



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CURSO DE MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA

CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES
Avaliação Imunofenotípica no Linfoma de Hodgkin
Clássico Subtipo Esclerose Nodular

Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida

Fortaleza
2004

COD. ACF RVO: 71527
R 13841767/05 16/06/05 BES

Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida

CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES

Avaliação Imunofenotípica no Linfoma de Hodgkin

Clássico Subtipo Esclerose Nodular

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica.

D

T616.99446

A448e

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria da Silva Pitombeira

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Sílvia Maria Meira Magalhães

Fortaleza
2004



A448c

Almeida, Juliêta Maria Mendes Frota de

Células dendríticas foliculares: avaliação imunofenotípica no linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular / Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida. -- Fortaleza, 2004.

103 f. : il.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria da Silva Pitombeira.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Departamento de Medicina Clínica.

1. Doença de Hodgkin. 2. Células dendríticas foliculares – avaliação imunofenotípica. I. Título. II. Pitombeira, Maria da Silva (Orient.).

CDD 616.99446

FOLIO 32
32

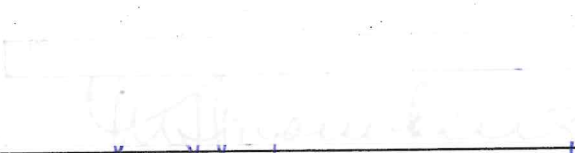
Juliêta Maria Mendes Frota de Almeida

CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES
Avaliação Imunofenotípica no Linfoma de Hodgkin
Clássico Subtipo Esclerose Nodular

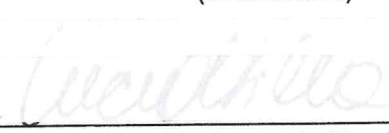
Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica.

Aprovada em: 28 / 04 / 2004.


BANCA EXAMINADORA:



Prof.ª Dr.ª Maria da Silva Pitombeira - UFC
(Orientadora)



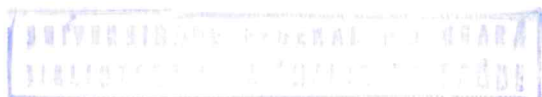
Prof.ª Dr.ª Lúcia Mariano da Rocha Silla - UFRGS



Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira – UFC



Prof. Dr. Francisco Dário Rocha Filho - UFC



Ao meu pai José Crisóstomo, em vida exemplo de dignidade, honestidade e amor que alicerçaram a minha personalidade e norteiam meus ideais.

À minha mãe Terezinha, pela sua dedicação, serenidade e amor incondicional.

Ao meu esposo, Antônio Almeida pelo amor, compreensão, companheirismo e incentivo sempre presente.

Aos meus filhos Joyce, Flávio, Victor inspiração de todos meus sonhos, razão de ultrapassar todos os desafios, meu amor e dedicação maior.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Murilo de Carvalho Martins.

À Prof.^a Dr.^a Maria da Silva Pitombeira.

Ao Prof. Dr. Francisco Dário rocha Filho.

À Prof.^a Dr.^a Sílvia Maria Meira Magalhães.

Ao Prof. Dr. Francisco Valdeci de Almeida Ferreira.

À Prof.^a Dr.^a Lúcia Mariano Rocha Silla.

À Prof.^a Clara Maria Bastos Eloy da Costa.

À Dr.^a Alana Montenegro, Fanca, Vitória Régia.

À Prof.^a Rosa Maria Salani Mota.

À Dr.^a Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes.

Aos Sr. e Sra. Edison Luiz Rodrigues de Almeida e Sônia Almeida.

Aos meus irmãos Olívio e Silvana, Crisóstomo e Daniela, Pedro Ivo e Gisele, Tupinambá e Lucimar, Helder e Geisa.

Aos sobrinhos Sâmia, Olívio Filho e Camila.

À Dr.^a Rossana Mont'Alverne Parente Vasconcelos.

Ao Dr. José Rodrigues Pessoa dos Santos.

Ao Dr. Jurandir Ponte Carvalho Filho e Dr. Luiz Eduardo de Castro Batista.

Aos colegas Vasco Frota, Alaíde, Ana Maria Giffoni, Pedro Olivar e Stella.

Aos amigos Dr. Herivaldo Silva, Dr.^a Jaqueline Holanda e Dr. Gentil Galdino.

À Jeovany, Viviane, Cecília, Telma, Nazaré e todos os funcionários do HEMOCE.

Aos funcionários do Departamento de Medicina Clínica.

Aos funcionários do Hemocentro Regional de Sobral.

Aos funcionários do Departamento de Patologia e Medicina Legal.

Aos funcionários da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia do Instituto do Câncer do Ceará.

Aos coordenadores do Mestrado em Medicina Clínica.

Aos coordenadores da Universidade Federal do Ceará, Unidade Sobral.

Ao acadêmico de Medicina Thiago.

Aos alunos do 7º semestre da Faculdade de Medicina de Sobral.

À Norma de Carvalho Linhares e demais funcionários da Biblioteca de Ciências da Saúde.

Aos meus companheiros de Mestrado.

Aos meus amigos de todas às horas.



RESUMO

As células dendríticas foliculares são as mais importantes células apresentadoras de antígenos e desempenham um importante papel na resposta imune de células B. O Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular (LHCEN), de origem linfóide, mais especificamente de célula B do centro germinativo (CG), apresenta agregados de célula dendrítica folicular (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 LHCEN representa 70% dos linfomas de Hodgkin clássico, de prognóstico favorável. Histologicamente é caracterizado por padrão nodular, bandas de colágenos e células lacunares. O objetivo desse estudo foi a avaliação da célula dendrítica folicular, por imunofenotipagem com pS100 e fascina, em biópsia de linfonodo ou massa do mediastino de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular previamente diagnosticados, procurando identificar critérios como fatores prognósticos. Foram revisados 159 prontuários, sendo selecionados 38 pacientes para o estudo. Dentre os avaliados, 55,2% eram do sexo masculino com relação masculino:feminino de 1,23:1 e a idade com média de 29,3 anos. Dos pacientes, 52,6% eram estádios clínicos I-II, sendo 68,4% com sintomas sistêmicos (B). A adenomegalia periférica, isolada ou múltipla, esteve presente em todos os casos. A localização do primeiro gânglio foi identificada em 58% dos casos na região cervical. Foram analisados 38 espécimes de biópsias, sendo observadas 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 células dendríticas foliculares foram identificadas pelos anticorpos pS100 e fascina, através da técnica imuno-enzimática indireta Peroxidase-anti-peroxidase Estreptavidina-avidina-biotina (PAP-Strept ABC), realizada em lâminas pré-tratadas confeccionadas do espécime de biópsia, incluído em blocos de parafina. A marcação pela pS100 não expressou boa visualização da rede de células dendríticas foliculares, sendo útil como marcador genérico. A fascina foi o anticorpo padrão-ouro para células dendríticas foliculares, evidenciando sua positividade pela imuno-coloração marrom. Foi evidenciado padrão CDF1 em 7,9%, padrão CDF2 em 47,4% e CDF3 em 44,7%. Não houve relação entre a presença da célula dendrítica folicular e o sexo, idade, estadiamento clínico, parâmetros laboratoriais, resposta ao tratamento, mas foi demonstrada uma tendência para associação ($p=0,056$) entre os subtipos do linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular. Os pacientes com presença de células dendríticas foliculares foram acompanhados por mais tempo, com média de 32,9 meses. Isto possibilitou uma associação estatisticamente significativa ($p=0,001$) entre a presença da célula dendrítica folicular e tempo de acompanhamento.

Descritores: Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular; células dendríticas foliculares – avaliação imunofenotípica.

