

---

# *Alguns Problemas Morfológicos para Padronização de Diagnóstico e Subtipagem da Moléstia de Hodgkin Encontrados na Revisão de 115 casos \**

---

Jesus Carlos Machado \* \*

## INTRODUÇÃO

Em 1832, Thomas Hodgkin publicou seu relato sobre sete casos de uma estranha afecção diferente da tísica e outras doenças mais comuns da época, e que comprometia significativamente o baço e os gânglios linfáticos, acompanhada de sintomatologia clínica característica. Sucessivos trabalhos de Langhans (1872), Greenfield (1878), Sternberg (1892) e Reed (1902), deram o substrato anatomopatológico indispensável à então já denominada Moléstia de Hodgkin. A célula de Sternberg, Reed, ou Sternberg-Reed foi identificada como sendo patognomônica da Moléstia, e sem a qual o diagnóstico não podia ser concluído.

Em 1947, Jackson e Parker (3) procuraram correlacionar a evolução clínica com o padrão morfológico e propuseram subtipar a Moléstia de Hodgkin em: Para-Granuloma, Granuloma e Sarcoma, complementando trabalhos iniciais de Rosenthal.

O patologista tentava, pela primeira vez, na Moléstia de Hodgkin, interpretar os padrões

histopatológicos diversos que nela se observam, correlacionando-os com o possível comportamento clínico e mesmo com o prognóstico evolutivo.

Em 1966, em clássico trabalho, Lukes e Butler (5) propuseram, após exaustiva revisão de numerosos casos de Moléstia de Hodgkin existentes nos arquivos do "Armed Forces Institute of Pathology", em Washington, subtipar a Moléstia de Hodgkin em seis espécies: 1. e 2. Linfo e/ou Histiocitária Nodular e Difusa; 3. Esclerose Nodular; 4. Esclerose Difusa; 5. Mista; e 6. Reticular. Seus achados, puramente morfológicos, desde logo mostraram sua validade na prática clínica e, hoje, contam-se em dezenas os trabalhos confirmando a viabilidade da correlação clínico-morfológica dessa proposta. É bem verdade que os patologistas reunidos em Rye (1966), entre eles

---

\* Trabalho apresentado no "Tutorial" sobre Linfomas Malignos patrocinado pela Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde e Fundação Centro de Pesquisas de Oncologia, em 28 de outubro de 1976, em São Paulo, BRASIL.

\*\* Diretor da Divisão de Patologia do Instituto Butantan.

o próprio Lukes, propuseram diminuir os subgrupos para apenas 4 tipos: 1. Predominância Linfocitária; 2. Mista; 3. Esclerose Nodular; 4. Depleção Linfocitária.

Apesar de aparentemente esta subtípagem estar bem estabelecida, observamos em 1968, em Mesa-Redonda que coordenamos nos Congressos Integrados de Cancerologia, realizados em São Paulo, ao tentar o mapeamento dos Linfomas Malignos no Brasil, que, na maioria, os patologistas brasileiros, na ocasião, simplesmente não subtípavam a Moléstia de Hodgkin. Ainda hoje verificamos, em inúmeros casos revistos, que eles só possuem como diagnóstico Moléstia de Hodgkin, sem a subtípagem. Em 1971 (8), quando participamos de Reunião em Bethesda (Maryland—EUA), patrocinada pelo "National Institute of Health" e "International Union Against Cancer", pudemos novamente sentir a dificuldade na padronização da subtípagem da Moléstia de Hodgkin, por parte dos patologistas presentes e procedentes de vários países.

A controvérsia na subtípagem e, por vezes mesmo, a dificuldade no diagnóstico, acarretam não só prejuízos para os pacientes, mas também dificultam levantamentos estatísticos e epidemiológicos confiáveis. Assim, torna-se difícil, como vimos, não só o mapeamento da Moléstia de Hodgkin no nosso Brasil—Continente, como também poder-se afirmar com segurança, por exemplo, que a forma Esclero-Nodular é realmente menos freqüente em nosso meio.

