

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Doença de Hodgkin

Massa da parede torácica anterior como forma de apresentação clínica

Hodgkin's disease

Anterior chest wall mass as clinical presentation form

MARINA PEREIRA^{(1)*}, J MENESES SANTOS^{(2)*}, JM COSTA SANTOS^{(3)*},
MARIA CONCEIÇÃO CRUJO^{(4)**}, MA PEREIRA BARBOSA^{(5)*}

RESUMO

Os autores descrevem um caso de doença de Hodgkin, do subtipo esclerose nodular, numa mulher de 24 anos de idade. A forma de apresentação clínica, pouco habitual, é constituída por uma massa na região esternal e parede anterior do

ABSTRACT

A case of a 24 years old woman with Hodgkin's disease, nodular sclerosis subtype, is reported. The disease present with an anterior chest wall mass, an unusual clinical presentation form. The patient receive MOPP chemotherapy and adjuvant radio-

(1) Assistente Hospitalar de Medicina Interna

(2) Consultor em Medicina Interna

(3) Consultor em Hematologia Clínica

(4) Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

(5) Prof. Agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa

* Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santa Maria
(Director: Prof. A G da Palma-Carlos)

** Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria
(Director: Profª Maria José Forjaz de Lacerda)

Recebido para publicação: 99.04.30

Aceite para publicação: 99.06.02

hemitórax esquerdo, a qual adquire grande volume ao fim de 2 anos e meio de evolução natural da doença. Esta é tratada com quimioterapia (MOPP) e radioterapia adjuvante, sofrendo uma regressão total das suas manifestações clínicas.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (3): 349-355

Palavras-chave: Doença de Hodgkin; Massa da parede torácica anterior; Forma de apresentação clínica

therapy with complete resolution of her clinical manifestations.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (3): 349-355

Key-words: Hodgkin's disease; Anterior chest wall mass; Clinical presentation form

INTRODUÇÃO

A Doença de Hodgkin(DH) corresponde a 14% dos linfomas malignos e a 0.5% de todas as neoplasias (1).

Caracteriza-se histopatologicamente pela presença de células de Reed-Sternberg (R-S), as quais constituem uma minoria da população celular do tecido tumoral e estão envolvidas por um meio celular, claramente maioritário, de natureza inflamatória, constituído por linfocitos, eosinófilos e histiocitos. Descrevem-se 4 subtipos histopatológicos numa classificação inicialmente desenvolvida por Lukes e Butler (1966) e posteriormente modificada pela Conferência de Rye (1971): esclerose nodular, celularidade mista, predomínio linfocitário e depleção linfocitária.

A extensão anatómica da DH, inicialmente descrita de acordo com a classificação da Ann Arbor, é actualmente feita segundo os critérios do *Meeting* de Cotswolds(1989). O grau de extensão, aquando do diagnóstico, é de relevante valor prognóstico.

O envolvimento da parede torácica na DH é pouco frequente, ocorrendo sobretudo nas formas mediastínicas com grande volume tumoral (2).

CASO CLÍNICO

Mulher de 24 anos de idade, raça negra, natural e residente em Moçambique. Refere o aparecimento, em finais de 1995, de uma tumefacção na região

esternal e parede anterior do hemitórax esquerdo. Esta tem um crescimento lento mas progressivo, causando ligeiro prurido local mas sem outra sintomatologia a esse nível. Cerca de um ano depois refere o aparecimento de tumefacções nas regiões supraclavicular esquerda e axilares, as quais sofrem também um crescimento lento mas progressivo, não existindo, no entanto, outra sintomatologia local. Em Dezembro de 1997 começa a referir febre, diáforese nocturna e perda de peso, sendo internada, em Maio de 1998, no Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santa Maria para esclarecimento etiológico do caso.