ABSTRACT

The follicular dendritic cells are the most important antigen presenting cells and have an important role in B cell immune response. Classic Nodular Sclerosis Hodgkin's Lymphoma (CNSHL) is a lymphoid neoplasm, more specifically from 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, suggesting an association between nodular sclerosis and germinal center formation. CNSHL represents 70% of classic Hodgkin's lymphomas and has a favorable prognosis. Histologically it is characterized by a nodular pattern, collagen bands and lacunar cells. The goal of this study was the evaluation of the follicular dendritic cell by immunophenotyping with pS100 and fascin, in lymph node or mediastinal mass biopsies from patients with previously diagnosed classic nodular sclerosis Hodgkin's Lymphoma, trying to identify criteria as prognostic factors. 159 charts were reviewed and 38 patients were selected for the study. From the selected group 55.2% were males with a male to female ratio of 1.23:1 and a median age of 29.3 years. 52.6% were in clinical stage I-II and 68.4% had systemic symptoms (B). Multiple or isolated peripheral adenomegaly was present in all cases. The first lymph node site was cervical in 58% of the cases. 38 biopsy specimens were analysed and 57.9% were of nodular sclerosis subtype II. Immunohistochemistry showed 100% positivity for CD30 and 68.4% for CD15. The follicular dendritic cells were identified by pS100 and fascin antibodies through the Peroxidase-antiperoxidase Streptavidin-avidin-biotin indirect immunoenzymatic technique, which was performed in pre-treated slides with the biopsy specimens included in paraffin blocks. The marking with pS100 didn't show good visualization of the network of follicular dendritic cells, and was useful as a generic marker. Fascin was the gold-standard for follicular dendritic cells, showing its positivity by the brown color. The CDF1 pattern was present in 7.9%, CDF2 in 47.4% and CDF3 in 44.7%. There was no relation between the presence of the follicular dendritic cell and sex, age, clinical stage, laboratorial parameters, or response to treatment, but a tendency for the association ($p=0.056$) between the subtypes of classical nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma was demonstrated. The patients with follicular dendritic cells present in their biopsies have been watched for a longer period of time of about 32.9 months. This enabled a significant statistical association ($p=0.001$) between the presence of follicular dendritic cells and length of follow-up.

Descriptors: Classic Nodular Sclerosis Hodgkin's Lymphoma; follicular dendritic cells – immunophenotyping.

LISTA DE FIGURA

1	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo célula RS. Coloração HE. Aumento de 200X	24
2	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme procedência. Fortaleza-Ce, 1996-2002	48
3	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo riqueza de eosinófilos. Coloração por HE. Aumento de 200X	51
4	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo eosinófilos. Coloração por HE. Aumento de 100X	52
5	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENI. Coloração HE. Aumento de 40X	53
6	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENII. Coloração HE. Aumento de 40X	53
7	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF1. Aumento 100X	56
8	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF1. Aumento 200X	56
9	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF2. Aumento 200X	57
10	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF2. Aumento 100X	57
11	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF3. Aumento 100X	58
12	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF3. Aumento 200X	58
13	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina em células endoteliais. Aumento 100X	59
14	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina em células endoteliais. Aumento 100X	60
15	Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão da pS100 no padrão CDF3. Aumento 100X	61

LISTA DE GRÁFICOS

1	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo o sexo. Fortaleza-CE, 1996-2002	43
2	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a faixa etária. Fortaleza-CE, 1996-2002	44
3	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme a cor. Fortaleza-CE, 1996-2002	45
4	Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com o estado civil. Fortaleza-CE, 1996-2002	46
5	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo localização do primeiro gânglio. Fortaleza-CE, 1996-2002	49
6	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo estadiamento clínico e sintomas gerais. Fortaleza-CE, 1996-2002	50
7	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo o subtipo. Fortaleza-CE, 1996-2002	52
8	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo IHQ com os marcadores CD30 e CD15. Fortaleza-CE, 1996-2002	54
9	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme padrão CDF. Fortaleza-CE. 1996 - 2002	55

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a faixa etária. Fortaleza-CE, 1996–2002	44
2	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme a cor. Fortaleza-CE, 1996–2002	45
3	Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com o estado civil. Fortaleza-CE, 1996–2002	46
4	Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com a procedência. Fortaleza-CE, 1996–2002	47
5	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo localização do 1º gânglio. Fortaleza-CE, 1996 – 2002	49
6	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	55
7	Distribuição de pacientes de acordo com dados clínicos, tipo esclerose nodular, e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	62
8	Distribuição do sexo com padrão CDF relacionados à pacientes com LHCEN. Fortaleza-CE, 1996–2002	62
9	Distribuição da procedência com LHCEN relacionado ao padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996–2002	63
10	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de doença e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	63
11	Distribuição dos pacientes com LHCEN, segundo estadiamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	64
12	Distribuição do subtipo LHCEN com padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996–2002	65
13	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de acompanhamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	65
14	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a resposta ao tratamento. Fortaleza-CE, 1996-2002	66
15	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo recidiva. Fortaleza-CE, 1996-2002	66
16	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo padrão CDF e óbito. Fortaleza-CE, 1996-2002	67

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a faixa etária. Fortaleza-CE, 1996–2002	44
2	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme a cor. Fortaleza-CE, 1996–2002	45
3	Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com o estado civil. Fortaleza-CE, 1996–2002	46
4	Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com a procedência. Fortaleza-CE, 1996–2002	47
5	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo localização do 1º gânglio. Fortaleza-CE, 1996 – 2002	49
6	Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	55
7	Distribuição de pacientes de acordo com dados clínicos, tipo esclerose nodular, e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	62
8	Distribuição do sexo com padrão CDF relacionados à pacientes com LHCEN. Fortaleza-CE, 1996–2002	62
9	Distribuição da procedência com LHCEN relacionado ao padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996–2002	63
10	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de doença e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	63
11	Distribuição dos pacientes com LHCEN, segundo estadiamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	64
12	Distribuição do subtipo LHCEN com padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996–2002	65
13	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de acompanhamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002	65
14	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a resposta ao tratamento. Fortaleza-CE, 1996-2002	66
15	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo recidiva. Fortaleza-CE, 1996-2002	66
16	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo padrão CDF e óbito. Fortaleza-CE, 1996-2002	67

17	Distribuição dos dados de pacientes com LHCEN de acordo com dados clínicos, subtipo esclerose e padrão CDF, entre Baur e o presente estudo	73
18	Distribuição dos dados de pacientes com LHCEN de acordo com dados clínicos e padrão CDF, entre Alavaikko e o presente estudo	73
19	Distribuição dos subtipos histológicos em pacientes com Linfoma de Hodgkin em crianças e adultos, segundo resultados e autores consultados no Ceará	74
20	Distribuição dos resultados padrão CDF em pacientes com LHCEN segundo alguns autores	77
21	Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo hemograma, LDH, VHS – fascina. Fortaleza-Ce, 1996-2002	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABVD – doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
- Ac – Anticorpo
- Ag – Antígeno
- BNLI – Comissão Britânica de Investigação dos Linfomas
- BSA – Soro Albumina Bovina
- CAC – Central de Análises Clínicas
- CD – Célula Dendrítica
- CD – Célula Dendrítica Folicular
- C-MOPP-ABV – Ciclofosfamida - mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona - doxorrubicina, bleomicina, vinblastina
- COMEPE – Comitê de Ética em Pesquisa
- CPA – células apresentadoras de antígenos
- DPML – Departamento de Patologia e Medicina Legal
- EBV – Vírus Epstein-Barr
- EMA – Antígeno Epitelial de Membrana
- EN I – Esclerose nodular Tipo 1
- EN II – Esclerose nodular Tipo 2
- EORTC – Organização Européia para Pesquisa e Tratamento de Câncer
- EUA – Estados Unidos da América
- Fc – Fragmento de complemento
- GHSG – Grupo de Estudo Alemão para Linfoma Hodgkin
- H – Hodgkin
- HE – Hematoxilina-eosina
- HEMOCE – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
- HUWC – Hospital Universitário Walter Cantídio
- ICC – Instituto do Câncer do Ceará
- IgE – Imunoglobulina E
- IgG – Imunoglobulina G
- IHQ – Imuno-histoquímica
- IL 2 – interleucina-2
- IPI – Índice Internacional de Prognóstico
- L&H – linfocítica e histiocítica