Assim, para proceder um mapeamento confiável da Moléstia de Hodgkin no Brasil, tarefa perseguida desde 1968, é que julgamos oportuno avaliar alguns pontos críticos, não só para o diagnóstico, como também para a padronização dos seus subtipos, afim de oferecermos possíveis critérios a serem

seguidos. Com isso talvez possamos, também, estabelecer estatísticas comparáveis.

Com a experiência pessoal adquirida no diagnóstico e revisão de material dessa afecção, no Hospital de Câncer de São Paulo e no Comitê de Referência da Organização Mundial da Saúde para a Classificação dos Linfomas e Leucemias, nos propusemos revisar 115 casos de Moléstia de Hodgkin encaminhados ao Hospital de Câncer, ou a nós especialmente, para revisão. Nessa revisão pudemos detectar alguns problemas para o diagnóstico e, principalmente, para a subtípagem, que iremos relatar. Com a apresentação desses problemas, cremos poder iniciar tentativas objetivas de revisões de materiais e aperfeiçoar mesmo a padronização, atingindo posteriormente o objetivo colimado, qual seja o mapeamento da Moléstia de Hodgkin no Brasil. Este mapeamento é extremamente interessante, desde que Pelayo Correa e O'Connor (2) afirmam ter a Moléstia de Hodgkin aspectos especiais de distribuição sócio-econômica, com reflexos até no padrão histopatológico. O primeiro tipo, encontrado em países subdesenvolvidos, com condições sócio-econômicas pobres, apresenta incidência alta em crianças e tipo histológico pior. O segundo tipo é encontrado nas áreas rurais de certos países do Oeste, com estágio intermediário de desenvolvimento econômico, sendo ali a Moléstia de Hodgkin caracterizada por tipos histológicos também intermediários. Um terceiro tipo, verificado nos países economicamente desenvolvidos, mostra-se raro em crianças e apresenta quadros histopatológicos mais favoráveis.

## MATERIAL E MÉTODOS

O material que utilizamos diz respeito a 115 casos de Moléstia de Hodgkin dos

arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Central — Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente de São Paulo, ou casos a nós especialmente encaminhados para revisão. Os casos foram selecionados, portanto, entre aqueles originados de outros patologistas que não os do Hospital A.C. Camargo, ou que tenham sido diagnosticados e subtipados por estes de forma diversa.

#### Tab. 1: DIAGNÓSTICOS PRIMITIVOS DOS 115 CASOS

1. Predominância Linfocitária (PL) — 21 (18,26%)
2. Esclerose Nodular (EN) — 15 (13,05%)
3. Celularidade Mista (CM) — 58 (50,43%)
4. Depleção Linfocitária (DL) — 21 (18,26%)

Total de casos: 115

Na Tabela 1, verificamos que dos 115 casos a forma mais freqüente é a Celularidade Mista (CM) com 50,43%, seguindo-se em igualdade a Predominância Linfocitária (PL) e a Depleção Linfocitária (DL) com 18,26% e, por último, a Esclerose Nodular (EN) com apenas 13,05%.

#### Tab. 2: REVISÃO (115 CASOS) MOLÉSTIA DE HODGKIN (M.H.)

##### 1. PREDOMINÂNCIA LINFOCITÁRIA

— (PL) — 21 casos revistos

5. Não eram M.H.

1. Mudou-se para C.M.  
23.66% Erro de Diagnóstico  
28.57% Mudou-se Diagnóstico ou Subtipagem

##### 2. ESCLEROSE NODULAR — (EN)

— 15 casos revistos

Todos confirmados como tal.

