

Artigo / Article

Células dendríticas foliculares: imunofenotipagem no linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular

Dendritic follicular cells: immunophenotyping in classic Hodgkin's lymphoma nodular sclerosis

Julieta M. M. F. Almeida¹Maria H. Pitombeira²Sílvia M. M. Magalhães³Francisco D. Rocha Filho⁴Francisco V. A. Ferreira⁴Rosa M. S. Mota⁵

O linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular (LHCEN), de origem linfóide da célula B do centro germinativo (CG), apresenta agregados de células dendríticas foliculares (CDF), célula Hodgkin/Reed Sternberg e variantes, células B formando complexos relacionados ao CG, sugerindo uma associação entre esclerose nodular e formação do centro germinativo. O objetivo desse estudo foi avaliar a célula dendrítica folicular, por imunofenotipagem com o anticorpo fascina, em biópsia de linfonodo periférico ou massa do mediastino de pacientes com LHCEN previamente diagnosticados, procurando identificar critérios como fatores prognósticos. Foram selecionados 38 pacientes, 55,2% do sexo masculino com relação M:F de 1,23: 1 e a idade com média de 29,3 anos; 52,6% em estádios clínicos I-II, sendo 68,4% com sintomas B. Foram analisados 38 espécimes de biópsias, sendo 57,9% do subtipo esclerose nodular II. O estudo imuno-histoquímico mostrou 100% de positividade para o CD30 e 68,4% para o CD15. As CDFs foram identificadas pelo anticorpo fascina, considerado padrão-ouro, através da técnica imunoenzimática indireta peroxidase-anti-peroxidase estreptavidina-avidina-biotina (PAP-Strept ABC), realizada em lâminas pré-tratadas do material de biópsia incluído em blocos de parafina. Foi evidenciado padrão CDF1 em 7,9%, CDF2 em 47,4% e CDF3 em 44,7%. Não houve relação entre a presença da CDF e sexo, idade, estágio clínico e resposta ao tratamento, mas foi demonstrada uma tendência para associação ($p=0,056$) entre CDF os subtipos LHCEN. Os pacientes com presença de célula dendrítica folicular foram acompanhados por maior período, com média de 32,9 meses, com associação estatisticamente significativa ($p=0,001$). Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):33-39.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular; células dendríticas foliculares; imunofenotipagem.

Introdução

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa, descrita em 1832 por Thomas Hodgkin, caracterizada histopatologicamente pela presença de células malignas denominadas Reed-Sternberg (RS), envolvidas em

substrato celular de aspecto inflamatório e que apresenta clinicamente, em mais de 90% dos casos, uma linfadenomegalia periférica indolor.^{1,2}

O LH contabiliza, aproximadamente, 30% de todos os linfomas, com dois a quatro casos novos por 100 mil habitantes/ano.³

¹Professora Assistente de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Unidade de Sobral da Universidade Federal do Ceará.

²Professora Titular de Clínica Médica, Depto. de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

³Professora Adjunta de Clínica Médica, Depto. de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

⁴Professor do Curso de Pós-Graduação em Patologia do Depto. de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

⁵Professora de Estatística do Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal do Ceará.

Correspondência para: Julieta Maria Mendes Frota de Almeida

Faculdade de Medicina, Unidade de Sobral, Universidade Federal do Ceará

Rua Gerardo Rangel, s/n - Campus do Derby - Derby

62041-040, Sobral/ CE

Tel: (88) 3677 42 41 / (88) 3614 19 65 - Fax (88) 3677 42 41

E-mail: julietafrota@sobral.org; julietammfa@globo.com

A doença tem uma característica distribuição bimodal, no que diz respeito à idade. Nos Estados Unidos e em outros países industrializados, o pico inicial ocorre na década dos 20 anos, e o segundo pico, após os 50 anos de idade.⁴ Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, ocorre um pico inicial antes da adolescência.^{5,6} No Ceará, o pico na infância foi registrado em torno de 10 anos^{7,8,9} e, nos adultos, entre 20 e 49 anos.¹⁰

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, na cidade de Lyon (França), em 2001, a classificação de doenças neoplásicas dos tecidos linfóide e hematopoético, que distingue o LH em dois tipos histológicos: Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocítica Nodular (LHPLN) e Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC). Essas duas entidades diferem em suas características clínicas, evolução, morfologia, imunofenótipo e imunoglobulina transcrita de células neoplásicas, bem como na composição de seus substratos celulares. Dentro do LHC, quatro subtipos têm sido diferenciados: esclerose nodular – tipo I e tipo II (LHCEN), rico em linfócitos (LHCRL), celularidade mista (LHCCM) e depleção linfocítica (LHC DL).^{11,12}