LABTECH – Laboratório de Técnicas Especiais Cito e Histopatológicas
LDH – Desidrogenase láctica
LH – Linfoma de Hodgkin
LHC – Linfoma de Hodgkin Clássico
LHCCM – Linfoma de Hodgkin Clássico Celularidade Mista
LHC DL – Linfoma de Hodgkin Clássico Depleção Linfocítica
LHCEN – Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular
LHCRL – Linfoma de Hodgkin Clássico Rico em Linfócitos
LHPLN – Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocítica Nodular
LMP – Proteína de membrana tardia
LNH – Linfoma não Hodgkin
MOPP – mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona
MOPP-ABV – mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona - doxorubicina, bleomicina, vinblastina
NC – Não classificada
NEG – Negativo
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAP – Peroxidase anti-peroxidase
PET – Positron Emission Tomography
pS100 – Proteína S100
RC – Remissão completa
RI – Remissão incompleta
RS – Reed-Sternberg
SNC – Soro Normal de Coelho
Strept ABC – Complexo Estreptavidina-avidina-biotina
TBS – Solução salina tamponada
UFC – Universidade Federal do Ceará
VHS – Velocidade de hemossedimentação
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Considerações gerais	15
1.2 Célula Hodgkin/Reed-Sternberg	22
1.3 Célula Dendrítica	25
1.4 Célula Dendrítica Folicular	27
2 OBJETIVOS	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1 Delineamento do estudo	32
3.2 Material	32
3.2.1 Pacientes	32
3.2.2 Obtenção de dados epidemiológicos e anatomoclínicos	32
3.3 Métodos	34
3.3.1 Análise histopatológica	34
3.3.2 Estudo imuno-histoquímico	36
3.3.3 Anticorpos monoclonais	36
3.3.4 Técnica imuno-enzimática indireta	36
3.3.5 Análise e interpretação dos resultados	39
3.4 Considerações éticas	40
3.5 Análise estatística	40
4 RESULTADOS	42
5 DISCUSSÃO	68
6 CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	81
APÊNDICES	96
ANEXOS	100

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa, caracterizada histopatologicamente pela presença de células malignas denominadas Reed-Sternberg (RS), envolvidas em um *background* celular distinto e que apresenta clinicamente, em mais de 90% dos casos, uma linfadenomegalia periférica indolor (KAPLAN, 1980).

Em 1832, Thomas Hodgkin, cirurgião inglês, descreveu pela primeira vez os aspectos clínicos e patológicos de sete doentes com características clínicas incomuns envolvendo linfonodos e que apresentavam quadro clínico e histológico peculiar (HODGKIN, 1832). Em 1865, Samuel Wilks reconhecendo a importância desta patologia, designou-a como Doença de Hodgkin (WILKS, 1865).

O Linfoma de Hodgkin contabiliza, aproximadamente, 30% de todos os linfomas. Sua incidência, aparentemente, não tem mudado em contraste com o Linfoma não Hodgkin (LNH), que tem apresentado aumento constante (STEIN, 2001). O LH é uma doença maligna, com 2 – 4 casos novos por 100.000 habitantes /ano (KIM *et al.*, 2003; YUNG; LINCH, 2003).

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 década dos 20 anos, e o segundo pico, após os 50 anos de idade (HUDSON; DONALDSON, 1997; KIM *et al.*, 2003). Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, ocorre um pico inicial antes da adolescência (SOARES, 1994; SOUZA, 1997; MURAD, 1999; SILLA *et al.*, 2004). No Ceará, o pico na infância foi registrado em torno de 10 anos (PITOMBEIRA, 1980; PITOMBEIRA; MARTINS; BASTOS, 1982; ABREU, 1996) e nos adultos entre 20 e 49 anos (FERREIRA; OLIVEIRA; ALENCAR, 1977).

Um maior conhecimento da fisiopatologia do LH tem sido obtido com estudos usando microdissecção e métodos genéticos moleculares, para caracterizar antígenos receptores de genes de célula neoplásica individual, assim como estudos

da apoptose, expressão de antígenos e produção de citocinas pela célula tumoral (STEIN, 2001).

Na cidade de *Lyon* (França), em 2001, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou 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 distinguidos baseados na característica do infiltrado reacional e morfologia da célula H/RS: Esclerose Nodular – tipo I e tipo II (LHCEN), Rico em Linfócitos (LHCRL), Celularidade Mista (LHCCM) e Depleção Linfocítica (LHCDL) (STEIN *et al.*, 2001a; THOMAS *et al.*, 2004).

Linfadenopatia cervical ou supraclavicular assintomática é a manifestação clínica mais comum do LH. Massas mediastinais são, algumas vezes, somente descobertas após exame radiográfico de rotina do tórax ou por produzir sintomas de compressão da traquéia ou do brônquio. Raramente, uma linfadenopatia axilar ou inguinal é a primeira manifestação no LH (ABREU, 1996; EKSTRAND; HORNING, 2002; OBERLIN, 2003; YUNG; LINCH, 2003).

Sintomas constitucionais, como febre, suores noturnos profusos e perda de peso ocorrem em torno de 25% dos pacientes com LH (HUDSON; DONALDSON, 1997; YUNG; LINCH, 2003). Outros sintomas, como prurido e dor ao nível do gânglio hipertrofiado provocada pela ingestão de álcool, não influenciam o prognóstico (SPECTOR *et al.*, 1993).

As etapas recomendadas na investigação diagnóstica, após minuciosa anamnese, é um cuidadoso exame físico, avaliando todas as áreas com envolvimento de gânglios comprometidos e investigação laboratorial inicial com hemograma, VHS, provas de função hepática, renal e raio X de tórax. A definição diagnóstica é estabelecida pelo exame histopatológico da biópsia do tecido ganglionar, considerado padrão-ouro do diagnóstico. O quadro histológico patognomônico é 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 (EKSTRAND; HORNING, 2002).

Confirmado LH, seguem-se exames complementares para estadiamento, como a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve ou mesmo ressonância magnética, biópsia de medula óssea (STEIN *et al.*, 2001b). As cintilografias pelo gálio 67 são úteis para avaliar doença residual (HUDSON; DONALDSON, 1997). Estudos têm indicado que *PET (Positron Emission Tomography) scan* pode ser mais sensível para avaliar doença residual e ressaltam sua importância prognóstica (EKSTRAND; HORNING, 2002; OBERLIN, 2003; von SPRONSEN; VELDHUIS, 2003; YUNG; LINCH, 2003; DIEHL; THOMAS; RE, 2004).

A partir de 1971, após um simpósio realizado na cidade de Ann Arbor, Estado de Michigan (EUA), foi reconhecido um sistema de estadiamento para LH (Quadro 1), recebendo algumas modificações na Conferência Internacional realizada em 1988 na região de Cotswolds (Inglaterra), e aceitas mundialmente (LISTER *et al.*, 1989).

Quadro 1- Sistema de Estadiamento Ann Arbor com modificação de Cotswolds

Estádio I: Comprometimento de uma única região ganglionar ou comprometimento de um único órgão ou sítio extralinfático (por ex.: baço, timo, anel de Waldeyer).

Estádio II: Duas ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma isoladamente ou com comprometimento limitado de órgão ou tecido extralinfático

Estádio III: Duas ou mais regiões ganglionares em ambos os lados do diafragma (III1), com ou sem envolvimento de gânglios esplênicos, hilares, celíacos e portais (III2), com envolvimento de gânglios paraaórticos, ilíacos ou mesentéricos

Estádio IV: Focos múltiplos ou disseminados de comprometimento de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfático.

