

Linfoma não Hodgkin e doença de Hodgkin Complicação ou associação?

Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin disease Consequence or association?

J. Alves*, P. Lúcio**, M. J. Frade***, A. Panarra****, A. Ventura*****, M. Riscado*****

Resumo

O aparecimento de linfoma não Hodgkin em doentes tratados anteriormente por doença de Hodgkin é um evento descrito e cuja explicação se baseia num défice imunológico iatrogénico.

Os autores descrevem o caso de um doente de 60 anos, com o diagnóstico de doença de Hodgkin (esclerodular) em que, durante o tratamento (MOPP), eclode um síndrome da veia cava superior, com "proliferação explosiva" de adenopatias mediastínicas e cervicais cuja histologia revelou linfoma não Hodgkin de fenótipo B de alto grau de malignidade.

A partir deste caso, aborda-se a possibilidade de associação directa destas patologias, baseada numa patogenia comum.

Os autores concluem da evidência desta associação no caso descrito, bem como da necessidade de repensar os conceitos actualmente consagrados.

Palavras chave: doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma composto, linfoma simultâneo, linfoma sequencial

Abstract

The occurrence of non-Hodgkin lymphoma in patients previously treated for Hodgkin's disease has already been described and is explained by an iatrogenic immunologic deficit.

The authors describe a 60 year-old patient with Hodgkin's disease (sclero-nodular) which in the

course of therapy with MOPP developed a superior vena cava syndrome due to an "explosive proliferation" of mediastinal and cervical adenopathies, histopathologically corresponding to a high-grade lymphoma B.

The authors discuss the possible direct association of both conditions, based in a common pathology. The conclusions clearly indicate the evidence of this association in the clinical case described, and emphasize the need to reevaluate concepts, nowadays given as acquired, concerning the immunology and pathogenesis of the lymphoproliferative syndromes.

Key words: Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, lymphoma composite, simultaneous lymphoma, sequential lymphoma

Introdução

A simultaneidade de duas neoplasias é um fenómeno que, não sendo particularmente frequente, é referido com alguma regularidade na literatura. Este facto tem sido alvo de uma atenção mais cuidada quando perante um síndrome linfoproliferativo. A constatação da "proximidade genealógica" da célula-mãe neste tipo de neoplasias levou a admitir a possibilidade de uma relação definida entre os vários tipos de linfomas não Hodgkin (LNH) e entre estes e a doença de Hodgkin (DH)¹. A ideia de que o LNH e a DH são entidades perfeitamente distintas tem sido alterada na sequência de novos dados que evidenciam uma relação mais estreita entre elas. Esta aproximação reside na identificação de similaridades entre as linhagens celulares que se encontram na génese de cada tipo neoplásico².

O conceito de linfoma composto surge, assim, de forma mais consensual como a coexistência de dois tipos distintos de LNH ou a associação rara entre um LNH e um tipo qualquer de DH, no mesmo órgão ou tecido³. A presença simultânea de duas destas entidades em órgãos distintos, ou em dois gânglios, ainda que da mesma cadeia ganglionar, é designada linfoma simultâneo⁴.

A incidência deste fenómeno parece variar entre os 1 e 4,7%, resultando esta variação de diferentes interpretações dos achados histológicos ou dos sistemas de classificação utilizados⁵. Para além destes factos, consideram-se ainda os linfomas sequenciais, cuja fronteira conceptual com a transformação linfomatosa (normalmente de um grau menor para um grau maior de malignidade) nem sempre é inequívoca.

As associações mais frequentes são entre LNH, de fenótipo B, nomeadamente a associação entre linfoma folicular de pequenas células, e o linfoma difuso, histiocítico⁶.

A associação de LNH com DH, sendo menos frequente,

* Interno do Complementar de Medicina Interna do Hospital de Curry Cabral

** Assistente Eventual de Hematologia do I.P.O. Lisboa

*** Interno do Complementar de Hematologia do I.P.O. Lisboa

**** Assistente Eventual de Medicina Interna do Hospital de Curry Cabral

***** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Hospital de Curry Cabral

***** Chefe de Serviço de Medicina Interna do Hospital de Curry Cabral

Recebido para publicação a 12.06.96

consiste, na maior parte dos casos, na associação de DH com predomínio linfocitário com LNH de grandes células⁷.

Estes conceitos revestem-se de primordial importância na identificação precoce da situação descrita, com as necessárias implicações terapêuticas e prognósticas.

