

Relato de caso / Case report

Linfoma de Hodgkin em baixa faixa etária – Relato de dois casos

Hodgkin's lymphoma in young children – Two cases report

Silvia M. Luporini¹

Maria Pizza²

Helena R. M. Silva³

Maria Luisa Borsato²

Helaine C. Castro⁴

Alessandra C. O. Borges⁵

Roberto A. P. Paes⁶

Paula Bruniera⁷

Relato de dois casos de pacientes do sexo masculino com linfoma de Hodgkin (LH) e idades inferiores a 5 anos apresentando linfonodomegalias com evolução de alguns meses e seguimento em nosso serviço. Os estudos imuno-histopatológicos do tumor confirmaram linfoma de Hodgkin, esclerose nodular e positividade para o vírus Epstein-Barr (EBV) em material tumoral, em ambos os casos. Após período de 13 meses em remissão completa houve recidiva em um dos pacientes, mostrando doença agressiva. A análise laboratorial do tumor mostrou as mesmas características da doença inicial, e mantendo a positividade ao EBV. Uma exposição mais precoce e intensa ao EBV poderia aumentar o risco para formas muito precoces da doença e a inesperada evolução poderia estar ligada à associação do subtipo histológico e positividade ao EBV. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006; 28(4):303-306.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; vírus Epstein-Barr; crianças.

Introdução

À caracterização do linfoma de Hodgkin (LH) por faixas etárias têm-se uma forma infantil ocorrendo antes da adolescência, uma forma adulta precoce com pico de idade aos 20 anos e uma forma adulta tardia após os 50 anos.¹

Existem diferenças epidemiológicas de acordo com o desenvolvimento socioeconômico do país de origem, sendo propostos três modelos distintos. O modelo I é observado em países não industrializados e em áreas rurais e grupos socioeconômicos desfavorecidos em países industrializados, com pico na primeira infância, ausência da forma adulta precoce e um aumento contínuo com a idade. LH celularidade mista e predominância linfocítica são os mais frequentes. O modelo III é observado em países industrializados, grupos

socioeconômicos favorecidos e em áreas urbanas, caracterizando-se pelas formas adultas e havendo um predomínio de esclerose nodular. Já o modelo II, com picos antes e após a adolescência e incidência semelhante de esclerose nodular e celularidade mista, é observado em economias em transição.²

O vírus Epstein-Barr (EBV) é associado a uma proporção de casos de LH, e acredita-se que essa associação seja causal. Nos Estados Unidos e Europa Ocidental, as células do LH clássico contêm o EBV em aproximadamente 30%-40%. No Brasil, apesar dos poucos estudos disponíveis, a prevalência parece ser de 50% em adultos e 80% em crianças. Estudos em alguns países em desenvolvimento apresentam resultados similares. A positividade é significativamente maior em casos de celularidade mista e idades mais baixas,³⁻⁸ embora alguns autores não tenham observado esta associação

¹Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Infantil da Santa Casa de São Paulo. Doutora em Hematologia pelo Hospital das Clínicas - USP.

²Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Infantil da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Pediatria pela Fac. de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

³Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Infantil da Santa Casa de São Paulo.

⁴Médica assistente do Depto. de Pediatria da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Pediatria pela Fac. de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁵Médica residente do 3º ano do Serviço de Onco-Hematologia Infantil da Santa Casa de São Paulo.

⁶Médico associado do Depto. de Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo. Livre-docente pela Faculdade de Medicina da USP.

⁷Médica chefe do Serviço de Onco-Hematologia Infantil da Santa Casa de São Paulo. Doutora em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Correspondência: Silvia Maria Luporini

Depto. de Pediatria da Santa Casa de São Paulo

Rua Dr Cesário Motta Júnior, 112 – Vila Buarque

01277-900 – São Paulo-SP – Brasil

Tel:2179-7000 ramal 5533 ou 5553 – Fax:3331-0289

E-mail: sillup@uol.com.br

com um particular histiotipo de LH.^{9,10} A mediana do tempo de incubação para o LH atribuível à infecção pelo EBV foi estimada em 4.1 anos (1.8 a 8.3).¹¹

Em países subdesenvolvidos, a infecção pelo EBV ocorre muito precoce na vida, com mais de 90% das crianças já infectadas aos 6 anos de idade. No entanto, em países desenvolvidos, somente 30% a 40% são soropositivos nessa idade.¹² Assim, acredita-se que uma infecção mais precoce e intensa ao EBV possa explicar o aparecimento da doença em baixa faixa etária.