Fatores Modificantes

A – ausência de sintomas sistêmicos

B – presença de sintomas sistêmicos: febre significativa, sudorese profusa noturna ou perda de peso inexplicada superior a 10% do peso corporal normal, nos últimos 6 meses.

X – doença *bulky*: massa mediastinal superior a um terço do diâmetro da caixa torácica, Massa nodular > 10 cm

E – Envolvimento de simples sítio extranodal que é contíguo ou próximo ao conhecido sítio nodal

Fonte: Diehl, Thomas e Re (2004).

As alterações laboratoriais observadas, por ocasião do diagnóstico, fazem parte de um quadro de síndrome inflamatória e incluem leucocitose com neutrofilia, linfopenia, eosinofilia, monocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), do cobre sérico ou dos níveis de ferritina. A anemia, resultante de diminuição da mobilização das reservas de ferro indica a presença de doença avançada. A anemia hemolítica associada ao LH pode apresentar teste de Coombs positivo e estar acompanhada por reticulocitose e hiperplasia normoblástica de medula óssea (TEILLET; BOIRON; BERNARD, 1971; HUDSON; DONALDSON, 1997).

O diagnóstico diferencial é feito com sarcomas de células multinucleadas, carcinomas, especialmente de rinofaringe, tumor de células dendríticas foliculares, melanomas ou algumas linfadenites, virais e bacterianas, que podem conter células multinucleadas do tipo RS e sugerir LH (FERREIRA; MENEZES, 1977; MURAD, 1999; SHIMAZAKI *et al.*, 2002). A imuno-histoquímica tem valor diagnóstico na reorganização dos subtipos tradicionais do LH, como na distinção de outras desordens linfoproliferativas com células RS símile (BROUSSET, 1999; CHAN, 2001; DOGAN *et al.*, 2003). O LH confunde-se com alguns Linfomas não Hodgkin (LNH), principalmente com os anaplásicos de grandes células (ALCL) (HARRI *et al.*, 1994; BRAZIEL; OYAMA, 1997; DUNPHY; CRAVER; EMERSON, 1997; BROUSSET, 1999; KIRCHNER *et al.*, 2001; BROWNE *et al.*, 2003), com Linfoma de célula B rico em células T ou histiócitos (FLEMING; SHAHSAFAEI; DORFMAN, 1998; RUDIGER *et al.*, 1998), com outros Linfomas, H-LNH (GONZALEZ; MEDEIROS; JAFFE, 1991; HARRIS, 1992; JAFFE; ZARATE-OSORNO; MEDEIROS, 1992), com Linfomas de células T periféricas (BROUSSET, 1999; BROWNE *et al.*, 2003).

Vários fatores prognósticos têm sido identificados no LH: idade, sexo, sintomas sistêmicos, estadiamento clínico e patológico, número de áreas linfonodais comprometidas, envolvimento e extensão da doença mediastínica, número de linfonodos envolvidos, aspectos histopatológicos, atípias 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 (KAPLAN, 1980; CARDE *et al.*, 1988; PROCTOR *et al.*, 1991; SPECHT; NISSEN,

1988; GOBBI *et al.*, 1989; WIJLHUIZEN *et al.*, 1989; SPECHT, 1991; HEALEY *et al.*, 1993; PROCTOR; TAYLOR, 1993; ALAVAIIKKO *et al.*, 1994; GOBBI *et al.*, 1994; FERMÉ *et al.*, 1997; OUDEJANS *et al.*, 1997; BAUR *et al.*, 1998; BRICE, 1998; von WASIELEWSKI *et al.*, 2000; JOSTING *et al.*, 2002; ZANDER; WIEDENMANN; WOLF, 2002; DIEHL, 2003; SMITH *et al.*, 2003; von WASIELEWSKI *et al.*, 2003).

Uma avaliação exata do prognóstico assume importância no LH, desde que a maioria dos pacientes podem ser curados com terapia híbrida e os riscos pós tratamento são significantes (EKSTRAND; HORNING, 2002).

A Organização Européia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) identificou vários fatores prognósticos para doença localizada, utilizados universalmente, estratificando o tratamento (Quadro 2). Para doença avançada, pode-se utilizar ainda o Índice de Hasenclever ou índice internacional de prognóstico (IPI) (TUBIANA, HENRY, CARDE, 1987; HASENCLEVER; DIEHL, 1998).

Quadro 2 - Fatores de risco em doença localizada, segundo a Organização Européia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC)

FAVORÁVEL	DESFAVORÁVEL
Paciente deve ter todos os fatores	Paciente tem algum fator
- Estádio clínico I e II	- Estádio clínico II com envolvimento de
- Máximo de 3 áreas nodais envolvidas	no mínimo 4 áreas nodais
- Idade < 50 anos	- Idade > 50 anos
- VHS < 50mm/h sem sintoma < 30mm/h com sintoma B	- VHS > 50mm/h sem sintoma > 30mm/h com sintoma B
- Mediastino – diâmetro torácico < 0,35	- Mediastino – diâmetro torácico > 0,35

Fonte: Yung e Linch (2003).

O tratamento do LH é um dos grandes triunfos da medicina no século XX e tornou-se um dos melhores exemplos de neoplasia curável, quando abordada corretamente. O LH em crianças e adultos é curável acima de 90% dos casos. As duas principais modalidades terapêuticas são a radioterapia e a quimioterapia (YUNG; LINCH, 2003; DIEHL, 2004).

Até 1960, somente uma minoria de pacientes com doença localizada e tratados com radioterapia, poderia ser curada. Com a introdução do regime de poliquimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) por De Vita et al (1970) e posteriormente o regime ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) descrito por Bonadonna *et al.* (1975) resultou em sobrevida livre de doença de cerca de 66%, mesmo incluindo pacientes com estágio IV.

Simultaneamente, incrementaram-se as técnicas de radioterapia (irradiação megavoltagem, acelerador linear) aumentando taxa de cura para 90% em pacientes com estágio inicial ou intermediário. A introdução de novos regimes de poliquimioterapia resultou em melhora na sobrevida de pacientes com doença estágio avançado indicando uma taxa de sobrevida de 3 anos em mais de 92% dos casos (CANELLOS *et al.*, 1992; MURAD, 1999; ZANDER; WIEDENMANN; WOLF, 2002; KIM *et al.*, 2003).

Acima de 95% dos pacientes com LH à primeira apresentação, alcançam remissão completa após tratamento padrão, dependendo do estágio e perfil dos fatores de risco. Nos casos de recidiva, os pacientes têm diferentes opções de tratamento, culminando com o transplante autólogo da célula tronco (DIEHL *et al.*, 1998; JOSTING *et al.*, 2002a,b; DIEHL, 2003; DIEHL *et al.*, 2003; ECONOMOPOULOS *et al.*, 2003).

Estratégias futuras de tratamento em fase experimental relatam drogas citotóxicas como gemcitabine, análogo da cytarabina e imunoterapia utilizando o linfócito T citotóxico, proteína de membrana tardia (LMP) seletivo com célula dendrítica autóloga (HUNDSON; DONALDSON, 1997; YUNG; LINCH, 2003).

Entretanto, com o aumento do número de pacientes curados e um longo *follow-up*, os efeitos colaterais têm se tomado evidentes. Ambas, radioterapia e quimioterapia, têm conseqüências específicas, como risco de infertilidade, segunda neoplasia, doenças cardíacas, coronarianas, disfunções endócrinas e hipoesplenismo (HOPPE; SPEAKER, 1998; NASCHMAN *et al.*, 2002; DIEHL, 2003; ECONOMOPOULOS *et al.*, 2003; OBERLIN, 2003; SMITH *et al.*, 2003; CHRONOWSKI *et al.*, 2004).