A definição diagnóstica é estabelecida 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.¹³ A imuno-histoquímica tem valor diagnóstico na reorganização dos subtipos tradicionais do LH, como na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS símile.^{14,15} O LH confunde-se com alguns linfomas não-Hodgkin (LNH), principalmente com os anaplásicos de grandes células (ALCL),^{16,17} com linfoma de célula B rico em células T ou histiócitos,^{18,19} com linfomas de células T periféricas.²⁰

Vários fatores prognósticos têm sido identificados no LH: idade, sexo, sintomas sistêmicos, estágio clínico e patológico, número de áreas linfonodais comprometidas, envolvimento e extensão da doença mediastínica, aspectos histopatológicos, atípicas das células H/RS, número de células tumorais (expansão, crescimento, resistência e apoptose), elevação do VHS, número de linfócitos e de eosinófilos no sangue periférico, positividade dos marcadores linfóides CD15 e CD30, liberação de componentes da família do fator de necrose tumoral, presença da célula dendrítica folicular e resposta à terapia.²¹⁻²⁹ Uma classificação acurada das neoplasias hematopoéticas requer um suplemento imuno-histoquímico, auxiliado por técnicas moleculares.^{11, 30,31}

Todos os subtipos do LHC têm o mesmo fenótipo, as células H/RS são positivas para o CD30 (Ber-H2) em aproximadamente 90% dos casos, para CD15 (Len-M1) em 75%-85% dos casos, para CD20 em 25% e negativas para EMA (Antígeno Epitelial de Membrana), CD45, CD43.^{32,33}

Um novo marcador sensível tem sido descrito na célula H/RS do LHC, a proteína fascina (*55-Kd actin-bundling*), que é localizada predominantemente na célula dendrítica em tecido não neoplásico. O perfil marcado pela fascina levanta a possibilidade da célula neoplásica do LH ser derivada da CD interdigitante, notadamente do LHCEN.^{34,35}

A fascina tem potencial valor no diagnóstico do LH, sendo positiva em todos os casos de LHC, mas negativa para a variante linfocítica e histiocítica (L&H) do LHPLN, diagnóstico diferencial dos linfomas de grandes células anaplásicos, linfomas foliculares e hiperplasias foliculares reativas, como as relatadas no HIV, doença de Castleman.^{36,37}

As controvérsias sobre a citogênese da célula H/RS são frequentes.^{2,38,39} Delsol et al (1993)³⁸ lançaram a hipótese que as células H/RS poderiam ser derivadas das CDF, com ênfase na expressão do antígeno CD21.

A gênese do LH a partir das células CDF abriu um vasto campo de especulação.^{40,41}

As células do centro folicular dos linfomas mostram rede de CDF similar ao centro germinativo normal, parcialmente rompido com um padrão difuso.⁴² No LH agregado de CDF, células B, células H/RS variantes formam complexos relacionados ao centro germinativo (CG). No LHCEN, focos de CDF são exibidos de forma proeminente no centro dos nódulos, sugerindo uma associação entre o subtipo EN e formação do CG.^{23,43,44}

Conhecidas as particularidades do anticorpo fascina, como marcador de células H/RS e de células dendríticas foliculares, o presente estudo foi conduzido na avaliação imunofenotípica da CDF e células H/RS em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular, visando conhecer seu padrão imune e sua correlação com parâmetros de valor prognóstico.

Material e Métodos

O material para estudo foi obtido dos arquivos do setor de biópsia do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da Universidade Federal do Ceará (UFC), do Instituto do Câncer do Ceará (ICC). Foram utilizados os espécimes de biópsia, em condições satisfatórias para novos cortes, dos pacientes com diagnóstico anatomopatológico de linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular. A revisão dos prontuários permitiu o preenchimento de um protocolo com dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e terapêuticos utilizadas.

O tempo de doença foi definido como o período transcorrido entre o início dos primeiros sintomas até a data do diagnóstico, e o tempo de acompanhamento como o período transcorrido entre a data da primeira consulta até o registro da última notícia.