Caso clínico

J. N. M., de 60 anos, caucasiano, natural de Marvão e residente em Lisboa, polícia reformado, foi internado no nosso serviço na sequência do aparecimento de um nódulo cervical à direita. Descreveu-se sempre como saudável até cerca de 2 meses antes do internamento, altura em que descreve o aparecimento na região cervical direita de um nódulo duro, indolor e sem quaisquer outras alterações locais, nomeadamente sinais inflamatórios.

Nega desde sempre a existência de manifestações de carácter sistémico, nomeadamente febre, diaforese aumentada, emagrecimento, astenia ou anorexia. Nega também e de forma sistemática toda e qualquer outra sintomatologia de órgãos ou sistemas. Fumador de 40 cigarros/dia até então, negava ingestão alcoólica relevante ou medicamentosa continuada. Os restantes antecedentes pessoais eram irrelevantes e não havia história familiar significativa conhecida.

Ao exame objectivo, apresentava-se lúcido e colaborante, apirético, hidratado e com as mucosas coradas, encontrando-se hemodinamicamente bem. Pele e faneras sem alterações.

Identificava-se adenopatia da cadeia jugular interna, dura, não aderente, indolor e sem sinais inflamatórios associados. Não havia outras adenomegalias palpáveis das cadeias ganglionares superficiais. Não havia alterações da semiologia cardiopulmonar, não se identificando igualmente qualquer massa ou organomegalia abdominal. O exame neurológico não apresentava alterações.

Dos exames então pedidos, destacava-se: GV 3990000/mm³; Hb 13.4 gr/dl; GB 8600/mm³; VS 46 mm1^a hora; coagulação sem alterações; fibrinogénico 469mg/dl. O estudo bioquímico do sangue era normal, com a excepção da LDH de 415 mg/dl. A electroforese das proteínas era normal. A imunolectroforese e a β 2 - microglobulina eram normais. Mantoux 10 U, não reactivo.

Rx tórax normal; TAC cervico-toraco-abdomino-pélvica revelava apenas adenopatias cervicais à direita e da cadeia ganglionar paratraqueal direita. Nenhum dos gânglios era superior a 20 mm no seu maior diâmetro.

Biópsia excisional do gânglio cervical revelou DH de tipo esclerodular. A biópsia de medula óssea foi normal, tendo a doença sido classificada no estadio II a.

Iniciou quimioterapia com MOPP (mecloretamina 6

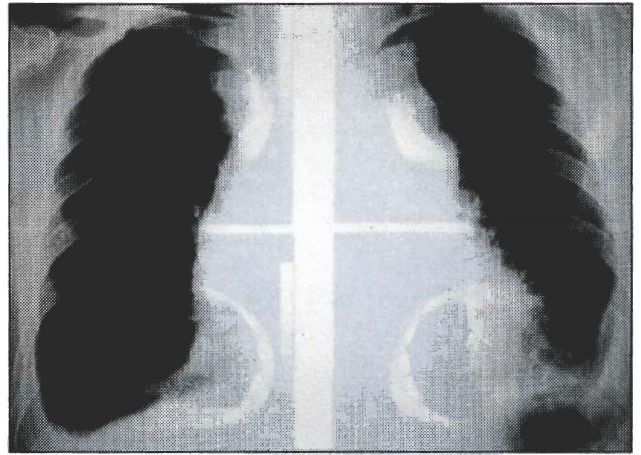


Fig. 1 - Telerradiografia do tórax em pósterio-anterior, revelando alargamento do mediastino

mg/m², vincristina 1,4 mg/dl, IV no 1^o e 8^o dias e procarbazona 100 mg/m² e prednisona 40 mg/m² PO do 1^o ao 14^o dia de 28 em 28 dias. Foi planeada avaliação global após o 4^o ciclo, admitindo-se 2 ciclos subsequentes de consolidação. Durante este período, houve apenas a salientar o aparecimento de parestesias das extremidades dos 4 membros, que justificaram a redução e posterior paragem da vincristina nos 3^o e 4^o ciclos, respectivamente.