A recente classificação WHO mostra o LH como entidade específica com clínica, morfologia, fenótipo e características genéticas. Assim, uma classificação

acurada das neoplasias hematopóéticas, muitas vezes requer um suplemento imuno-histoquímico, algumas vezes auxiliado por técnicas moleculares (DELSOL, 1999; STEIN, 2001). Na verdade, a avaliação da positividade das células H/RS é difícil uma vez que a expressão ocorre na membrana e linfócitos vizinhos podem simular positividade das mesmas. Porém, é neste tecido que a boa fixação e a boa técnica histológica são fatores críticos precedendo a indicação do uso da imuno-histoquímica (ALVES, 1999; VASSALLO, 1999; CHU *et al.*, 2000).

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 (von WASIELEWSKI *et al.*, 1997; CHU *et al.*, 2000; STEIN *et al.*, 2001b; SHIMAZAKI *et al.*, 2002).

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 (CD) em tecido não neoplásico (YAMASHIRO-MATSURA; MATSUMURA, 1985). O perfil marcado pela fascina levanta possibilidade da célula neoplásica do LH ser derivada da CD interdigitante, notadamente do LHCEN (MOSIALOS *et al.*, 1996). Entretanto, como o vírus EBV induz a expressão da fascina em células linfóides B, a possibilidade dela ser positiva também em pacientes com LHC, principalmente LHCEN, também foi considerada (PINKUS *et al.*, 1997; KADIN, 2002).

A fascina tem potencial valor no diagnóstico do LH, sendo positiva em todos os casos de LHC, mas negativa para 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 (SAID *et al.*, 1997; CHU *et al.*, 2000; SOARES, 2001; KADIN, 2002; FAN *et al.*, 2003). Conhecidas essas particularidades do anticorpo fascina, como marcador de células H/RS e de células dendríticas foliculares, justifica-se a sua escolha no presente estudo.

O anticorpo pS100, produzido em vaca, está presente em uma grande variedade de células normais como melanócitos, subpopulações de histiócitos, condrócitos, adipócitos, músculo cardíaco e esquelético, células de Schwann, podendo também expressar-se nos tumores correspondentes (MELLO; ALVES,

1999). Nos nódulos linfóides, as células dendríticas interdigitantes, CDF apresentam extensa positividade citoplasmática e nuclear (LAURIOLA *et al.*, 1984; WICK; SWANSON; ROCAMORA, 1988). A proteína S100 é considerada marcador genérico, assim, quando uma neoplasia indiferenciada não a expressa, fica indicada a inclusão de marcadores linfóides B, T e CD30 numa etapa seguinte, ou fascina para CDF (ALVES, 1999; VASSALLO, 1999; CHU *et al.*, 2000). Vale lembrar que a pS100 pode ser fracamente positiva em Linfoma de grandes células anaplásicos, além de ser mais evidentemente positiva em histiocitose de células de Langerhans (Histiocitose X) (VASSALLO, 1999; KADIN, 2002; PILERI *et al.*, 2002; ZHANG; XU; JIA, 2000).

Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular (LHCEN), foco do presente estudo, representa aproximadamente 70% dos LHC e é considerado o de melhor prognóstico. É um subtipo histológico sem predomínio do sexo masculino, com relação masculino:feminino aproximada de 1:1 e tem como média de idade 28 anos. O envolvimento mediastínico ocorre em 80% dos casos, doença *bulky* em 54%, envolvimento do baço e/ou pulmão em 10%, comprometimento medular em 3%. A maioria dos pacientes apresentam doença estágio II (STEIN, 2001; STEIN *et al.*, 2001a). O Grupo de Estudo Alemão para LH (GHSG) descreve sintomas B em aproximadamente 40% dos pacientes com LHCEN. No Brasil a sintomatologia constitucional compromete 60% dos pacientes (FARIA *et al.*, 1996; SOUZA, 1997; SILLA *et al.*, 2004). Nos casos de diagnósticos mais difíceis entre LHPLN e LHCEN subtipo II, recorre-se aos aspectos clínicos, imuno-histoquímicos e moleculares (BOUDOVA *et al.*, 2003; BROWNE *et al.*, 2003; DOGAN *et al.*, 2003).

1.2 Célula Hodgkin/Reed-Sternberg

Greenfield, em 1878, foi o primeiro a chamar a atenção para as células multinucleadas presentes nos casos de LH (KAPLAN, 1980).

Em 1898, Carl Sternberg, patologista austríaco, e, posteriormente em 1902, Dorothy Reed, médica americana, descreveram a célula característica do LH,

batizando-a com o nome de célula de Reed-Sternberg (RS) (STERNBERG, 1898; REED, 1902). Posteriormente foram descritas variantes desta célula, às quais foi dado o nome genérico de células de Hodgkin (H) (LUKES; BUTLER, 1966).

As células RS podem apresentar-se como variantes **mononucleares**, chamadas células Hodgkin contendo um único núcleo redondo, com um grande nucléolo semelhante a inclusão; variantes **lacunares**, observadas predominantemente no subtipo esclerose nodular, possuem núcleos dobrados mais delicados ou multilobulados, circundados por citoplasma amplo e abundante, que quase sempre sofre ruptura durante a realização dos cortes, deixando o núcleo num espaço vazio – lacuna; as variantes **linfocíticas e histiocíticas** (células L&H) são células de grande volume com núcleo claro, irregular, multilobulado, polipóide semelhante a um grão de pipoca - **popcorn cell**. Estas células apresentam características imunológicas diferentes da célula H/RS clássica, sendo importantes no diagnóstico da forma predominância linfocítica (KANZLER *et al.*, 1996; DELSOL *et al.*, 1997; BROUSSET, 1999; NAKAMURA *et al.*, 1999).

As H/RS são células grandes (15 a 45 μ de diâmetro), de características especiais - as células mononucleadas são as células Hodgkin e as multinucleadas são as células Reed-Sternberg (STEIN *et al.*, 2001b). Ambas possuem núcleo envolvido por citoplasma abundante, anfófilico e contém grandes nucléolos, em olho de coruja, semelhantes a inclusão **mirror-cell** (Fig.1) (ANDREESSEN *et al.*, 1989).

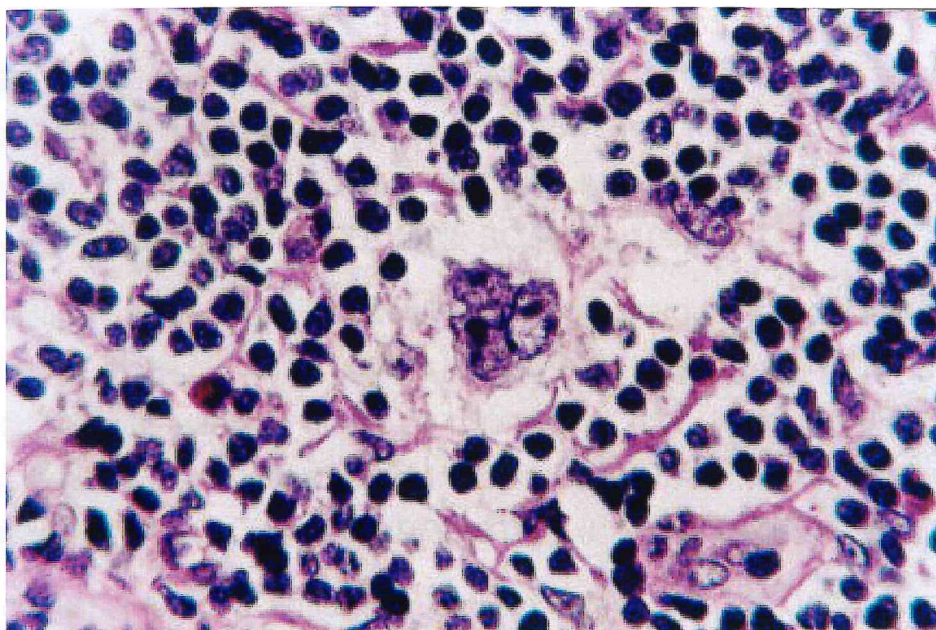


Figura 1 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo célula RS. Coloração HE. Aumento de 400X.