Está vigil e colaborante, descorada e emagrecida. A perda de peso é quantificada em mais de 10% do peso corporal. A tensão arterial é de 110/60mmHg, o pulso radial, regular e rítmico, de 100 p/m, a temperatura axilar de 37,8° C, a frequência respiratória de 20c/m. Não se observam alterações no exame objectivo da cabeça. Palpam-se adenopatias submentonianas, sub-maxilares bilaterais e latero-cervicais esquerdas com 1/2cm de diâmetro maior, elásticas, indolores e móveis e um conglomerado adenopático na fossa supraclavicular esquerda com 7 por 6cm de diâmetros maiores, duro-elástico, indolor e aderente aos planos profundos. No pescoço não se identificam outras alterações. Observa-se uma massa na região esternal e parede anterior do hemitórax esquerdo com 16 por 10cm de diâmetros maiores, oval, duro-elástica, indolor, aderente aos planos profundos e com hiperpigmentação da pele suprajacente (Fig. 1). Palpam-se conglomerados adenopáticos nas regiões



Fig. 1 – Massa volumosa (16x10cm) na região esternal e na parede anterior do hemitórax esquerdo, com hiperpigmentação da pele suprajacente

axilares, elásticos, indolores, móveis sobre os planos superficial e profundo. A inspeção e a palpação do precórdio não tem alterações tradutoras de patologia cardíaca. A auscultação cardíaca é normal. O som claro pulmonar, as vibrações vocais e o murmúrio vesicular estão mantidos simetricamente, este último sem ruídos adventícios. A observação das mamas também não revela anomalias. O abdômen está livre, sem massas ou organomegalias. Os membros e os órgãos genitais externos não têm alterações. O exame neurológico é normal.

Observam-se os seguintes valores laboratoriais : Hb-8.0g/dL; VGM-68.1fL; CHGM-31.1 g/dL; GB-41.8x10⁹/L; neutrófilos-91.7%; plaquetas-384x10⁹/L; VS-66mm 1^ah; Fe sérico-27µg/dL; CTFF-233µg/dL; ferritina sérica-76.4ng/mL; ureia-5mmol/L; creatinina sérica-62µmol/L; kaliémia-4.2mmol/L; natrémia136mmol/L; calcémia-2.19mmol/L; fosfatémia-1.59mmol/L; AST-6UI/L; ALT4UI/L; LDH-164UI/L; fosfatase alcalina-69UI/L; γGT-9UI/L; bilirrubinémia total 4µmol/L; proteínas séricas totais-77g/L; albumina sérica-34.9g/L; α1-2.9g/L; α2- 8.6g/L; β-8.4g/L; γ-22g/L.

A radiografia do tórax tem hipotransparência

heterogênea dos três quartos inferiores do campo pulmonar esquerdo, a qual se estende às partes moles adjacentes, sendo mais acentuada na metade interna do terço médio daquele campo onde faz sinal de silhueta com a sombra cardíaca (Fig.2). A tomografia axial computadorizada (TAC) cervical confirma a existência de adenopatias submentonianas, sub-maxilares e jugulares internas esquerdas, bem delimitadas, com 1/2cm de dimensões e de massa adenopática supraclavicular esquerda com cerca de 7cm de diâmetro no plano transversal, ultrapassando a transição cervico-torácica. A TAC torácica mostra massa volumosa envolvendo as partes moles anteriores esquerdas do tórax, esterno, costelas e mediastino anterior ao nível das cadeias ganglionares mamárias internas esquerdas (Fig. 3), adenopatia retro-cava, pré-traqueal e adenopatias axilares bilaterais. A TAC abdominopélvica não revela alterações.

Faz biópsia cirúrgica da massa torácica que diagnostica doença de Hodgkin, do tipo esclerose nodular (Fig.4).