Relato dos casos

Caso 1

Paciente masculino, com 2 anos e 2 meses, branco, originário de São Paulo (capital), apresentando massa cervical esquerda com aumento progressivo havia três meses e axilar esquerda havia uma semana, acompanhada de sinais e sintomas constitucionais (febre, sudorese e perda de peso). A análise histopatológica do material procedente de biópsia excisional cervical firmaram o diagnóstico de linfoma de Hodgkin esclerose nodular. A pesquisa imuno-histoquímica do material revelou positividade para CD20, CD45, CD45RO e CD30 e negativo para CD15, e imuno-expressão da proteína ligada à membrana (LMP-1) do vírus Epstein Barr. Em avaliação tomográfica do tórax foi verificada presença de desvio da traquéia às custas de conglomerado linfonodal paratraqueais superiores e supraclavicular esquerda, com o restante das investigações negativas para a presença da doença. Firmado o estágio II-B. Os valores de ferritina, ceruloplasmina, a-1 glicoproteína ácida dentro da normalidade e VHS de 42 mm. Este paciente foi tratado com adriamicina, bleomicina, vinblastina e imidazol-carboxamida (ABVD) 4 ciclos e radioterapia de campo envolvido e atualmente está fora de tratamento há 18 meses e em remissão completa contínua.

Caso 2

Paciente masculino, com 4 anos, branco, originário do Amazonas (Aluarães), apresentando nódulos inguinais à direita com aumento progressivo havia seis meses e ausência de sinais e sintomas constitucionais. A análise histopatológica de material obtido por biópsia excisional de gânglio inguinal confirmou o diagnóstico de linfoma de Hodgkin, esclerose nodular. O estudo imuno-histoquímico do material revelou positividade para CD15 e CD30 e negativos para CD20, CD45RO e imuno-expressão da LMP-1 do vírus Epstein-Barr. A avaliação tomográfica da pelve revelou linfadenomegalias na cadeia ilíaca comum, ilíaca externa, inguinal e obturatória direita com o restante das investigações negativas para a presença da doença. Firmado estágio II-A. Os valores de ferritina, ceruloplasmina, a-1 glicoproteína ácida dentro de valores normais e VHS = 35 mm. Realizou o tratamento com adriamicina, bleomicina, vinblastina e imidazol-carboxamida

(ABVD) 4 ciclos e radioterapia de campo envolvido (30 Gy). Permaneceu em remissão completa por período de 13 meses, quando iniciou quadro de sinusopatia resistente à antibioticoterapia e aumento progressivo de gânglio cervical à direita. O exame tomográfico da região cervical demonstrou aumento volumétrico das tonsilas faríngeas, palatinas e linguais com realce heterogêneo ao meio de contraste e redução da coluna aérea da naso e orofaringe; linfadenomegalias no nível III à direita com deslocamento posterior da veia jugular interna; linfonomegalia junto ao pólo inferior do lobo tireoideano; espessamento do revestimento mucoso de todas as cavidades paranasais, com preenchimento completo do seio frontal e parcial dos seios etmoidais bilaterais, com obliteração das unidades ósteo-meatais. O exame histopatológico do material de biópsia excisional do gânglio cervical à direita revelou linfoma de Hodgkin, esclerose nodular e imuno-expressão de LMP-1 do EBV. Atualmente, está finalizando o reestadiamento para iniciar a terapêutica.

Discussão

O linfoma de Hodgkin origina-se de uma única célula B transformada com subsequente expansão monoclonal. As células de Reed-Sternberg são as células malignas do LH, sendo presumivelmente derivadas dos centros germinativos dos linfonodos, com a perda de sua identidade de células B e mostrando ativação aberrante de múltiplas vias de sinalização.¹³

A classificação histopatológica do LH, conforme a OMS, reconhece dois grandes subgrupos: o LH nodular com predomínio de linfócitos e o LH clássico. Este, subdividido em esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos e LH clássico rico em linfócitos.¹⁴ A caracterização imunofenotípica das células malignas no LH clássico revela raramente positividade para CD20 e usualmente para CD15, CD30.¹