Foram realizadas a revisão das lâminas da biópsia do diagnóstico coradas por hematoxilina-eosina (HE) e a aná-

lise imuno-histoquímica utilizando-se a técnica imunoenzimática indireta – Strept ABC – peroxidase antiperoxidase (PAP) – complexo avidina biotina, usando os marcadores CD15, CD30. Foi adotada a classificação de Linfoma da Organização Mundial de Saúde (OMS), de doenças neoplásicas dos tecidos linfóide e hematopoético¹⁹ e os pacientes com LHCEN subclassificados em tipos I (EN I) I (EN II).⁴⁵

O estudo imuno-histoquímico foi desenvolvido no Laboratório de Técnicas Especiais Cito e Histopatológicas do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará (LabTech).

Para investigação da célula dendrítica folicular empregou-se o anticorpo monoclonal fascina, sendo realizado nos novos cortes do material de biópsia ao diagnóstico. Para análise da CDF foram definidos três padrões de acordo com a expressão do anticorpo primário.^{21,23,38,46,47}

Para identificação da positividade foi considerada a marcação em cor marrom para a imuno-histoquímica e o controle negativo da reação foi obtido pela omissão do anticorpo primário.

Dez fragmentos de linfonodos reacionais, obtidos de pacientes com doenças benignas, foram utilizados para análise histoquímica como controles externos. A análise estatística, realizada no Laboratório de Estatística do Departamento de Matemática e Estatística da UFC, utilizou a avaliação descritiva dos dados, o teste Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (Comepe) – sob Protocolo nº 32/03, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde.

Resultados

Foi realizada análise dos espécimes das biópsias do diagnóstico de 38 pacientes com LHCEN, tratados e acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da UFC, no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce) e no Instituto do Câncer do Ceará (ICC).

Vinte e um pacientes (55,2%) eram do sexo masculino e 17 (44,8%) do sexo feminino (relação M: F - 1,23: 1), na faixa etária de 16 a 74 anos (média de 29,3 anos); 7 (18,4%) eram brancos e 31 (81,6%) não brancos, 20 (52,6%) procediam de Fortaleza e 18 (47,4%) de 15 cidades diferentes do interior do estado do Ceará. O tempo de doença variou de 01 a 36 meses com média de 8,8 meses. Em 15 casos (39,4%), o primeiro gânglio foi identificado na região cervical e, em 23 (60,5%), no mediastino.

De acordo com o estadiamento clínico de Ann Arbor, foram classificados: Estádio I – 2 casos (5,2%), todos IA; Estádio II – 18 (47,4%), com oito casos IIA e dez casos IIB;

Estádio III – 9 (23,7%), com um caso IIIA e oito casos IIIB; Estádio IV – 9 (23,7%), com um caso IVA e oito casos IVB.

Dos 38 casos, 26 (68,4%) apresentaram sintomas sistêmicos B (febre, perda ponderal, suor noturno).

A classificação em subtipos da EN evidenciou: ENI 16 (42,1%) casos e ENII 22 (57,9%) (Figuras 1, 2).

Nos exames imuno-histoquímicos dos marcadores linfóides para LH clássico, realizados em todos os casos, as células expressaram 100% de positividade para CD30, em padrão de membrana e Golgi, enquanto o CD15 foi positivo em 26 casos (68,4%) e negativo em 12 (31,6%).

A fascina foi o anticorpo considerado como padrão ouro para a célula dendrítica folicular. Evidenciada sua positividade pela imunocoloração marrom e seguindo os critérios de Baur et al (1998),²³ as CDF foram classificadas em: CDF1 – 3 casos (7,9%), evidenciando numerosos focos de células dendríticas com preservação de mais de 50% do

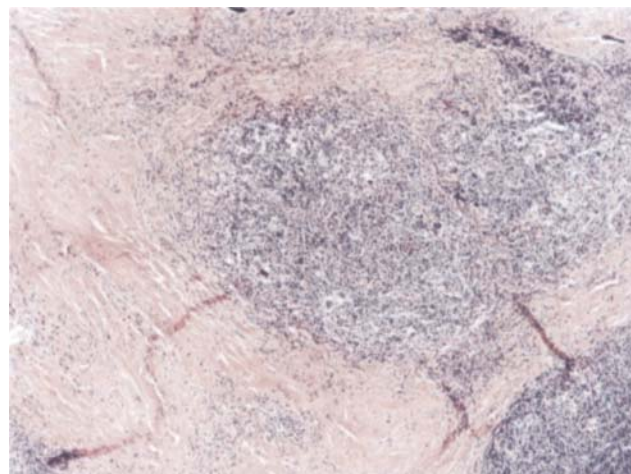


Figura 1. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENI. Coloração HE. Aumento de 40X