Perante este diagnóstico efectua cintigrafia com *gallium* que identifica zonas de fixação do radioisótopo nas regiões cervical e supraclavicular esquerdas,

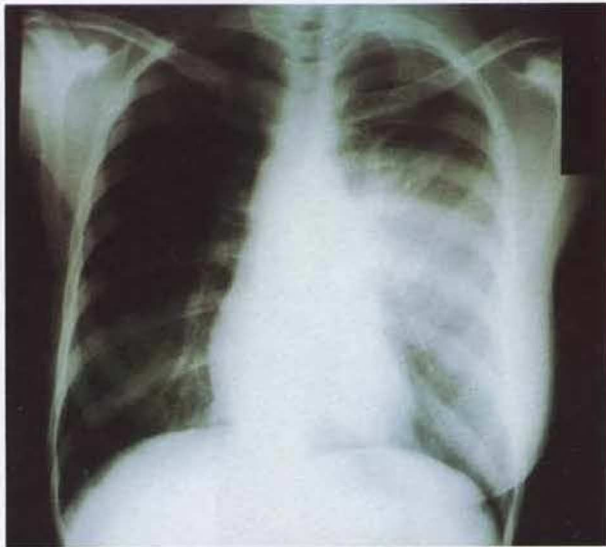


Fig. 2 – Radiografia do tórax em PA: hipotransparência dos três quartos inferiores do campo pulmonar esquerdo, estendendo-se às partes moles adjacentes

axilares e mediastínica. Nesta última há extensão ao campo pulmonar esquerdo e à parede torácica anterior esquerda. Observa-se também hiperfixação não habitual sub-maxilar bilateral e ao nível dos ossos longos. Faz mielograma e biópsia óssea que não

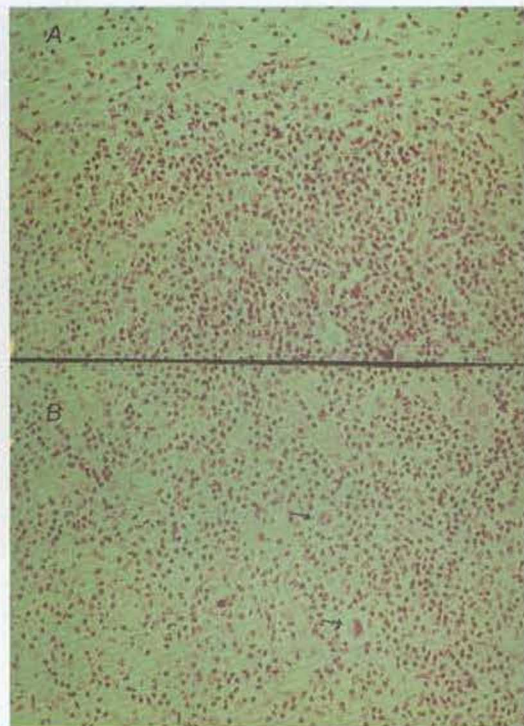


Fig. 4 – A – Faixa de colagénio delimitando o infiltrado celular
B – Infiltrado celular com linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células lacunares (seta), variantes das células de Reed-Sternberg, típicas da doença de Hodgkin, do subtipo esclerose nodular (H-E, X100)

