, é-lhe alterado o esquema de drogas antibacilares para rifampicina, isoniazida e estreptomina diariamente, verificando-se desaparecimento do eritema. A situação clínica mantém-se estacionária até Março de 94, altura em que é realizado TAC cervico-toraco-abdominal cujo relatório é o seguinte: "Múltiplas adenopatias cervicais esquerdas com necrose central e anel periférico espesso e irregular. Adenopatias mediastíni-

Figura 1



Figura 2



Figura 3

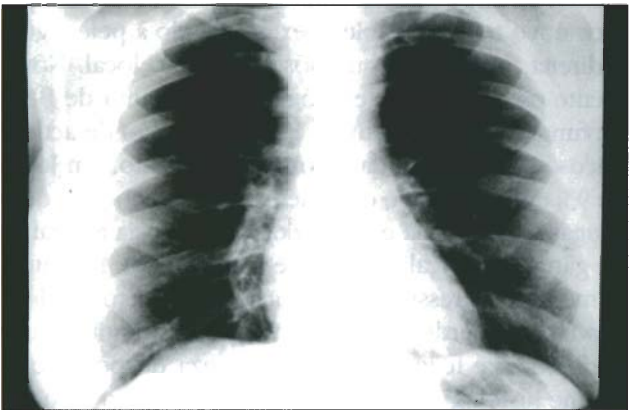


Figura 4

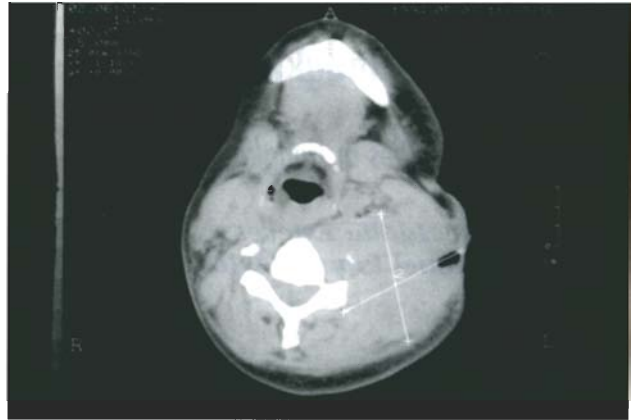
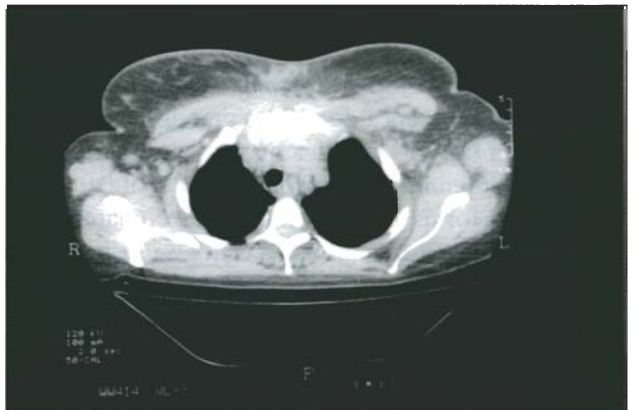


Figura 5



Figura 6



cas e axilares esquerdas. Pequena lesão nodular na supra-renal direita. Considerar a hipótese de adenite tuberculosa". Em Abril de 94, é referenciada ao CHVN-Gaia para internamento com a hipótese de tuberculose ganglionar. Negava sintomas constitucionais.

Dos antecedentes pessoais, salienta-se extracção de nódulo mamário esquerdo aos 19 anos, de natureza benigna. Hábitos tabágicos de 20 cigarros/dia durante 17 anos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente e colaborante, com bom estado geral. Pulso=80 pulsações

por minuto, rítmico, amplo e regular; TA=120/60 mm Hg; Frequência respiratória= 16 ciclos por minuto. Mucosas pouco coradas, hidratada. Edema e eritema da hemiface esquerda de predomínio mandibular (Fig.1). Cavidade oral e orofaringe normais. Exame objectivo do pescoço dificultado pela existência de edema devido a infiltração cutânea. Ferida purulenta com cerca de 15 cm de comprimento e 4 cm de profundidade, horizontal, na face lateral esquerda da base do pescoço. Bordos da ferida extremamente espessados, rebatidos e com francos sinais inflamatórios (Fig.2). Conglome-