As controvérsias sobre a citogênese da célula H/RS são freqüentes. (CURRAN; JONES, 1977; KAPLAN, 1980; WEIS; MOVAHED; WARNE, 1989; SOARES, 1994; DELSOL *et al.*, 1993; COSSMAN *et al.*, 1999; PAES; CABEÇADAS, 1999; ZHOU *et al.*, 2003).

Delsol *et al.* (1993) lançaram a hipótese que as células H/RS poderiam ser derivadas das CDF, com ênfase na expressão do antígeno CD21. Esse estudo indicou uma maior relação entre essas células, postulando a derivação das células RS a partir de CDF baseado nas características morfológicas e padrões de distribuição dos dois tipos celulares, expressão mútua do antígeno CD21, expressão diferencial do antígeno EBV latente em células RS. No entanto, não determinou se a CDF seria a única célula envolvida na transformação para a célula RS. Em cerca de 75% dos casos de LH, as células RS foram encontradas dentro ou circunvizinhas à rede de CDF.

A gênese do LH a partir das células CDF abriu um vasto campo de especulação (SÖDERSTRÖM *et al.*, 1994; SOARES, 1994; BROUSSE; GAULARD;

PEUCHMAUR, 1997; NAKAMURA *et al.*, 1999; UEHIRA *et al.*, 2001; SAHIN *et al.*, 2002).

Estudos citogenéticos apontam para a origem linfocitária da célula H/RS. As maiores anormalidades encontradas foram nos sítios 11q 23 (oncogene *C-ets*), 14q 32, 6q 11-21, 8q 22-24, sítios de oncogenes como o *bcl-2*, *c-myb* e *c-myc* (CABANILLAS; PATHAK; TRUJILLO, 1988; SOARES, 1994).

Estudos moleculares das células H/RE mostram uma população clonal de linfócitos B com imunoglobulina mutada no gene da região variável (*V genes*). A detecção de mutação somática dentro do rearranjo de gene imunoglobulina implica a célula B pós centro germinativo ou centro germinativo como precursoras da célula H/RS (BRÄUNINGER *et al.*, 1999; MAROFICTI *et al.*, 2000; THOMAS *et al.*, 2004).

Atualmente, a maioria dos autores aceita que se trate, de fato, de linfócitos ativados, mais especificamente, relacionadas a células B do centro germinativo em diferentes estágios de diferenciação (BRÄUNINGER *et al.*, 1999; ZHOU *et al.*, 2003; THOMAS *et al.*, 2004). Desde que a origem da célula de Reed-Sternberg foi sabida ser uma célula linfóide, a expressão Linfoma de Hodgkin é preferível ao termo Doença de Hodgkin (STEIN, 2001).

1.3 Célula Dendrítica

Em meados de 1970, Ralph Steinman descreveu pela primeira vez a Célula Dendrítica (CD) observando, no baço, uma sub-população de células com uma forma dendrítica. Essa célula não era fagocítica, mas imprecisamente aderente e de baixa densidade (STEINMAN; COHN, 1973). Foram dessa forma, indicadas as CD, três décadas atrás, por sua habilidade de capturar complexos imunes, uma propriedade que ainda representa a sua principal característica funcional (GERDES *et al.*, 1982; NAKAMURA *et al.*, 1999).

As CD podem ser células derivadas da medula óssea originadas da *stem cell* de linhagem linfóide e mielóide, que povoam todos os órgãos linfóides, incluindo timo, baço e linfonodos, como também quase todos os tecidos e órgãos não linfóides (DELVES; ROITT, 2000b; LIPSCOMB; MASTEN, 2002). Morfologicamente elas têm

complexas projeções citoplasmáticas dendríticas, um ou mais núcleos lobulados e um citoplasma claro com esparsas organelas (IMAI; YAMAKAWA, 1996).

As células dendríticas são um grupo heterogêneo de células que manifestam diferenças quanto à localização anatômica, fenótipo da superfície celular e função, embora tenham várias características comuns (HART, 1997; SCHNORR *et al.*, 1997; AUSTYN; PHIL, 1998; BAUR *et al.*, 1998; SAID *et al.*, 1998; KATO *et al.*, 2000; ZHANG; XU; JIA, 2000; LIAN *et al.*, 2003).

Todas têm uma potente e importante capacidade na apresentação de antígenos, desempenhando uma importante função na iniciação da resposta imune, na estimulação da célula T *naive*, memória e efectoras (KNIGHT; PATTERSON, 1997; SCHLECHT; LECLERC; DADAGLID, 2001; JANJIC *et al.*, 2002; LIPSCOMB; MASTEN, 2002; MATSUNAGA *et al.*, 2002; SAHIN *et al.*, 2002; POZDNYAKOVA *et al.*, 2003). A resposta imune pode ser regulada pela capacidade das células T e vários outros estímulos para aumentar a sobrevivência da CD e prevenir sua apoptose (RUEDL *et al.*, 2000; RIGOLIN *et al.*, 1999; DELVES; ROITT, 2000a; LÓPEZ *et al.*, 2001; MATSUNAGA *et al.*, 2002).

Indispensáveis para a indução de uma resposta imune, as CD são classificadas em 2 grupos, aquelas associadas à célula B, idêntica a CDF, as quais são células apresentadoras de antígenos (CPA) para células B e as CD associadas à célula T, que são CPA para células T. Essas últimas são divididas em 3 grupos, as CD de tecido não linfático, as CD na corrente sanguínea e fluidos linfáticos e as CD de tecidos linfáticos chamadas células interdigitantes, em áreas células T dependentes (IMAI; YAMAKAWA, 1996; KATO *et al.*, 2000; RUEDL *et al.*, 2000; LIAN *et al.*, 2003; POZDNYAKOVA *et al.*, 2003).

A eficiência da CD para induzir forte resposta imune primária a torna ótima candidata para aplicação de protocolos de imunoterapia Ag específico tanto em doenças infecciosas como em câncer. Em certos tipos de câncer, a presença da CD dentro do tecido tumoral parece correlacionar-se com um bom prognóstico clínico (IMAI; YAMAKAWA, 1996; AUSTYN; PHIL, 1998; RIGOLIN *et al.*, 1999; SCHLECHT; LECLERC; DADAGLID, 2001; JANJIC *et al.*, 2002; MATSUNAGA *et al.*, 2002; LIAN *et al.*, 2003).

1.4 Célula Dendrítica Folicular

As Células Dendríticas Foliculares (CDF), à microscopia, podem ser reconhecidas como grandes células no centro germinativo (CG), com protusões delgadas dendríticas e núcleo oval heterocromático com nucléolo proeminente. A maioria das CDF são binucleadas, mas células trinucleadas também são vistas (MEUGÉ-MORAW; DELACRETAZ; BAUR, 1996; NIEROP; GROOT, 2002).

As CDF estão presentes nos folículos de qualquer órgão linfóide secundário e compõe o estroma desses órgãos. A formação ectópica de CDF pode ser encontrada em doenças auto-imunes e/ou situações crônicas inflamatórias. Isto indica que o desenvolvimento da CDF não está restrito aos órgãos linfóides secundários, no entanto, é preferível estabelecer que uma série de condições locais seja necessária para induzir um tipo de célula precursora à maturação da CDF. Estudos com marcadores fenotípicos, experimentos *in vitro* com linhagem de células similares a fibroblastos e recentes dados de células precursoras mesenquimais do sangue periférico sugerem a citogênese da CDF de fibroblastos (HART, 1997; CHEN; KORALOV; KELSOE, 2000; NIEROP; GROOT, 2002).