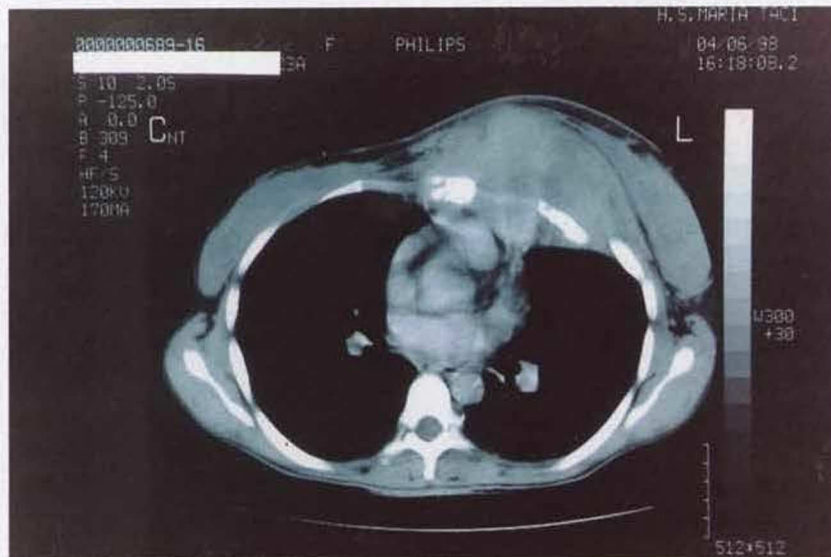


Fig. 3 – TAC torácica: massa volumosa envolvendo as partes moles anteriores esquerdas do tórax, esterno, costelas e o mediastino anterior ao nível das cadeias ganglionares mamárias internas esquerdas

identifica infiltração medular por doença de Hodgkin. Admite-se um estágio IIE X B ("clinical stage").

É submetida a seis ciclos de quimioterapia (QMT) com MOPP, seguidos de radioterapia (RT) adjuvante, 36Gy (manto). Assiste-se à regressão total da massa torácica e das adenopatias bem como da sintomatologia B.

DISCUSSÃO

A DH é caracterizada pelas células de R-S, as quais correspondem a 1-2% da população celular total do linfoma. São células grandes, de núcleos bi ou multilobulados e nucléolos eosinofílicos, existindo várias variantes morfológicas. Distinguem-se, do ponto de vista imunológico, das células da maioria dos linfomas não Hodgkin, pela ausência de um padrão característico de expressão antigénica celular B e T. A exceção é observada, no entanto, na DH de subtipo predomínio linfocitário, cujas células malignas expressam marcadores celulares B (3). As células de R-S neste subtipo de DH expressam também o antígeno CD45RB, enquanto que as células de R-S nos outros subtipos de DH são CD45RB negativas. Dois antígenos da célula de R-S têm sido de utilidade diagnóstica: o CD15 (Leu M1) que, no entanto, não se exprime no subtipo predomínio linfocitário e o CD30 (Ki-1) que se encontra virtualmente presente em todas as células de R-S (4). Os estudos citogenéticos das células de R-S, em contraste com os linfomas não Hodgkin, têm revelado poucas vezes anomalias hiperdiploides clonais, embora a aneuploidia seja comum. O genoma do vírus Epstein-Barr, por vezes monoclonal, tem sido identificado em 60% dos casos do subtipo celularidade mista e em 30% dos casos dos subtipos esclerose nodular e depleção linfocitária.

São descritos, como já foi afirmado, 4 subtipos histopatológicos de DH:

- O subtipo esclerose nodular é o mais frequente, contribuindo para 40 a 75% dos casos. Tem as chamadas "lacunar variants" das células de R-S. Predomina em mulheres jovens com envolvimento

cervical, supraclavicular e mediastínico. Apresenta-se habitualmente em estádios limitados.

- O subtipo celularidade mista ocorre em 20 a 40% dos casos. Tem muitas células de R-S. Observa-se particularmente em homens, crianças e idosos. Apresenta-se em estádios avançados, com sintomas constitucionais e manifestações de imunodeficiência.
- O subtipo predomínio linfocitário, difuso ou nodular, tem sido interpretado por alguns autores como sendo um linfoma não Hodgkin, não relacionável com os outros subtipos de DH. Ocorre em 5 a 15% dos casos. As células de R-S são raras. Tem um claro predomínio masculino (4:1). Aquando do diagnóstico 70% dos doentes estão num estágio precoce.
- O subtipo depleção linfocitária ocorre também em 5 a 15% dos casos. As células de R-S são numerosas e pleomórficas. É mais frequente em idosos. Apresenta-se de modo extenso e sintomático. A febre, a icterícia, a hepatoesplenomegalia e a pancitopénia são elementos clínico-laboratoriais predominantes. As adenopatias periféricas ou mediastínicas são raras. Pode estar associado ao síndrome da imunodeficiência adquirida (5).