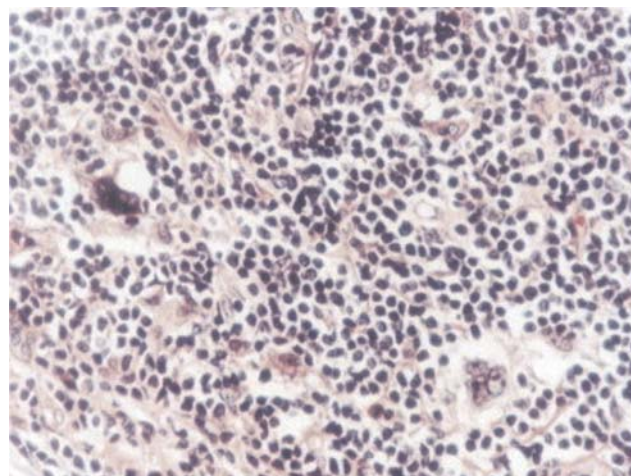


Figura 2. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENII. Coloração HE. Aumento de 100X

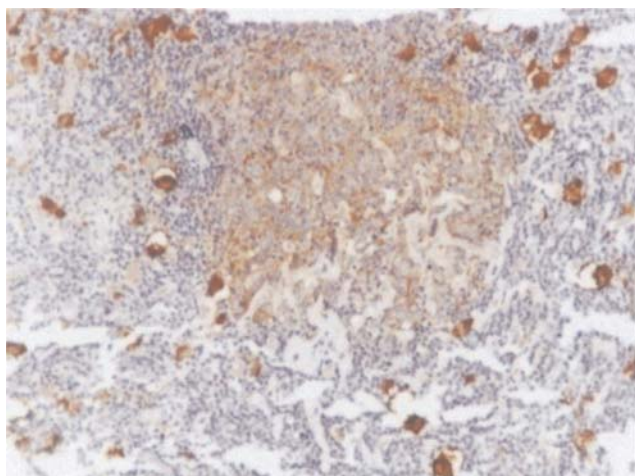


Figura 3. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF1. Aumento 100X.

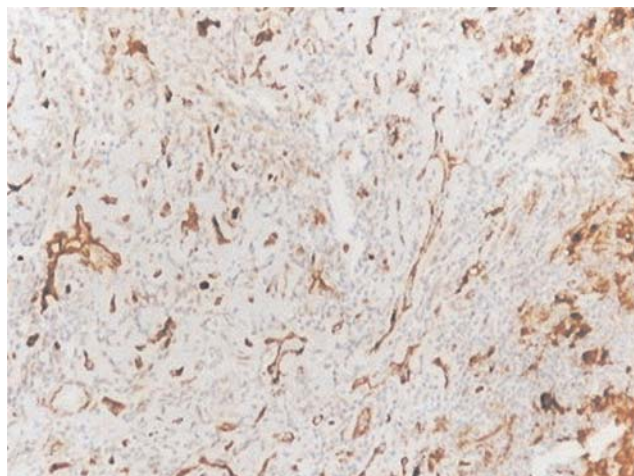


Figura 5. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF3. Aumento 100X.

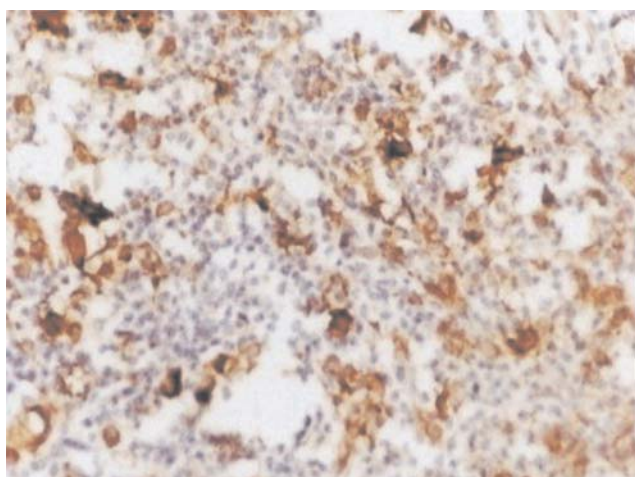


Figura 4. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF2. Aumento 200X

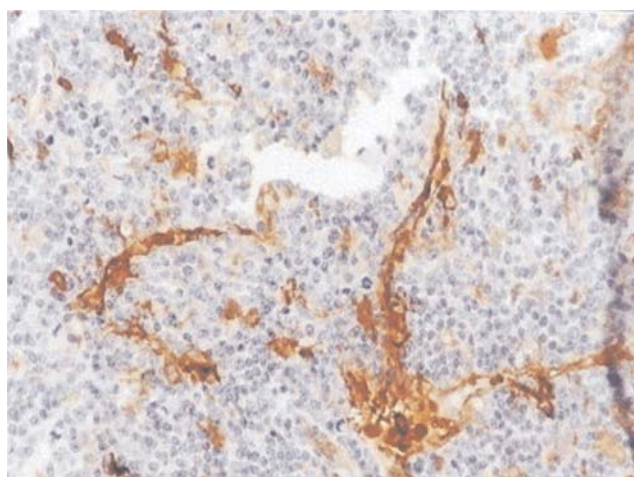


Figura 6. Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina em células endoteliais. Aumento 200X