As CDF desempenham um importante papel na resposta imune da célula B (AUSTYN; PHIL, 1998; LIPSCOMB; MASTEN, 2002). A resposta imune pode envolver a proliferação de células B, diferenciação em plasmócitos, conduzindo a formação de anticorpo, ou relacionada com a reação do centro germinativo (CG), que se inicia dentro do CG e resulta na formação dos linfócitos B memória (KAPASI *et al.*, 1993; MATSUNAGA *et al.*, 2002; ZHANG *et al.*, 2000).

A interação entre a CDF e as células B do centro germinativo tem sido extensivamente investigada. A rede de CDF é a estrutura chave do CG, seu desaparecimento é a prova do desequilíbrio do seu microambiente. As CDF que perdem a capacidade de se ligar às células B germinativas mutadas são condenadas à morte celular por apoptose. O fenômeno da dispersão da CDF, que corresponde à dispersão de sua rede de células, tem sido observado em várias condições patológicas benignas e malignas (EISTERER *et al.*, 1995; BAUR *et al.*, 1998; SMOLEWSKI *et al.*, 1999; NIEROP; GROOT, 2002).

As células do centro folicular dos linfomas mostram rede de CDF similar ao centro germinativo normal, parcialmente rompido com um padrão difuso (KAPASI *et al.*, 1993; MEUGÉ-MORAW; DELACRETAZ; BAUR, 1996; KNIGHT; PATTERSON, 1997; SCHNORR *et al.*, 1997). No LH agregados de CDF, células B, células H/RS e variantes formam complexos relacionados ao 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 (REE; KAPLAN; QURESHI, 1994; BAUR *et al.*, 1998; SAHIN *et al.*, 2002).

É conhecido que a CDF desempenha um importante papel no desenvolvimento da resposta imune, inclusive sendo proposto, por alguns autores, terapia imune no tratamento de várias doenças hematológicas malignas (RIGOLIN *et al.*, 1999; JANJIC *et al.*, 2002; LIAN *et al.*, 2003).

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.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Estudar pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Esclerose Nodular, quanto:
 - apresentação clínica;
 - diagnóstico histopatológico e
 - avaliação imuno-histoquímica (CD15, CD30).

2. Proceder a imunofenotipagem das células dendríticas foliculares, usando o pS100 e fascina nesses pacientes.

3. Correlacionar o padrão das células dendríticas foliculares com subtipo histológico da EN, estadiamento, quadro clínico, parâmetros laboratoriais, resposta ao tratamento e tempo de acompanhamento visando identificar critérios que possam ser usados como fatores prognósticos.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão dos prontuários compreendeu o período de 1970 a 1979, sendo selecionados os dados epidemiológicos e laboratoriais (Tabela A) como informações de interesse para o estudo. Os dados clínicos e epidemiológicos foram analisados e laboratoriais

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Estudo descritivo para análise dos critérios associados às células dendríticas foliculares e aos fatores prognósticos de pacientes com Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular.

3.2 Material

3.2.1 Pacientes

Revisão 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) e do Laboratório Central de Análises Clínicas (CAC) para obtenção da lista de pacientes com diagnóstico anatomopatológico de Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Esclerose Nodular e dos blocos de parafina com inclusão do espécime de biópsia.

Como critério de inclusão no estudo foram considerados os casos cujos blocos apresentavam condições satisfatórias para novos cortes, e os que continham dados precisos no prontuário. Deste modo, foram excluídos os pacientes com dúvida diagnóstica ou material da biópsia inadequado para novos estudos.

3.1.2 Obtenção dos dados epidemiológicos e anátomo-clínicos

A revisão dos prontuários permitiu o preenchimento de um protocolo (Apêndice A) com informações de interesse para a pesquisa, dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais:

a) Dados clínicos e epidemiológicos: sexo, idade, cor, profissão, estado civil, procedência, datas dos primeiros sintomas e da primeira consulta, localização do primeiro gânglio, exame físico, estadiamento clínico, tempo de doença, evolução, tempo de acompanhamento.

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

b) Parâmetros laboratoriais:

- Hemograma e contagem de plaquetas: valores de referência adotados no laboratório do HUWC-UFC (Anexo 1).
- Velocidade de hemossedimentação (VHS): valor igual ou superior à 40mm/h na primeira hora, conforme critérios biológicos da escola francesa (TEILLET; BOIRON; BERNARD, 1971).
- Desidrogenase láctica (LDH) : valor normal de 100 a 190 μ /L.

c) Revisão do diagnóstico histológico: avaliação das lâminas da biópsia do diagnóstico coradas por Hematoxilina-eosina (HE), analisando características morfológicas.

d) Análise imuno-histoquímica do espécime de biópsia, de gânglio periférico ou de massa do mediastino, que confirmou o diagnóstico, utilizando a técnica imunoenzimática indireta – Strept ABC – peroxidase anti-peroxidase (PAP) – complexo avidina biotina, usando os marcadores CD15, CD30.

e) Conduta terapêutica: protocolo quimioterápico empregado e abordagem radioterápica.

f) Resposta ao tratamento: Ao término do tratamento os pacientes foram classificados, quanto à resposta, nos seguintes critérios:

- Remissão completa: definida pelo desaparecimento completo de todos os gânglios inicialmente patológicos, normalização de imagens

tomográficas observadas no início e desaparecimento dos sinais clínicos;

- Remissão incompleta: persistência de gânglios residuais ou de imagens tomográficas suspeitas e persistência de sinais clínicos de atividade da doença;
- Não resposta: quadro clínico, e/ou tomográficos inalterados em relação ao estado inicial;
- Perdidos no rastreo: aqueles que tiveram alta a pedido ou não mais voltaram ao hospital para continuação do tratamento, estando em remissão completa, remissão incompleta ou não resposta;
- Recidiva: definida como o aparecimento, em um paciente em remissão completa aparente há pelo menos um ano, de sinais clínicos e/ou tomográficos imputáveis ao Linfoma de Hodgkin.

g) A análise da CDF foi realizada nos novos cortes do material de biópsia ao diagnóstico usando os marcadores pS100 e fascina.

3.2 Métodos

3.2.1 Análise histopatológica

Foi realizada a revisão das lâminas originais de biópsia de linfonodo, coradas pela hematoxilina-eosina (HE), que permitiram o diagnóstico de LHCEN. Do espécime de biópsia, que se encontrava incluído em blocos de parafina, foram confeccionadas novas lâminas com corte histológico na espessura de 5µm, para avaliação imunofenotípica.

Foi adotada a classificação de Linfoma da Organização Mundial de Saúde (OMS), de doenças neoplásicas dos tecidos linfóide e hematopoético (CHAN, 2001).

Foram consideradas as seguintes características morfológicas para a revisão histológica do LHCEN, objeto do estudo. Por ser um tipo histológico bem

definido, observou-se um padrão de crescimento nodular, bandas de colágeno e células lacunares. Essas extensas bandas de colágeno pobres em fibroblastos circundavam pelo menos um nódulo. Esse processo fibrosante está usualmente associado com uma espessa cápsula no linfonodo.

O LHCEN contém um número variável de células H/RS, pequenos linfócitos e outras células inflamatórias não neoplásicas. Essas células H/RS tendem a ter núcleos mais lobulados com menores lóbulos, e nucléolos menos proeminentes do que em outros tipos de LHC. Em tecidos fixados pela formalina o citoplasma dessas células H/RS, freqüentemente mostra retração da membrana citoplasmática, de modo que as células parecem estar situadas em lacunas, por essa razão, designadas células lacunares. As células lacunares formam agregados celulares, os quais estão ocasionalmente associados com áreas necróticas nos nódulos. Quando os agregados são muito proeminentes, o termo variante sincicial tem sido usado. Eosinófilos, e em menor extensão neutrófilos, são, freqüentemente, numerosos (STEIN *et al.*, 2001a).