##### 3. CELULARIDADE MISTA — (CM)

— 58 casos revistos

2. Não eram M.H.

7. Mudou-se para PL (HD)

8. Mudou-se para (EN)

3.44% Erro de Diagnóstico

29.31% Mudou-se diagnóstico ou Subtipagem

##### 4. DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA — (DL)

— 21 casos revistos

1. Mudou-se para PL (HD)

5. Mudou-se para CM

4. Mudou-se para EN

47.61% Mudou-se Subtipagem

Na tabela 2, estão os dados encontrados na revisão dos 115 casos e as alterações propostas.

Na tabela 3, temos um resumo no qual verificamos, objetivamente, os erros e as alterações de subtipagem.

#### Tab. 3: ACHADOS NA REVISÃO DE 115 CASOS DE M. HODGKIN

De 115 casos — 7 não eram M.H. — 6.08% (margem de erro)

De 108 casos — 26 mudaram de Subtipagem — 24.07%

Dos 26 que mudaram:

12 (EN) — 46.15%

06 (CM) — 23.07%

08 (PL) — 30.75%

Os métodos utilizados para o diagnóstico e a subtipagem são os preconizados pela Conferência de Rye (9) e os publicados por Lukes e Butler, em conjunto ou isoladamente, bem como os transmitidos em informação pessoal ou em reuniões por Lukes e Rappaport. Os métodos de coloração empregados foram os da H.E., Tricrômico de Masson ou Van Gieson.

#### DISCUSSÃO

Apesar das numerosas publicações relativas aos diferentes quadros anatomopatológicos

que a Moléstia de Hodgkin pode apresentar, padrões esses importantes para o tratamento, prognóstico e melhor compreensão da afecção, notamos que na subtipagem da mesma há pontos críticos que merecem melhor análise.

Assim, desde logo observamos que, dos 115 casos revisados (Tab. 1), 7 deles não apresentavam o quadro da Moléstia de Hodgkin, podendo 4 serem rotulados como provavelmente toxoplasmose e os outros 3 como linfadenites reacionais com grande número de linfócitos transformados, ou células epitelióides confundíveis com as células de diagnóstico da Moléstia de Hodgkin. Portanto, a margem de erro posicionou-se em 6.08%.

Dos 108 casos, 26 tiveram a sua subtipagem alterada, o que corresponde a 24.07% dos casos. Desses, 46.15% (12) foram enquadrados na forma Esclero-nodular; 30.75% (8) na Predominância Linfocitária (L e/ou H difusa) e 23.07% (6) na forma de Celularidade Mista.

A forma Esclero-nodular, portanto, corresponde a quase 50% das causas de erro na subtipagem. Acreditamos ser esse fato explicável pela diferença de conceito e a existência, segundo Lukes e Butler, de uma possível fase celular ("early phase"), que antecede a fibrose ganglionar e que é desconhecida ou cujo conceito não é aceito pela maioria dos que tratam com a Moléstia de Hodgkin.

Interessante é a análise desta forma porque, segundo autores americanos, ela é observada mais freqüentemente em mulheres com idade entre 40—50 anos, a maioria sendo de localização mediastinal e com evolução mais lenta, apesar de que, ao recidivar, compromete freqüentemente os pulmões e

ossos. J.C. Machado e col. (8) mostraram que, em nosso meio, também a forma Esclero-nodular compromete mais as mulheres (18/17 casos), mas somente dois casos eram mediastinais e o pico de incidência ia dos 20 aos 35 anos. Esses dados foram obtidos após exame de 141 casos do Instituto Central Hospital A.C. Camargo.

A publicação do relatório da conferência de Rye (6,9), onde foi simplificada a Classificação de Lukes e Butler, afirma que para o diagnóstico da forma Esclero-Nodular (E.N.) é importante: 1. O componente celular forma nódulos bem definidos rodeados por feixes bem distintos de colágeno; 2. Células reticulares anormais e de Sternberg-Reed são observadas em quantidades variáveis; 3. Células de Sternberg-Reed podem ser multinucleadas e ter abundante citoplasma, o qual é contraído pela fixação, dando a aparência de células em lacuna. O núcleo e o nucléolo dessas células de Sternberg Reed são freqüentemente menores que no tipo clássico.