nódulo folicular (Figura 3); CDF2 – 18 casos (47,4%), ocorrendo presença da rede de CDF com destruição de mais de 50% do nódulo folicular (Figura 4); CDF3 – 17 casos (44,7%), mostrando raros ramos ou ausência total da CDF (Figura 5).

As células mononucleares e células endoteliais evidenciaram uma excelente marcação pela fascina (Figura 6). As células H/RS e suas variantes mostraram positividade para fascina em todos os espécimes examinados, exceto em um caso. Nesse, a rede de CDF apresentava padrão positivo, entretanto, as células H/RS eram negativas.

O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 02 a 93 meses com média de 32,9 meses. A tabela 1 sintetiza variáveis de dados clínicos, estágio

clínico e subtipo de esclerose nodular, com o padrão CDF. A associação do padrão CDF com algumas variáveis como sexo, cor, procedência, tempo de doença, estágio clínico e

Tabela 1
Distribuição de pacientes de acordo com dados clínicos, tipo histológico esclerose nodular e padrão CDF

Padrão CDF	Idade (anos)		Sexo		Estádio			Histologia			
	Nº	Variação	Média	M	F	I - II	III - IV	A	B	ENI	ENII
CDF1	3	25-42	34,6	2	1	1	2	1	2	3	0
CDF2	18	16-63	26,8	8	10	9	9	6	12	6	12
CDF3	17	16-74	31,1	11	6	10	7	5	12	7	10
Total	38	16-74	29,3	21	17	20	18	12	26	16	22

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC
CDF - Célula Dendrítica Folicular
EN - Esclerose Nodular

Tabela 2
Distribuição do subtipo LHCEN com padrão CDF

Subtipo LHCEN	Padrão CDF							
	CDF1		CDF2		CDF3		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EN I	3	18,8	6	37,5	7	43,8	16	100
EN II	0	0	12	54,5	10	45,5	22	100

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC
p = 0,056; Teste Qui - Quadrado

resposta ao tratamento não mostrou significância estatística ($p > 0,05$).

Associando-se o subtipo do LHCEN com o padrão CDF, verificou-se que existe tendência à associação ($p=0,056$) entre a presença da célula dendrítica folicular e os subtipos do linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular (Tabela 2).

Avaliando-se as recidivas com o padrão CDF observou-se que os dois pacientes que recidivaram eram CDF2, enquanto os três pacientes que evoluíram para óbito eram classificados como CDF3.

Discussão

A relação entre células dendríticas foliculares e células H/RS tem sido abordada por vários autores.^{21,23,38,46,47} Takeshita et al (1989)⁴⁷ observaram, no baço de pacientes com LH, focos de malha de CDF no tecido neoplásico. Nas lesões avançadas, a rede de CDF era destruída ou removida pelos infiltrados de células T neoplásicas.

A presença ou ausência da rede de CDF está relacionada a vários fatores de relevância prognóstica, como idade, sexo, classificação histológica e subtipo e estadiamento clínico. A rede de CDF está presente no tipo LHCPLN e LHCEN, os quais são considerados de melhor prognóstico. Em relação a algumas características histológicas, a rede de CDF, no grupo LHCEN com abundante esclerose, mostrou estar correlacionada com um prognóstico mais favorável do que naqueles com abundante fibrose, que são de pior prognóstico.⁴⁶

Em uma série de 66 pacientes com LH, Delsol et al (1993)³⁸ investigaram a associação entre as células dendríticas foliculares reticulares e as células H/RS, com 23 pacientes sendo LHCEN mostrando estreita relação entre CDF e H/RS. Em torno de 75% dos casos, células H/RS foram encontradas dentro ou circunvizinhas à rede de CDF com características morfológicas semelhantes.