Figura 7

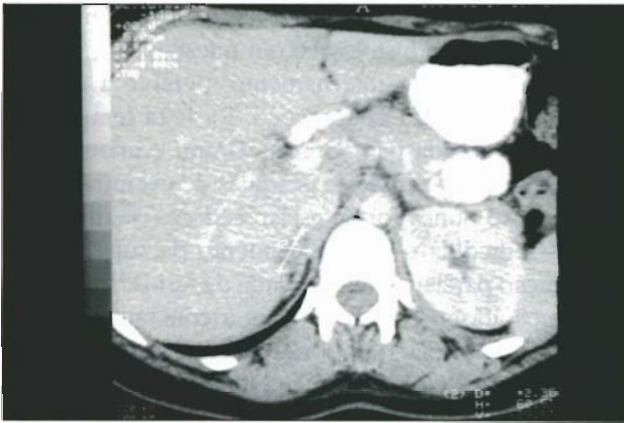


Figura 8

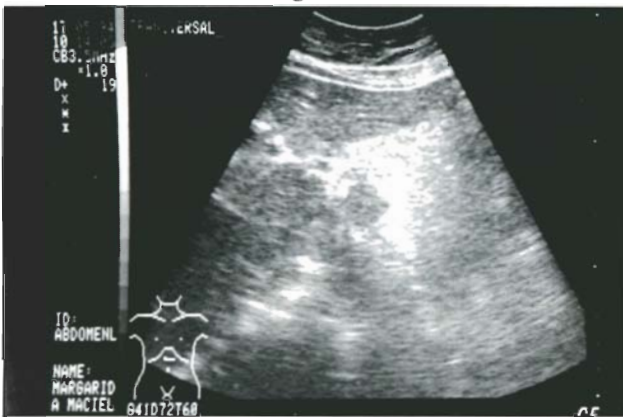
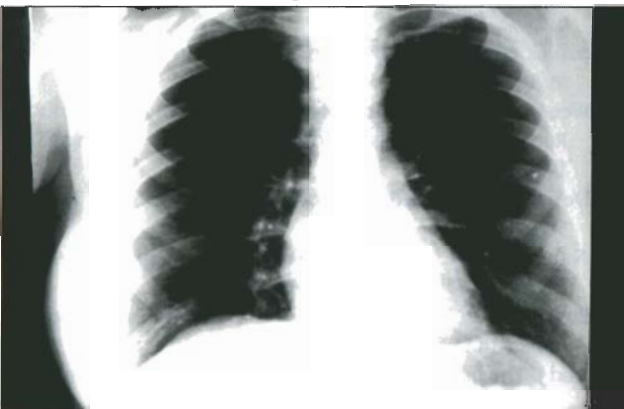


Figura 9



rado de adenopatias cervicais, supraclaviculares e axilares. O restante exame objectivo era normal.

Apresentava hemoglobina 8,6 g/dl; volume globular médio 75,8 μ^3 ; concentração de hemoglobina globular média 29,5; glóbulos brancos 18300x10⁹ (neutrófilos 77% linfócitos 14%; monócitos 7%); VS 111mm 1ª hora; glicemia, função renal, hepática e ionograma normais; ferro 13 μ g/dl; capacidade de fixação do ferro 186 μ g/dl; desidrogenase láctica 560U/L; proteinograma normal; marcadores da hepatite vírica B e C, anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana e serologia

da sífilis negativos; antígeno 60 IgG=1406; exames bacteriológicos do pus, pesquisa de BK, micobactérias atípicas e anaeróbios, negativos; hemoculturas negativas. A radiografia de tórax evidenciava alargamento bilateral do mediastino (Fig.3). A TAC cervico-toraco-abdominal (Abril de 94) revelou: adenopatias volumosas em vários compartimentos cervicais, sobretudo à esquerda; adenopatias axilares bilaterais; adenopatias mediastínicas em todos os compartimentos e no espaço retrocruiral do mediastino inferior; sem imagens de adenopatias abaixo do diafragma (Fig.4,5,6 e 7). O mielograma apresentava "celularidade normal, todas as linhas bem representadas sem alterações da maturação nem excesso de blastos; valores percentuais normais, excepto os eosinófilos, que eram de 7%; sem células estranhas à medula óssea". A biópsia de gânglio axilar direito documentou a existência de doença de Hodgkin-celularidade mista.

O exame ORL era normal. Na ecografia abdominal (Maio de 94) havia evidência de duas adenopatias no retroperitoneu superior com dimensão máxima de 2,6 cm (Fig.8). A biópsia de medula óssea mostrava as três linhas de mielopoiese em proporções equilibradas, não havendo sinais de atingimento pelo processo linfoproliferativo diagnosticado.

Diagnóstico: doença de Hodgkin, celularidade mista em estágio III A.

Comentários

A apresentação do caso foi motivada pela longa demora diagnóstica (2 anos) de uma doença tratável e curável², provavelmente justificada pelo facto de terem sido biopsados gânglios reactivos e pelo posterior desenvolvimento de uma ferida que, entretanto, evoluiu com supuração, constituindo dificuldade adicional para o diagnóstico. De facto, embora a célula de R-S deva estar presente para se afirmar DH^{1,2,3}, ela só assume significado quando inserida num contexto apropriado, pois podem aparecer células semelhantes em raros casos de carcinomas, melanoma, sarcomas, linfomas não Hodgkin, assim como em doenças não malignas (timoma, miosite, mononucleose infecciosa, rubéola) e qualquer situação de depleção linfocítica^{1,3}. A célula de R-S, que se pensa ser a célula maligna da DH^{1,2,4,5,6}, constitui cerca de 1 a 2% da população celular do tecido tumoral^{1,7}. Para além desta esparsidade, as células de R-S produzem uma série de citocinas que podem induzir uma resposta inflamatória⁸, levando a que as características histológicas da DH possam semelhar as de um processo inflamatório/infeccioso crónico⁹, perfeitamente inespecífico. A origem da célula de R-S é ainda incerta e sujeita a grande controvérsia²; a sua escassez no tecido tumoral dificulta os estudos neste sentido¹. Há forte