O estudo após o 4^o ciclo não mostrou outras alterações, para além do desaparecimento das adenopatias identificadas no exame anterior. É nessa altura descrito o aparecimento de adenopatia para-hilar do pulmão esquerdo, isolada, infra-centimétrica, que não foi valorizada, pela possível relação com quadro infeccioso pulmonar recente. A aparente boa resposta terapêutica levou à manutenção do esquema, com vigilância radiológica quinzenal. Encontrando-se aparentemente bem após o 5^o e 6^o ciclos, o doente foi sujeito a internamento de urgência 18 dias após o 6^o ciclo, com um síndrome da veia cava superior (Fig. 1). A TAC cervicotorácica realizada de urgência revelou múltiplas adenopatias cervicais da cadeia da jugular externa direita, bem como uma axilar direita; alargamento acentuado do mediastino, com múltiplas adenopatias de localização nos espaços anterior e superior, com infiltração da gordura adjacente e comprimindo as estruturas vasculares (veia cava e tronco braqueocefálico direitos) e a traqueia (Fig. 2). Foi biopsado gânglio axilar, (único gânglio das cadeias superficiais aumentado de volume e passível de excisão por pequena cirurgia) que revelou apenas fibrose e regressão adiposa. Iniciou terapêutica com metilprednisona, 1 gr/dia, IV, sem melhoria significativa. Programou-se biópsia excisional de conglomerado adenopático supraclavicular, cujas características (tamanho e inflamação) implicavam abordagem em bloco operatório.

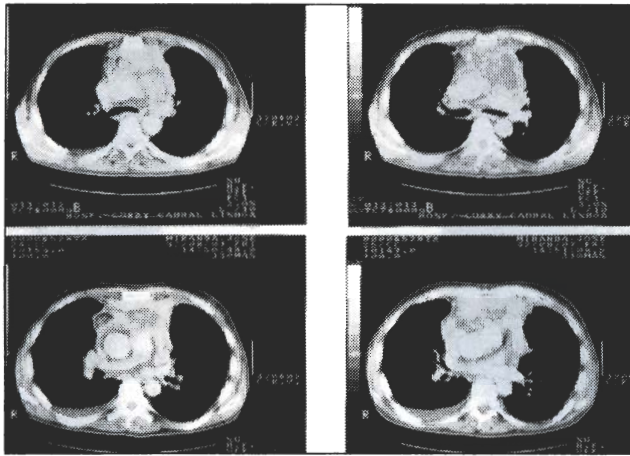


Fig. 2 - Tomografia axial computadorizada cervicotorácica, ilustrando o síndrome da veia cava superior, por compressão das estruturas mediastínicas por múltiplas adenopatias

A revisão das peças histológicas iniciais confirmou o diagnóstico de doença de Hodgkin, tendo-se iniciado ABVD (doxurubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vimblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m², IV no 1^o e 15^o dias do ciclo de 28 dias.

Ao 11^o dia após início de ABVD, agravamento do síndrome da veia cava, com aparecimento de dispneia ligeira associada a disfonia. (ORL — paresia do nervo recorrente à esquerda).

Analicamente, instalou-se quadro de pancitopenia, revelando o mielograma e a biópsia óssea revelou uma aplasia medular, sem infiltração linfomatosa.

A biópsia do conglomerado supraclavicular realizado entretanto revelou linfoma não Hodgkin de fenótipo B, centroblástico, de alto grau de malignidade.

Iniciou MACOP-B (metotrexato, leucovorina, doxurubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, cotrimoxazol, bleomicina).

A situação clínica manteve-se, com aumento progressivo da dispneia e instalação de disfagia, vindo o doente a falecer pela progressão da doença no 2^o mês de terapêutica com MACOP-B.

Discussão

A DH e os LNH são entidades nosológicas consideradas distintas em todas as classificações de síndromes linfoproliferativas actualmente utilizadas^{1,3,8}. A coexistência destas duas doenças está amplamente documentada, quer no mesmo território anatómico (linfoma composto), quer em locais separados (DH e LNH sequenciais e simultâneos)⁴. Do ponto de vista histopatológico, a associação mais comum combina a DH de predomínio linfocitário com o LNH de grandes células^{7,9,10}. Esta associação, atendendo às características inerentes a cada uma destas entidades, levou alguns autores a postula-

rem que a DH de predomínio linfocitário traduz a existência de um clone B maligno (podendo a célula de Reed-Sternberg ser um linfócito B alterado), sendo, portanto, possível a sua “evolução” para uma histologia do tipo LNH B de grandes células¹¹. Esta hipótese, no entanto, não se põe para a associação de DH a outros tipos de síndromes linfoproliferativas de linhagem B, como o linfoma folicular¹², a leucemia linfocítica crônica^{13,14}, ou mesmo a LNH de linhagem T¹⁵. No que diz respeito à associação de DH escleronodular com LNH de grandes células, a sua frequência é inferior às formas envolvendo o subtipo de predomínio linfocitário, mas, ainda assim, apresentando uma incidência francamente superior à esperada, atendendo à frequência de cada uma das patologias envolvidas⁴.

Atendendo à localização mediastínica da massa tumoral no caso clínico apresentado, não é possível afirmar se se trata de um linfoma composto ou simultâneo. A hipótese de se tratar de um linfoma sequencial não parece razoável, atendendo à ausência de intervalo livre entre os dois processos neoplásicos.