A DH tem uma distribuição etária bimodal. Observa-se um pico de incidência em adolescentes e adultos jovens (entre os 15 e os 35 anos) e um segundo pico após os 50 anos de idade. Em 60 a 80% dos doentes há envolvimento dos gânglios cervicais. A doença intra-torácica ocorre em 70 a 85% dos casos. Os doentes com envolvimento mediastínico são mais jovens (29 anos) do que os que não têm doença mediastínica (38 anos). Em muitos casos o envolvimento mediastínico é assintomático, sendo uma descoberta radiológica. Os doentes podem ter, no entanto, sinais de compressão ou invasão das estruturas vizinhas. Sessenta e sete a 76% dos doentes com DH têm uma radiografia do tórax anormal e 90% destes têm envolvimento ganglionar bilateral assimétrico. Os gânglios prevasculares e paratraqueais são os mais frequentemente envolvidos. Só 15% dos doentes com DH intratorácica

tem alargamento de um único grupo ganglionar. Em 12% dos doentes com DH intratorácica ocorre invasão directa do pulmão, quase sempre a partir de adenopatias hilares. Um envolvimento ganglionar mediastínico extenso pode estar associado, por sua vez, a edema intersticial pulmonar causado por obstrução linfática ou venosa. Setenta e um a 85% dos doentes com DH recém diagnosticada tem envolvimento torácico identificado por tomografia axial computadorizada. O envolvimento mediastínico pode manifestar-se por múltiplas massas arredondadas (adenomegalias), por uma massa volumosa dominante (conglomerado adenopático) ou por uma massa tímica. Podem observar-se também fenómenos de deslocação, compressão ou invasão das estruturas vasculares, pericárdio, coração, árvore traqueo-brônquica, pleura, pulmão e parede torácica (6). O envolvimento hepático e medular implica habitualmente uma participação esplénica. Em análise multivariada são factores preditivos de envolvimento medular o subtipo depleção linfocitária e a existência de febre, esplenomegalia e leucopenia (7). É de referir que a DH disseminada ocorre com maior frequência no subtipo atrás mencionado e no subtipo celularidade mista. A febre, a diaforese nocturna e a perda de mais de 10% do peso corporal nos seis meses anteriores, definidos como sintomas B, são forma de apresentação da DH em 20 a 30% dos doentes. A febre pode persistir por semanas intervalada por períodos afebris (tipo Pel-Epstein). A ausência destes sintomas é designada com a letra A. A dor a nível dos locais envolvidos pela doença após consumo de álcool e o prurido generalizado podem também ocorrer. Está descrito o síndrome nefrótico causado por doença glomerular de alterações mínimas e a osteoartropatia hipertrófica no contexto de doença intratorácica. A reacção leucemóide e a trombocitose são comuns. A eosinofilia ocorre com alguma frequência, sobretudo nos doentes com prurido. A anemia, idêntica à observada nas outras neoplasias ou na doença crónica, pode acompanhar a DH, não significando invasão medular ou hiperesplenismo. A anemia hemolítica e a trombocitopenia auto-ímmunes estão, por sua vez, descritas na literatura. Pode haver pancitopenia por invasão e fibrose da medula. A linfocitopenia

absoluta, o aumento da velocidade de sedimentação e da desidrogenase láctica têm sido relacionados com um prognóstico menos favorável. Tem-se observado hipercalcémia secundária a síntese aumentada de $1\alpha,25$ (OH) $2D_3$.

Em 1971 surgiu a classificação de estadiamento segundo Ann Arbor, de características anatómicas e descrevendo a localização do tumor em relação ao diafragma. Em 1989 essa classificação foi revista em Cotswolds, saindo dessa revisão o reconhecimento da importância do volume tumoral e a definição de "bulky disease", designada com a letra X: massa ocupando mais de um terço do diâmetro intratorácico (em D5-D6 na radiografia postero-anterior do tórax) e massa ganglionar com mais de 10cm de diâmetro maior. É de mencionar ainda o conceito de "clinical stage", o qual se refere ao estadiamento obtido apenas pela história, exame objectivo e estudos radiológicos e o conceito de "pathologic stage", o qual implica a abordagem cirúrgica de locais potencialmente envolvidos (laparotomia exploradora e esplenectomia).