Acredita-se que algumas infecções são fatores desencadeantes de leucemias e linfomas. Estudos epidemiológicos em grande número de pacientes com neoplasias hematológicas sustentam esta possibilidade.¹⁵ Estudo populacional conduzido em indivíduos com e sem evidências sorológicas de infecção pelo EBV observou um risco relativo de LH relacionado ao EBV aumentado em quatro vezes, em pacientes com confirmação para a infecção. No grupo controle não houve qualquer aumento no risco relativo.¹¹

A infecção pelo EBV no LH é latente e monoclonal, indicando que a célula foi infectada antes de sua transformação neoplásica. Em infecção latente, os genes expressos pelas células de Reed-Sternberg codificam pequenos RNAs (EBERs), proteínas nucleares (EBNA-1, EBNA-2, principalmente) e proteínas ligadas à membrana (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B). A proteína LMP-1 exerce uma atividade transformadora sobre as células B, e sua expressão pode conferir uma vantagem proliferativa às células infectadas.^{12,13}

A pesquisa de antígenos do EBV por imuno-histoquímica, principalmente a expressão da LMP-1 em material tumoral e de EBERs por hibridização *in situ*, vem sendo utilizada para a detecção do EBV em material de biópsia tumoral, com resultados comparáveis.⁸ Vários estudos observaram que o LH celularidade mista é o mais freqüente ligado ao LH em idade pediátrica e, nesses, as maiores taxas de positividade para o EBV.⁴⁻⁸

Estudos realizados em crianças no Quênia,⁹ na África do Sul,¹⁰ e no nosso meio, por Vassallo et al,¹⁶ chamam a atenção para a maior incidência de LH esclerose nodular ligado ao grupo pediátrico, mesmo em crianças mais jovens. Este padrão segue o de países industrializados, e o EBV não esteve associado a um histiotipo específico.^{9,10}

Alguns autores têm proposto uma subdivisão da doença em quatro subgrupos com base na idade, associação do vírus Epstein-Barr e idade de exposição ao EBV.¹⁷ O modelo reconhece um único grupo EBV-negativo de casos, que acomete adultos jovens, visto em países desenvolvidos e três subgrupos EBV-positivos. O último inclui um subgrupo pediátrico, acometendo a grande maioria dos casos em idades mais precoces; um grupo de adultos jovens, associado com demorada exposição ao EBV e um grupo de adultos mais velhos, havendo perda do balanço normal entre a infecção EBV latente e a imunidade do hospedeiro.

O impacto do status EBV em pacientes com LH parece variar com a idade ao diagnóstico. Em adultos jovens não parece haver diferenças significativas quanto à sobrevida; em pacientes com mais de 50 anos, os casos de LH positivo para o EBV estavam associados a uma pior evolução, com um excesso de óbitos sendo verificados nesse grupo, com a doença em estágio precoce ou avançado.¹⁸

Em crianças, o significado prognóstico do LH EBV-positivo é controverso. Há relato de apresentação clínica menos agressiva ao diagnóstico e mais longa mediana de sobrevida associadas com LH EBV-positivos comparados aos negativos.¹⁰ No estudo de Claviez *et al.*,⁸ a sobrevida livre de doença não diferiu entre os casos positivos e negativos para o EBV, mas esteve associado a uma menor sobrevida total em pacientes com LH EBV-positivos com subtipo esclerose nodular e para aqueles com doença avançada.

Os dois casos de linfoma de Hodgkin relatados nesse artigo apresentavam idades menores que 5 anos ao diagnóstico, subtipo esclerose nodular e positividade para o EBV. O primeiro paciente apresentou-se com doença avançada ao diagnóstico, mas obteve remissão completa com o tratamento e permanece bem há 18 meses. O segundo paciente apresentou-se com doença localizada ao diagnóstico, em sítio pouco usual de ocorrência e obteve remissão completa com o tratamento. Após um período de 13 meses, evoluiu com recidiva da doença em sítio distinto do tumor inicial, mas mantendo as mesmas características imuno-histopatológicas e a positividade ao EBV.