Esta publicação, que é acompanhada pela grande maioria dos patologistas, não faz menção ao que observamos pessoalmente na exposição de Lukes, em recente Tutorial realizado em agosto de 1976, em Genebra, e também não assinala o que esse autor (7) e Butler (1) publicam a respeito da fase celular da Esclerose Nodular, ou a denominada Esclerose Nodular sem esclerose, como ouvimos na reunião realizada em 1971, em Bethesda, e aplicada por O'Connor, Pelayo Corrêa e Berard.

Para o diagnóstico da "fase celular inicial" ou "Esclerose Nodular sem esclerose", devemos salientar a importância das chamadas células em lacuna. Lukes e Butler não as consideram como células de diagnóstico, mas sim como células variantes encontradas

na Moléstia de Hodgkin. Enquanto para inúmeros patologistas — alemães principalmente, como ouvimos pessoalmente afirmações nesse sentido em "Tutorial" realizado por K. Lennert em Kiel, 1975 — essas células em lacuna não passam de lesões degenerativas ocasionadas por má fixação, para Butler (1) somente a fixação pelo Zenker produz essas lesões degenerativas. Para outros, principalmente Lukes e Butler, e para o grupo da escola americana constituído por Rappaport, Berard e Dorfman, essas células representam aspecto citológico extremamente importante para o diagnóstico das formas de Esclerose Nodular. O citoplasma apresenta membrana nítida e é xantomatóide, e contém núcleo lobulado e contorcido, com nucléolo evidente. Lukes afirma que a membrana nuclear nítida é evidência de que esta célula não é expressão de degeneração.

Esses elementos, mesmo na extrema dificuldade de se encontrar as típicas células de diagnóstico, favorecem o diagnóstico da afecção. Quando presentes, isolados ou agrupados, mesmo em pequena área do gânglio e apesar do gânglio poder exibir zonas de outros padrões histopatológicos de subtipos diferentes, deve a Moléstia de Hodgkin, segundo Lukes, ser enquadrada da forma Esclero-Nodular, mesmo na ausência de fibrose incipiente.

A atenção que Lukes e Butler dão a esta forma de Moléstia de Hodgkin, insistindo na sua identificação precisa, desde que tem comportamento clínico e biológico aparentemente diferente de outras formas, nos força a pelo menos observar em nosso material os casos que se superpõem, para verificarmos diferenças de incidência.

Como vimos, se a forma mediastinal da Esclerose Nodular é freqüente nos EUA,

entre nós é rara, predominando a localização ganglionar superficial e cervical.

Apesar de, em 1971, termos encontrado 24.8% de E.N. no nosso material, refizemos em teste cego, com o material agora selecionado, a revisão dos diagnósticos. Observamos que, de 27 casos finalmente rotulados como E.N., 15 constituíam as formas típicas com fibrose nodular característica, eosinofilia abundante, células em lacuna presentes e por vezes numerosas, o que faz por vezes, só por elas, o patologista firmar o diagnóstico sem mesmo encontrar as características células de diagnóstico. Outros 12 casos foram incluídos neste subtipo após revisão, sendo 8 deles pela presença marcante de células em lacuna em quadros sugestivos da forma de C.M. e 4 deles pela fibrose acentuada e também pelas células em menor número, mas sempre presentes. Curiosamente, de 12.9%, a freqüência passou para 25%, compatível com os dados que encontramos em 1971 (24.8%). Daí acreditarmos poder afirmar que em nosso material de M. de Hodgkin, em São Paulo, a forma E.N. constitui 25% dos casos. As diferenças que eventualmente possam advir de outras estatísticas devem ocorrer por outras razões que não os conceitos acima assinalados, como sejam a importância da presença das células em lacuna e a fase celular sem fibrose.