Em 1994, avaliando a CDF em 102 casos, utilizando o anticorpo monoclonal Ki-FDC1P, Alavaikko et al³⁸ observaram nos cinquenta pacientes com LHCEN melhor prognóstico quando a rede de célula dendrítica folicular estava

presente, indicando que a ausência de CDF na área neoplásica é um fator prognóstico desfavorável.

Baur et al (1998),²³ empregando os monoclonais CD21 e CNA42, estudaram em 59 pacientes com LHCEN parâmetros prognósticos, especificando a CDF e correlacionando com dados clínicos, subtipos EN, sexo, idade, resultados laboratoriais, resposta ao tratamento utilizando curvas de sobrevida. Classificaram em três grupos de CDF, os quais diferiram claramente com relação à frequência de recidiva e à sobrevida. A maior sobrevida foi vista no grupo CDF1, a menor no grupo CDF3, quando nenhuma rede de CDF estava presente, que correspondia ao grupo CDF3, de pior prognóstico.

Correlacionando o padrão CDF e a classificação ENI e ENII, Baur et al (1998)²³ definiram uma melhor sobrevida no grupo ENI CDF1. A distinção entre CDF1 e CDF2 não foi informativa nos casos de subtipo ENII. No presente estudo, o subtipo ENII foi encontrado em 57,9%, de prognóstico desfavorável. Associando-se o padrão CDF e o subtipo EN, foi encontrado ENI CDF1 em três casos (18,8%), observando-se tendência à associação ($p=0,056$) entre a presença da célula dendrítica folicular e os subtipos do LHCEN.

A relevância prognóstica dos dois subtipos ENI e ENII permanece controversa.^{26,29,45} Estudos da Comissão Britânica de Investigação para Linfoma (BNLI) relatam que o subtipo ENII representa uma variável independente de pior prognóstico, mostrando nesses casos uma redução da taxa de remissão completa e aumento da taxa de recaída. Outros estudos mostram diferença significativa na sobrevida global.^{31,29,46}

O anticorpo fascina é um marcador sensível com relativa especificidade. Seu envolvimento na formação do processo dendrítico tem sido demonstrado através de sua expressão na célula dendrítica centro germinativo, alterada no folículo neoplásico.^{8,9} No presente estudo, esse anticorpo mostrou-se positivo nas células H/RS e CDF. Assim, ele não é marcador específico para LHCEN; no entanto, a sua adição no painel imuno-histoquímico pode auxiliar a excluir outros diagnósticos e fornecer informações sobre a presença da CDF.^{35,37,49}

No presente estudo, as células dendríticas foliculares foram expressas no grupo CDF1 em 7,9%, no grupo CDF2 em 47,4%, e no CDF3 em 44,7%. Esses dados diferem dos analisados na Alemanha, Finlândia, França, Canadá e Suíça, nos quais foi observada uma maior frequência do grupo CDF1.^{21,23,38,46}

Comparando nossos resultados com a literatura, ocorre diferença na frequência do padrão CDF. Delsol et al (1993),³⁸ em uma análise de 23 casos de LHCEN, mostraram maior percentagem do padrão CDF1 (52,2%), enquan-

to os outros dois tipos ficaram com valores mais aproximados do CDF3, de 26%, e do CDF2, em 21,8%; Baur et al (1998),²³ em uma série de 59 pacientes, encontraram 42,4% no padrão CDF2, 33,9% CDF1 e menor percentual no padrão CDF3 (23,7%), enquanto nos resultados do presente estudo ocorreu predomínio no padrão CDF2 (47,4%), seguido do CDF3 (44,7%) e menor frequência no padrão CDF1 (7,9%). A média do período do acompanhamento nos pacientes com CDF1 foi de 52,33 meses, enquanto os casos que não apresentaram células dendríticas foliculares (CDF3) mostraram média de 31,82 meses, com diferença estatisticamente significante ($p=0,001$).

É possível concluir que o anticorpo monoclonal fascina é um marcador para célula H/RS e padrão ouro para CDF, o que permite recomendar a análise da célula dendrítica folicular com a utilização desse anticorpo na avaliação complementar ao exame histopatológico convencional do linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular.

Os pacientes com LHCEN avaliados nesse estudo apresentam ao diagnóstico um número maior de fatores prognósticos considerados desfavoráveis. Quando comparados com a literatura, embora com semelhante faixa etária e frequência quanto ao sexo, apresentam cerca de duas vezes mais doença avançada (EC III e IV), sintomas B e subtipo ENII. Desse modo, torna-se difícil reproduzir os resultados de resposta ao tratamento e sobrevida daqueles pacientes de países desenvolvidos.