evidência de que derive de células linfóides B ou T ou histiócitos^{1,2,7,10,11,12}, sendo provável que a DH seja uma neoplasia monoclonal de células B, sobretudo na forma nodular de predomínio linfocítico^{1,12} ou, então, presente uma via final comum de diversos processos patológicos induzidos por factores ambientais infecciosos ou genéticos². Estas sugestões coadunam-se bem com a hipótese do papel etiológico do vírus de Epstein-Barr na DH, o qual preferencialmente infecta os linfócitos B, dado serem estes os portadores do receptor de superfície C3d ao qual os viriões se unem antes de entrarem na célula¹⁰. Sendo assim, a DH resultaria da transformação maligna do linfócito B, seguida de uma resposta exuberante do hospedeiro, que produz uma população heterogénea típica de células inflamatórias policlonais rodeando a célula maligna de R-S1.

No caso apresentado, talvez o facto de ter sido biopsado um gânglio afastado do local onde o processo inflamatório/infeccioso era mais evidente tenha permitido o diagnóstico de DH. Além disso, o lado esquerdo do pescoço (local onde primeiro foram detectadas as adenopatias) e a axila direita (local da biópsia diagnóstica) não constituem um par de zonas nodais em que o

envolvimento por contiguidade se faça de modo directo⁸; é quase certo ser este tipo de envolvimento que ocorre no subtipo histológico em questão⁸.

Desde o início do internamento, perante a intensa supuração da ferida do pescoço, foi feita terapêutica antibiótica dirigida para Gram+, Gram- e anaeróbios, uma vez que os exames de pesquisa de eventual agente infeccioso nunca foram esclarecedores. Verificou-se com essa medida o desaparecimento da supuração e cicatrização parcial e muito viciada da ferida. Dado não podermos afastar com segurança a concomitância de um processo bacilar, até porque a simultaneidade das duas entidades está descrita⁴, a terapêutica específica foi mantida com rifater e estreptomicina. A doente iniciou ciclos de quimioterapia com MOPP/ABV esquema híbrido, que tolerou sempre bem. A escolha foi baseada nos bons resultados obtidos com esta terapêutica, largamente descrita na literatura^{1,2,5,13}. Ao fim do primeiro ciclo, foi evidente a regressão do processo inflamatório da ferida e a cicatrização da mesma fez-se durante o 2º ciclo.

Verificou-se também diminuição franca das adenopatias mediastínicas (Fig 9). Actualmente, tem critérios de remissão completa.

Bibliografia

1. Haskell C, Parker R. Hodgkin Disease. In Cancer Treatment (Charles M. Haskell). Philadelphia: W. B. Saunders Company 1990; 655-681.
2. Goldman JM. The lymphomas. In Postgraduate Haematology (Edited by A. V. Hoffbrand; S. M. Lewis). Oxford: Heinemann Medical Books 1989; 502-515.
3. Miller T, Grogan T. Hodgkin Disease and No-Hodgkin's Lymphoma. In Internal Medicine (Editor-in Chief: Jay H. Stein). St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book 1994; 899-905.
4. Hopewell P, Small P. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Ibid.* 2193-2210.
5. Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's Disease. *New Eng J Med* 1992;10:678-687.
6. Mueller Nancy et al. Hodgkin's Disease and Epstein-Barr Virus-Altered Antibody Pattern before Diagnosis. *Ibid.* 1989;11:689-695.
7. Elaine SJ. The Elusive Reed-Sternberg Cell. *Ibid.* 1989; 8: 529 -531.
8. Mauch PM. et al. Patterna of presentation of Hodgkin Disease Implications for Ethiology and Pathogenesis. *Cancer* 1993; 6: 2062 - 2071.
9. Khan G. et al. Epstein-Barr Virus in Hodgkin Disease-Relation to Age and Subtype. *Ibid.* 1993; 8: 3124 - 3129.
10. Weiss L. et al. Detection of Epstein-Barr Viral Genomes in Reed-Sternberg Cells of Hodgkin's Disease. *New Eng J Med* 1989; 8: 502 - 506.
11. DeVita VT, Hubbard SM. Hodgkin's Disease. *Ibid.* 1993; 8: 560 - 565.
12. Naumovsky L. et al. Origin of Reed-Sternberg Cells in Hodgkin's Disease. *Ibid.* 1989; 8: 543.
13. Butler JJ. The histologic diagnosis of Hodgkin's disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. IX, 4, 1992.
14. Said J. The Immunohistochemistry of Hodgkin's Disease. *Ibid.*