A terapêutica inicial da DH, em estágio I ou IIa supra-diaphragmática depende da idade do doente, do tipo histológico do tumor, do número de locais envolvidos e da velocidade de sedimentação eritrocitária¹⁶. Segundo a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC), doentes com menos de 40 anos, formas de predomínio linfocitário ou esclerose nodular, 1 ou 2 locais com doença documentada e VS < 70 podem ser tratados somente com radioterapia (RT).

No caso descrito, para além da idade, outros factores nos levaram a optar por quimioterapia em 1^a linha: a ausência de laparotomia de estadiamento (considerada necessária nos doentes com estadio II a serem submetidos a RT) e, principalmente, a existência de doença cervical e mediastínica. Nestes casos, a ineficácia da RT como terapêutica única está amplamente documentada¹⁷, nomeadamente através da publicação de algumas séries em que, se considerarmos doentes com massas tumorais superiores a um terço do diâmetro torácico (“bulky disease”), as taxas de recidiva atingem os 50%¹⁸.

A opção terapêutica inicial (MOPP x 419, com reestadiamento no final do 4^o ciclo, seguida de mais 2 ou 4 ciclos em função do atingimento de remissão completa e eventual RT de consolidação localizada ao mediastino) pareceu-nos, assim, mais adequada.

O aparecimento de adenopatia para-hilar esquerda na TAC de estadiamento após o 4^o ciclo levanta a suspeita da existência de tumor quimio-resistente, mas a impossibilidade do acesso cirúrgico a essa região e a documentação de regressão das adenomegalias primariamente envolvidas justificou a atitude expectante adoptada e a manutenção do protocolo inicialmente instituído. A pro-

gressão rápida da doença imediatamente após o 6º MOPP vem confirmar a quimio-resistência à terapêutica quádrupla instituída e, pela 1ª vez, obrigar à revisão do diagnóstico histológico e a assumir o mau prognóstico deste caso. A hipótese de erro diagnóstico como causa importante desta ausência de resposta está excluída, uma vez que o protocolo instituído é composto por fármacos comprovadamente eficazes em DH e também em LNH.

A revisão de lâminas efectuada por uma segunda equipa de anatomopatologistas independente (no Instituto Português de Oncologia) confirmou o diagnóstico de DH escleronodular, pelo que se optou por ABVD. Trata-se de um protocolo de 1ª linha alternativo, que inclui 4 fármacos sem resistência cruzada com MOPP, e com o qual estão descritas sobrevivências prolongadas livres de doença mesmo em doentes resistentes a MOPP^{20,21}.

A documentação de progressão da doença sob ABVD coincidiu com o diagnóstico de LNH de fenótipo B, centroblástico, de alto grau de malignidade. Estes novos dados obrigaram uma vez mais à revisão da estratégia terapêutica e, pela primeira vez, demonstram a existência de dois diagnósticos histológicos simultâneos. A resistência aos múltiplos fármacos previamente administrados, a baixa tolerância medular existente e a neuropatia periférica induzida pela vincristina nos ciclos iniciais de MOPP limitaram significativamente as alternativas terapêuticas ponderadas. Optou-se por efectuar MACOP-B22. Este protocolo recorre à utilização de 6 fármacos em administração alternada, em regime semanal, durante 12 semanas. Foi concebido com o objectivo de otimizar o efeito antineoplásico dos citostáticos, diversificando a sua toxicidade e permitindo, assim, uma intensidade terapêutica máxima. Esta expectativa, comum aos chamados "protocolos de 2ª geração", como o MACOP-B, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, ProMACE-MOPP e COP-BLAM entre outros, levou à sua utilização generalizada na década de 80. Posteriormente, a realização de estudos comparativos com CHOP (con-

siderado previamente o protocolo de referência para tratamento de LNH de médio e alto grau de malignidade) veio demonstrar que os primeiros não apresentavam uma vantagem real em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida média^{23,24} e que, simultaneamente, apresentavam uma maior morbidade.

Neste caso concreto, atendendo à prévia documentação de poliquimio-resistência, justifica-se o recurso a MACOP-B pela inclusão de novas drogas no protocolo e, uma vez que se tratava claramente de uma neoplasia de elevado índice proliferativo, pela necessidade de recorrer a uma terapêutica intensiva. O alcalóide da vinca foi substituído por outro sem neurotoxicidade (vimblastina) e as doses dos fármacos mais mielossuppressores foram reduzidas. Recorreu-se ainda à terapêutica de suporte com factores de crescimento hematopoiéticos de forma a cumprir a calendarização proposta por este protocolo. A hipótese de autotransplantação foi ponderada e excluída pela ausência de quimiossensibilidade, estado geral do doente e baixa tolerância medular. Uma vez mais não obtivemos resposta à terapêutica instituída, tendo o doente morrido na 9ª semana de MACOP-B por progressão da doença.