Conclusão

Nos países em desenvolvimento, o linfoma de Hodgkin tem o primeiro pico etário mais precoce, mas raramente antes de 5 anos. Uma exposição prematura e intensa ao EBV poderia aumentar o risco para formas muito precoces da doença. É incerto o impacto da presença do EBV na doença, em crianças. Na maioria dos estudos, os tumores EBV-positivos estão associados ao subtipo celularidade mista. E, em pacientes com EBV-positivo e subtipo esclerose nodular, parece haver um efeito negativo na sobrevida total. A evolução inesperada, apresentada pelo segundo paciente, poderia estar ligada ao histiotipo da doença e positividade ao EBV.

Abstract

The cases of two male under five-year-olds diagnosed with Hodgkin's lymphoma presenting as lymphadenopathy in evolution for some months and treated in our hospital are reported. Immunohistopathological findings of the tumors proved the existence of Hodgkin's lymphoma nodular sclerosis and positive Epstein-Barr virus in tumoral material in both cases. After 13 months of complete remission one of the patients relapsed and presented aggressive disease. Laboratorial analyses of the tumor showed the same characteristics as the initial disease including positive Epstein-Barr virus. Early and intense exposure to Epstein-Barr virus may increase the risk related to the very early development of the disease and the unexpected evolution may be connected to the association of the histological subtype and the positive Epstein-Barr virus. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(4):303-306.

Key words: Hodgkin's lymphoma; Epstein Barr virus; children.

Referências Bibliográficas

- Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's Disease. Pizzo PA; Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4^o ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 637-660.
- Harris N. The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology? *Ann Oncol* 1998;9:S45-S56.
- Spector N. Doença de Hodgkin. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia. Fundamentos e Prática. 1^o ed. São Paulo. Atheneu; 2000. p. 609-625.
- Armstrong AA, Alexander FE, Paes RP, Morad NA, Gallagher A, Krajewski AS, et al. Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993;142:1.683-1.688.
- Preciado MV, De Matteo E, Diez B, Menárguez J, Grinstein S. Presence of Epstein Barr vírus and strain type assignment in Argentine childhood Hodgkin's disease. *Blood* 1995;86:3.922-3.929.
- Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambider RF, Jarret RF, Brousset P, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristic in international data. *Int J Cancer* 1997;70:375-382.
- De Matteo E, Barón AV, Chabay P, Porta J, Dragosky M, Preciado MV. Comparison of Epstein Barr vírus presence in Hodgkin lymphoma in pediatric versus adult argentine patients. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(10):1.325-1.329.

8. Claviez A, Tiemann M, Luders H, Krames M, Parwaresch R, Schellong G, *et al*. Impact of latent Epstein-Barr Virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:4:048-4.056.
9. Weinreb M, Day PJ, Niggli F, Green EK, Nyong'o AO, Athieno-Abinya NA, *et al*. The consistent association between Epstein Barr virus and Hodgkin's disease in children in Kenya. *Blood*. 1996;87(9):3.828-3.836.
10. Engel M, Essop MF, Close P, Hartley P, Pallesen G, Sinclair-Smith C. Improved prognosis of Epstein Barr virus associated childhood Hodgkin's Lymphoma: study of 47 South African cases. *J Clin Pathol* 2000;53:182-186.
11. Hjalgrim H, Askilng J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Path FRC, Frisch M, *et al*. Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1.324-1.332.
12. Rickinson A, Kieff E. Epstein Barr virus. In: Fields N Knipe D, eds. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Press Ltd. 1996:2.397-2.446.
13. Re D, Küppers R, Diehl. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6.379-6.386.
14. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S8-12.
15. Westerbeek RM, Blair V, Eden OB, Kelsey AM, Stevens RF, Will AM, *et al*. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1998;78(1):119-124.
16. Vassallo J, Paes RAP, Soares FA, Menezes Y, Aldred V, Ribeiro KCB, *et al*. Classificação histológica de 1.025 casos de linfoma de Hodgkin do Estado de São Paulo, Brasil. *São Paulo Med J* 2005; 123(3):134-136.
17. Armstrong AA, Lennard A, Alexander FE. Prognostic significance of Epstein-Barr virus association in Hodgkin's disease. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1.045-1.046.
18. Jarrett RF, Stark GL, White J, Angus B, Alexander FE, Krajewski AS, *et al*. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin Lymphoma: a population-based study. *Blood* 2005; 106:2.444-2.451.

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

Recebido: 26/01/2006
Aceito: 03/02/2006