Abstract

Classic nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma (CNSHL) is a lymphoid neoplasm of germinal center (GC) B cells, presenting with aggregates of follicular dendritic cells (FDC), Hodgkin/Reed Sternberg cells and variants and B cells forming complexes related to the GC. This suggests an association between nodular sclerosis and GC formation. The goal of this study was to evaluate the follicular dendritic cells by immunophenotyping with fascin from lymph node or mediastinal mass biopsies of patients previously diagnosed as having CNSHL, in order to attempt to identify criteria as prognostic factors. Thirty-eight patients were selected. A total of 55.2% were male with a M:F ratio of 1.23:1 and a mean age of 29.3 years. 52.6% were in clinical stage I-II and 68.4% had symptoms B. Thirty-eight biopsy specimens were analysed and 57.9% were nodular sclerosis II. Immunophenotyping showed 100% positivity for CD30 and 68.4% for CD15. The FDC were identified by fascin, using the peroxidase-antiperoxidase streptavidin-avidin-biotin indirect immunoenzymatic technique, which was performed on pre-treated slides with the biopsy specimens embedded in paraffin blocks. Fascin was considered to be the gold-standard. The CDF1 pattern was present in 7.9%, CDF2 in 47.4% and CDF3 in 44.7%. There was no association between the presence of the FDC and gender, age, clinical stage, response to treatment, but a tendency for association ($p=0.056$) between the subtypes of CNSHL. Patients with FDC present in their biopsies were followed up for a longer period of time - about 32.9 months. This enabled a significant statistical association

($p=0.001$) between the presence of FDC and length of follow-up. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(1):33.39.

Key words: *Classic nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma; follicular dendritic cells; immunophenotyping.*

Referências Bibliográficas

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir* 1832;17:68-114.
- Kaplan HS. Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 1980;45:2.439-74.
- Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003;361:943-51.
- Kim HK, Silver B, Li S et al. Hodgkin's disease in elderly patients (=60): clinical outcome and treatment strategies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:556-60.
- Faria SI, Vassalo J, Cosset JM et al. Childhood Hodgkin's disease in Campinas, Brasil. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:90-94.
- Souza CA. Hodgkin's disease in Brazil: a clinicopathologic study. *Haematologica* 1997;82:127-28.
- Pitombeira MS. Doença de Hodgkin: análise de uma experiência. Fortaleza, 1980. Tese (Professor Titular do Departamento de Medicina Clínica) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Pitombeira MS, Martins JM, Bastos CMA. Doença de Hodgkin: estadiamento clínico, formas de extensão da doença – revisão de 191 casos. *Rev Med Univ Fed Ceará* 1982;2: 29-46.
- Abreu ES, Ferreira FVA, Rocha Filho FD et al. Doença de Hodgkin infanto-juvenil do estado do Ceará e sua relação com o vírus de Epstein-Barr: parâmetros clínicos, análise morfológica, imuno-histoquímica e por hibridização *in situ*. *J Bras Patol* 1997;33:178-184.
- Ferreira FVA, Oliveira EG, Alencar JEB. Doença de Hodgkin: peculiaridades estatísticas em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Rev Med Univ Fed Ceará* 1977; 17:15-18.
- Stein H, Delsol G, Pileri S et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Ed). *Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: Iarc 2001;8:240-43.
- Thomas RK, Re D, Wolf J et al. Hodgkin's lymphoma- molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet* 2004; 5:11-18.
- Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. *Blood* 2002;16: 111-17.
- Chan JKC. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematological Oncol* 2001;19:129-50.
- Dogan A, Burke JS, Goteri G et al. Micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the spleen: histology, immunophenotype and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:903-11.
- Dunphy CH, Craver JL, Emerson WA. Demonstration of composite nodal B-cell lymphoma and subsequent Hodgkin's disease by flow cytometry and immunohistochemistry - case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121: 637-40.
- Kirchner EM, Ebsen M, Kirchner J et al. Transformation of Hodgkin's disease to high-grade B-cell lymphoma: remission after rituximab monotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:1169-71.
- Fleming MD, Shamsafaei MS, Dorfman DM. Absence of dendritic reticulum cells staining is helpful for distinguishing T-cell rich B-cell lymphoma from lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Appl Immunohistochem* 1998;6:16-22.
- Rudiger T, Ott G, Ott MM et al. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma and paragranuloma by paraffin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1184-91.