Outro aspecto interessante é a questão da Predominância Linfocitária (P.L.). Apesar de Lukes ter subscrito a classificação simplificada de Rye, ouvimos dele, em agosto passado, em Genebra, e lemos em seus artigos mais recentes (7), e referendada por Butler (1), a afirmação de que a classificação de Rye deve ser utilizada somente com finalidade de correlacionamento clínico-patológico, devendo o patologista utilizar a sua classificação inicial proposta com 6 sub-

tipos (1966). Essa classificação é mais consentânea com os padrões histopatológicos que o anatomopatologista encontra em seus casos. É especificamente o caso da Histiocitose difusa, onde a tendência é localizá-la ou entre a C.M. ou, por vezes, na D.L.. Encontramos 7 casos do primeiro exemplo e 1 caso do segundo. Há necessidade aqui do patologista ter um bom treino no sentido de reconhecer os histiócitos e células epitelioides benignas para separá-las das células de diagnóstico mononucleadas, o que sem dúvidas alguma levaria o caso em direção à C.M. ou mesmo à D.L.. Mas, uma vez realizado o diagnóstico diferencial entre a célula histiocitária ou epitelióide e as de diagnóstico, a sua localização na P.L. forma histiocitária difusa impõe-se. Este último caso é extremamente importante, porque ouvimos de Lukes que poucos são os seus casos de D.L., enquanto que Rosemberg da Stanford University afirmou possuir muitos em seu material. Sem dúvida, a causa do desentendimento está na diminuição da população linfocitária que ocorre na P.L. HD, com conseqüente aumento dos his-

tiócitos confundíveis com as células mononucleares de diagnóstico. Em nosso material, como vemos pela Tab. 2, 47.61% casos antes rotulados como D.L. passaram para outros subtipos (1 para P.L.; 5 para C.M.; e 4 para E.N.). A freqüência da D.L. no total de casos foi de 10.1%, abaixo da por nós verificada em 1971, 14.1%, com queda de cerca de 40% dos casos.

A C.M. ainda se constitui na cesta de papéis do patologista. Na dúvida, há tendência em colocar-se na C.M. o quadro histopatológico da Moléstia de Hodgkin. Na revisão que realizamos, 29.31% dos casos de C.M. modificaram a subtipagem para 7 P.L. (H.D.) e 8 E.N.. Interessante é que 2 deles não puderam ser rotulados como Moléstia de Hodgkin. Portanto, a causa de erro nesse material foi de 3.44%. Chama atenção a necessidade de analisar nesses casos a possível presença das células em lacuna, para se comprovar a fase celular da E.N., e a identificação diferencial dos histiócitos e das células de diagnóstico, para transferência do subtipo para P.L. H.D.

## CONCLUSÕES

Podemos assinalar que, para o diagnóstico da Moléstia de Hodgkin, como o afirmam Lukes (7) e Butler (1), o importante hoje não é somente o encontro das células de diagnóstico, entre as quais se encontram as de Sternberg-Reed, mas sim a análise do meio no qual essas células se encontram. Esse meio varia desde uma grande riqueza em linfócitos, histiócitos e células epitelioides ou mesmo células gigantes de Langhans dispostas isoladamente ou em tubercúlos tipo Sarcoide, até uma fibrose incipiente ou acentuada, com ou sem material proteináceo amiloidótico aderido ao retículo ganglionar, completando-se com a presença das

discutíveis células em lacuna, até a presença rara ou acentuada de eosinófilos formando microabcessos acompanhados ou não de plasmacélulas.

A isso se deve somar a acuidade e experiência do patologista ao julgar sobre a identificação das células em lacuna, dos histiócitos e da qualidade da fibrose para se diagnosticar a subespécie da Moléstia de Hodgkin. A correta identificação das células de diagnóstico, onde os nucléolos tipo-inclusão ocupando 25% ou mais do núcleo são extremamente importantes, é fator primordial no diagnóstico correto. Ainda mais se nos lembrarmos que esses elementos têm

sido descritos em outras afeções que não a Moléstia de Hodgkin, como a mononucleose, por exemplo.