Considerações finais

Este caso descreve a existência de um linfoma composto/simultâneo relativamente raro, atendendo ao subtipo histológico de DH. A história deste doente demonstra que o componente de DH apresentou um comportamento previsível (com resposta à QT instituída), sendo de salientar a rápida e inexorável progressão do LNH, independentemente das sucessivas terapêuticas ensaiadas. Este comportamento sugere que, em linfomas compostos, as duas entidades nosológicas em questão podem apresentar comportamentos biológicos díspares, independentemente da sua eventual relação clonal e da sua coexistência temporal ou espacial.

Bibliografia

1. Lennert K, Mohr N, Stein H, et al. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 1975;31(1): 193-199.
2. Jaffe E, Zarate Ozorno A, Medeiros L. The interrelationship of Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphomas Lessons learned from Composite and sequential malignancies. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1992;9 (4) : 297-303.
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classification of Non-Hodgkin's Lymphoma: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49(3):2112-2121.
4. Jaffe ES, Zarate Osorno A, Kingma DW, Raffeld M, Medeiros LJ. The interrelationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 1994;5(Supl 1): 7-11.
5. Hoppe RP. Histologic variation in Non-Hodgkin's Lymphomas: commentary. *Cancer* 1983; 52:1496-1501.
6. Traweek ST, Sheibani K, Winberg C, et al. Monocytoid B-cell lymphoma: Its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood* 1989;73(2) :573-578.
7. Miettinen M, Franssila KO, Saxen E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1983; 51(12):2293-2300.
8. 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* 1994;84(5): 1361-1392.
9. Sundeen JT, Cossman J, Jaffe ES. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease nodular subtype with coexistent "large

- cell lymphoma". Histological progression or composite malignancy? *Am J Surg Pathol* 1988;12(8): 599-606.
10. Hansmann ML, Zwingers T, Boske A, et al. Clinical features of nodular paraganuloma (Hodgkin's disease lymphocyte predominant type, nodular). *J Cancer Res Clin Oncol* 1984;108(3): 321-330.
 11. Chittal SM, Alard C, Rossi JF, et al. Further phenotypic evidence that nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease is a large B-cell lymphoma in evolution. *Am J Surg Pathol* 1990;14(11):1024-1035.
 12. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Jaffe ES. Composite Lymphoma. A clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1991;96(1): 81-89.
 13. Williams J, Schned A, Cotelingam JD, Jaffe ES. Chronic Lymphocytic Leukemia with coexistent Hodgkin's Disease. Implications for the origin of the Reed-Sternberg cell. *Am J Surg Pathol* 1991;15(1): 33-42.
 14. Momose H, Jaffe ES, Shin SS, et al. Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma with Reed-Sternberg-like cells and possible transformation to Hodgkin's Disease. Mediation by Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol* 1992;16(9): 859-867.
 15. Caya JG, Choi H, Tieu TM, et al. Hodgkin's Disease followed by Mycosis Fungoides in the same patient. Case report and literature review. *Cancer* 1984;82(2):155-159.
 16. Carde P, Burgers JM, Henry-Amar M, et al. Clinical Stages I and II Hodgkin's Disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1988;6(2): 239-252.
 17. Mauch P, Gorshein D, Cunningham J, Hellman S. Influence of mediastinal adenopathy on site and frequency of relapse in patients with Hodgkin's Disease. *Cancer Treat Rep* 1982;66(4): 809-817.
 18. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's Disease. *Cancer* 1978;42(3): 1039-1045.
 19. DeVita VT, Serpick A, Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med* 1970;73(6):881-895.
 20. Santoro A, Bonadonna G. Prolonged disease free survival in MOPP-resistant Hodgkin's Disease after treatment with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and decarbazine (ABVD). *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2(2): 101-105.
 21. Santoro Salvage A, Bonfante V, Bonadonna G chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med* 1982;96(2): 139-143.
 22. Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1985;102(5): 596-602.
 23. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimen for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14): 1002-1006.
 24. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. A phase III comparison of CHOP vs m-BACOD vs ProMACE-CytaBOM vs MACOP-B in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of SWOG-8516, The National High Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol* 1994;5 (Suppl 2):91-95.