20. Browne P, Petrosyan K, Hernandez A et al. The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, and BOB.1 and the Pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 5:767-77.
21. Alavaikko MJ, Blanco G, Ayne R et al. Follicular dendritic cells have prognostic relevance in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:761-67.
22. Ferné C, Bastion Y, Brice P et al. Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;80:1124-33.
23. Baur AS, Meuge-Moraw C, Michel G et al. Prognostic value of follicular dendritic cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Histopathology* 1998;32:512-20.
24. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R et al. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood* 2000;95:1207-13.
25. Josting A, Franklin J, May M et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20:221-30.
26. Zander T, Wiedenmann S, Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:67-74.
27. Diehl V. Advanced and relapsed Hodgkin's disease: treatment strategies and future directions. In: Congress annual, 8., 2003, Lyon. Educational Book. Lyon: European hematology association 2003;4:222-30.
28. Smith RS, Chen Q, Hudson MM et al. Prognostic factors for children with combined modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21: 2026-32.
29. Von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R et al. Nodular sclerosing Hodgkin's disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org> Acesso em: 10 Abril 2003.
30. Delsol G. Diagnostic immunohistochemistry of hematolymphoid neoplasms. In: Congresso Brasileiro de Patologia 1999, Curitiba. Curso Curto Cc11. Curitiba, Sociedade Brasileira de Patologia, 1999.
31. Chu PG, Chang KL, Arber DA et al. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. *Sem Diagn Pathol* 2000;7:236-56.
32. Stein H, Delsol G, Pileri S et al. Classical Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (Ed). Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon IARC 2001;8:244-53.
33. Shimazaki K, Ohshims K, Haraoka S et al. Accessory cell tumour: a clinicopathological study of 16 aggressive tumours containing EBV-positive Hodgkin and Reed-Sternberg-like giant cells. *Histopathology* 2002;40:12-21.
34. Pinkus GS, Pinkus JL, Langhoff E et al. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? *Am J Pathol* 1997; 150:543-62.
35. Kadin ME. Hodgkin lymphoma. In: Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry 2nd Ed Philadelphia 2002;5:135-46.
36. Soares FA. Histopathologic classification of lymphoma Hodgkin's. *Hematol Oncol* 2001;11:599-607.
37. Fan G, Kotyld P, Neiman RS et al. Comparison of fascin expression in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 2003; 119:199-204.
38. Delsol G, Meggetto F, Brousset P et al. Relation of follicular dendritic reticulum cells of Hodgkin's disease with emphasis on the expression of CD21 Antigen. *Am J Pathol* 1993;142:1729-38.
39. Zhou XH, Zhao T, Yu J et al. Explore of origin of H/Rs cells on protein and gene. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003;10:510-14.
40. Nakamura S, Nagahama M, Kagami Y et al. Hodgkin's disease expressing follicular dendritic cell marker CD21 without any other B-cell marker: a clinicopathologic study of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:363-76.
41. Lipscomb MF, Masten B J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physical* 2002;82:97-130.
42. Imai Y, Yamakawa M. Morphology, function and pathology of follicular dendritic cells. *Pathol Intern* 1996;46:807-903.
43. Meugé-Moraw C, Delacretaz F, Baur AS. Follicular dendritic cells in bone marrow lymphoproliferative disease: an immunohistochemical study including a new paraffin resistant monoclonal antibody, DR53. *Histopathology* 1996;28:341-47.
44. Sahin U, Neumann F, Türeci Ö et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cell-associated autoantigen CLIP-170/restin is a marker for dendritic cells and is involved in the trafficking of macropinosomes to the cytoskeleton, supporting a function-based concept of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Neoplasia* 2002;100:4139-45.
45. Lian ZX, Okada T, He XS et al. Heterogeneity of dendritic cells in the mouse liver identification and characterization of four distinct populations. *J Immunol* 2003;170:2323-30.
46. Bennett MH, Tu A, Vaughan HB. Analysis of grade I Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 1981;32:491-98.
47. Alavaikko MJ, Hansmann ML, Nebendahl C et al. Follicular dendritic cells in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1991;95: 194-200.
48. Cattoretti G, Pileri S, Parravicini C et al. Antigen unmasking on formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. *Am J Pathol* 1993; 171:83-98.
49. Takeshita M, Falk S, Schweteje J et al. Morphological and immunohistochemical studies of Hodgkin's disease in the spleen. *Virchows/Arch* 1989;415:429-36.
50. Maeda K, Matsuda M, Suzuki H et al. Immunohistochemical recognition of human follicular dendritic cells (FDCs) in routinely processed paraffin sections. *J Histochem Cytochem* 2002;50: 1.475-86.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 13/09/2005
 Aceito após modificações: 30/01/2006