Essas observações são importantes, primeiro para o diagnóstico correto (6.08% de causa de erro) e, em segundo lugar, para a subtipagem adequada, excluindo-se os 24.07% de confusões que são, a nosso ver, efetivadas.

Ajustando-se essas conclusões, poderemos ter dados estatísticos comparáveis, não só entre os autores nacionais como, também, com mais segurança, com os estrangeiros, possibilitando levantamentos epidemiológicos da incidência comparativa entre as várias regiões do Brasil, e responder a questões como observamos atrás a respeito da forma Esclero-Nodular.

### RESUMO

O autor analisa o diagnóstico anatomopatológico da Moléstia de Hodgkin com especial relevo para os aspectos histopatológicos que interferem com as variações na subtipagem. Acentua que encontrou, nos 115 casos revistos, 6.08% de erro de diagnóstico e 24.07% com mudança de subtipos. Assinala os aspectos fundamentais que acredita serem a causa de interpretação errônea, tais como, a correta identificação das células de diagnóstico dos histiócitos e elementos epitelioides, o diagnóstico das células em lacuna e sua importância como assinalam Lukes e Butler, e os aspectos diferenciais

das fibroses. Mostra os aspectos de incidência e de localização da forma Esclero-Nodular no nosso meio, diferentes daqueles relatados, principalmente, por autores americanos. Termina conclamando que outros dados, por outros autores, em diferentes locais do Brasil, devem ser efetuados, com a padronização proposta, para que levantamentos epidemiológicos da Moléstia de Hodgkin e seus subtipos possam ser realizados no nosso meio, com as ilações extremamente interessantes que deles poderão ser obtidas.

### SUMMARY

The author analyzes the anatomopathological diagnosis of Hodgkin's disease, with special emphasis on the histopathological aspects that interfere with the variations in the classification according to subtypes. He stresses the fact that he has encountered 6.08% of erroneous diagnosis in 115 reviewed cases, and 24.07% change in subtypes. He points to fundamental aspects he believes to be the cause of wrong interpretation, such as the correct identification of the diagnostic cells of histiocytes and epithelium-like elements, the diagnosis of "lacunar" cells and their importance as

indicated by Lukes and Butler, and the differentiating aspects of fibroses. He shows the different aspects of incidence and site of the sclero-nodular form in his region, principally from those reported by American authors. He concludes with an appeal that other data, by other authors, be collected in different parts of Brazil, using the proposed patterns, so that epidemiological surveys of the Hodgkin disease and its subtypes be effected in our country whereby extremely interesting deductions may be derived.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) BUTLER, J.J.: The natural history of Hodgkin's disease and its classification in the Reticuloendothelial system. Williams & Wilkins Co. Baltimore (1975).
2. CORRÊA, P. and O'CONNOR, G.T.: Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 8:192-201, (1971)
3. JACKSON, H. and PARKER, F. JR.: Hodgkin's Disease and Allied Disorders. New York. Oxford University Press. (1947).
4. LENNERT, K.; MOHRI, N.; STEIN, H. and KAISERLING, E.: The histopathology of Malignant lymphoma. *Br. J. Haemat.* 31 (Supp-) 193-203 (1975).
5. LUKES, R.J. and BUTLER, J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 26:1063-1081 (1966).
6. LUKES, R.J.; CRAVER, L.F.; HALL, T.C.; RAPPAPORT, H. and RUBEN: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res.* 26: 1311 (1966).
7. LUKES, R.J.: Criteria for involvement of lymph node, bone Marrow, Spleen and Liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 31: 1755-1767 (1971).
8. MACHADO, J.C.; JAMRA, M.; OKUYAMA, M.H. e MARIGO, C.: Lymphoreticular tumors in São Paulo, Brasil. *J. Natl. Cancer Inst.* 50: 1651-1655 (1973).