O tratamento e o prognóstico da DH estão, sobretudo, dependentes do estágio da doença. Os doentes em estágio I ou IIA, sem "bulky disease", tratando-se de um "pathologic stage", devem fazer apenas RT. Em caso de estágio II de doença subdiafragmática com envolvimento dos gânglios para-aórticos é recomendada a administração de QMT. A QMT isolada é também recomendada em caso de "clinical stage". Os doentes em estágio I ou IIB, sem "bulky disease", tratando-se de um "pathologic stage", devem ser submetidos às mesmas propostas terapêuticas admitidas para os estádios atrás referidos. Contudo o grau de recaída é agora mais elevado. A QMT isolada continua a ser recomendada em caso de "clinical stage". Os doentes em estágio I ou IIX devem ser submetidos a seis ciclos de QMT de combinação (MOPP, ABVD, MOPP/ABVD ou MOPP / ABV "hybrid") e a RT sobre os locais de "bulky disease". Os doentes em estágio IIIA, IIIB ou IV devem fazer QMT de combinação. Para a maioria deles seis ciclos de QMT são suficientes. Cerca de 15% necessita, no entanto, de oito ciclos. Dez a 15%

não obtém remissão completa. Nestes casos a associação de RT pode consegui-la (8). Os doentes em recaída após RT devem fazer QMT de combinação. Os doentes em recaída após QMT de combinação ou após QMT associada a RT e os doentes com doença refractária devem fazer QMT de alta dose acompanhada de transplantação medular autóloga ou de células estaminais do sangue periférico (9).

A invasão da parede torácica (ossos e partes moles) pelos linfomas torácicos é referida em 2-5% dos casos, ocorrendo sobretudo nas formas com

doença mediastínica "bulky" (2). O caso de DH aqui descrito tem essa característica, sem ter, no entanto, dimensão mediastínica volumosa. O envolvimento da parede torácica surge, inclusive, como forma de apresentação da doença. A exuberância adquirida pelo quadro tumoral a este nível deve-se, no entanto, às condições sociais da doente, a qual só tem possibilidade de efectuar uma investigação clínica e uma terapêutica adequadas passados 2 anos e meio do início da doença, deixada, durante esse período, à sua evolução natural.

BIBLIOGRAFIA

1. KENNEDY BJ, FREMGEN AM, MENCK HR. The National Cancer Data Base Report on Hodgkin's Disease for 1985-1989 and 1990-1994. *Cancer* 1998; 83 (5): 1041-1047.
 2. BONOMO L, CICCOTOSTO C, GUIDOTTI A et al. Staging of thoracic lymphoma by radiological imaging. *Eur Radiol*. 1997; 7: 1179-1189.
 3. OHNO T, STRIBLEY JA, WU G et al. Clonality in nodular lymphocytoid predominant Hodgkin's disease. *N Eng J Med*. 1997; 337 (7): 495-496.
 4. VON-WASIELEWSKI R, MENGEL M, FISCHER R et al. Classical Hodgkin's disease: Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol*. 1997; 151 (4): 1123-1130.
 5. HORNING S. Hodgkin Disease. In Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Coller BS (ed.) *Williams Hematology*. McGraw Hill. 1995; 1057-1075.
 6. STROLLO DC, ROSADO-DE-CHRISTENSON ML, JETT JR. Primary mediastinal tumors: Part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest*. 1997; 112: 1344-1357.
 7. SPECTOR N, NUCCI M, OLIVEIRA-DE-MORAIS JC et al. Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease. *Leuk-Lymphoma*. 1997; 26: 171-176.
 8. FREEDMAN AS, NADLER LM. Malignancies of Lymphoid Cells. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill. 1998; 695-712.
 9. JOSTING A, KATAY I, RUEFFER U et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol*. 1998; 9 (3): 289-295.
-