Os pacientes com LHCEN foram subclassificados em tipo I (EN I) e tipo II (EN II), de acordo com os critérios histopatológicos, baseados na celularidade, havendo aparente correlação prognóstica, atribuídos pela Comissão Britânica de Investigação dos Linfomas (BNLI), coordenados por Bennett (1981).

Na subclassificação de EN I, 75% ou mais dos nódulos contém eventuais células H/RS em *background* rico em linfócitos, células mistas ou fibrohistiócitos. Na subclassificação EN II, pelo menos 25% dos nódulos apresentam abundantes células H/RS; o subtipo EN II corresponde à terminologia esclerose nodular com depleção linfocitária (MacLENNAN; BENNETT; TU, 1989; MacLENNAN *et al.*, 1992; STEIN *et al.*, 2001a).

Alavaikko *et al.* (1994) referem-se ao EN I como o tipo rico em linfócitos e pobre em células tumorais (H/RS), ao tipo EN II, como o tipo com número diminuído de linfócitos e número aumentado de células H/RS.

3.2.2 Estudo imuno-histoquímico

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

3.2.2.1 Anticorpos monoclonais

A pesquisa dos marcadores linfóides foi realizada utilizando-se o anticorpo monoclonal CD30 (Ber - H₂) antígeno Ki-1, receptor de interleucina-2 (IL 2) expresso nas células de H/RS e suas variantes. O anticorpo CD15 (Len - M₁) foi empregado por ser expresso nos granulócitos, nas células de H/RS e suas variantes.

Para investigação da célula dendrítica folicular (CDF) empregou-se o anticorpo policlonal Proteína S100 e o anticorpo monoclonal fascina (55-KD *actin-bundling*).

3.2.2.2 Técnica imuno-enzimática indireta

O estudo imuno-histoquímico foi realizado em espécimes de linfonodo do pré-tratamento fixado em formalina 10%. Os blocos de parafina foram resfriados em congelador e cortados em micrótomo (American Optical Corporation), sendo obtidos cortes histológicos de 5 µm de espessura, utilizando-se navalhas descartáveis (ROWLANDS; HANSEL; CROCKER, 1990).

A secção de 5 µm (micrômetros) de espessura foi colocada em lâminas de ponta fosca previamente tratadas com cola cascorex (1:20 – 50ml cola com 100ml de água destilada) para prevenir descolamento de material durante o processo de recuperação antigênica. As lâminas permaneceram na estufa a 64°C por um período mínimo de 12 horas, para melhor adesão dos cortes.

Adotando-se a técnica imuno-enzimática indireta PAP – Strept ABC (HSU; RAINE; FANGER, 1981), foram realizadas as etapas seguintes (Anexo B):

1. Desparafinização:
 - Xilol à temperatura ambiente por 15 min - 3 banhos de 5 min.
 - Álcool etílico 100% - 3 banhos de 30 seg.
2. Lavagem das lâminas em água destilada (hidratação).
3. Colocação das lâminas em um recipiente plástico com tampão citrato 10mM pH 6,0 (2,1 g de ácido cítrico e 1000 ml de água destilada, ajustando o pH com cerca de 13 ml de Na OH 2N).
4. Colocação dos recipientes no forno de microondas (MN7809BKDG, Panasonic) na potência máxima, até completar 7,5 minutos de ebulição. O forno microondas foi empregado como técnica de recuperação antigênica (SHI; KEY; KALRA, 1991; CATTORETI *et al.*, 1993).
5. Retirada das lâminas do microondas e colocada em repouso nos recipientes com tampão citrato à temperatura ambiente durante 20 minutos.
6. Lavagem em TBS (solução salina tamponada 0,05M pH 7,6) durante 5 minutos.
7. Bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio H₂O₂ a 3% em metanol (PA – Synth) por 10 minutos.
8. Lavagem com TBS 0,05 M pH 7,6 por 5 minutos.
9. Transferência das lâminas em estudo para a câmara úmida e incubação em soro normal de coelho (X902 DAKO) na diluição 1:5 em BSA (soro albumina bovina) 5% por 20 minutos em temperatura ambiente. Foram utilizados 100 µl da diluição para cada lâmina.
10. Aspiração do soro normal de coelho.
11. Incubação em câmara úmida com os soros primários diluídos em BSA (overnight 8°C). Foram utilizados 100 µl da diluição para cada lâmina, de cada um dos seguintes anticorpos:
 - CD15 (catálogo n.º M 733, DAKO Corp, Carpinteria, Califórnia, EUA) na diluição 1:50.

- CD30 (catálogo n.º M151, DAKO Corp, Carpinteria, Califórnia, EUA) na diluição 1:40.
 - pS100 (catálogo n.º Z O311 DAKO S/A, Glostrup, Dinamarca) na diluição 1:100.
 - Fascina (catálogo n.º M3567, DAKO Corp, Carpinteria, Califórnia, EUA) na diluição 1:50.
12. Lavagem das lâminas em TBS duas vezes durante 5 minutos.
 13. Incubação em câmara úmida, com anticorpo secundário (soro de coelho anti-camundongo DAKO) diluído em 1:200 em BSA durante 30 minutos em temperatura ambiente.
 14. Lavagem com TBS durante 05 minutos por 2 vezes.
 15. Incubação em câmara úmida com Strept ABC – HRP durante 30 minutos. ABC (catálogo n.º K0377, DAKO S/A Glostrup Dinamarca).
 16. Lavagem com TBS durante 5 minutos.
 17. Para visualização da reação, as lâminas foram tratadas com solução de 3,3 diaminobenzidina DAB – 01 tablete -, 1 mg/ μ l (Catálogo n.º D5637, Sigma Chemical Company, St Louis, Missouri, EUA), permanecendo por 7 min. Foi adicionada a solução de H₂O₂ (Catálogo N.º H1009, Sigma Chemical Company, St Louis, Missouri, EUA) – 10 μ l + 10 ml TBS no momento do uso. A solução foi preparada segundo orientação do fabricante.
 18. Lavagem em água corrente.
 19. Contra-coloração com hematoxilina de Harris por 30 seg. em temperatura ambiente.
 20. Lavagem em água corrente.
 21. Desidratação:
 - Álcool etílico 100% - 3 banhos.
 22. Diafanização:
 - Xilol a temperatura ambiente - 3 banhos.

23. Montagem das lâminas em bálsamo do Canadá.

24. Leitura das lâminas em microscópio óptico.

3.2.3 Análise e interpretação dos resultados

As lâminas foram examinadas ao microscópio óptico. Como os antígenos linfóides pesquisados estão presentes na membrana plasmática, a imuno-coloração considerada como específica para estes marcadores deve apresentar uma nítida reação positiva na superfície celular. Os marcadores (CD30 e CD15) da célula H/RS e variantes, além de reação na membrana celular, apresentam positividade citoplasmática em padrão nodular, paranuclear, conhecida como padrão "Golgi".

A leitura das lâminas foi realizada pela autora e revisadas por 03 (três) experientes hematopatologistas: Josete Brière (Hospital Saint Louis – Paris); Francisco Dário Rocha Filho (DPML – UFC) e Francisco Valdeci de Almeida Ferreira (DPML - UFC e ICC).

Para análise da célula dendrítica folicular (CDF) foram definidos 3 (três) padrões de acordo com a expressão do anticorpo primário (ALAVAIKKO *et al.*, 1991; DELSOL *et al.*, 1993; ALAVAIKKO *et al.*, 1994; BAUR *et al.*, 1998) conforme os seguintes critérios:

- CDF 1: Densa rede de CDF, com numerosos focos em áreas neoplásicas. A malha da rede dendrítica é ampla, imprecisa, arranjada irregularmente e ocupada por células lacunares, células Hodgkin, histiócitos. Neste padrão há preservação de mais de 50% da malha de CDF.
- CDF 2: São identificados focos de CDF de diferentes tamanhos. A rede de CDF é identificada no substrato celular distinto do nódulo neoplásico, que contém célula H/RS, sua variante lacunar, linfócitos, histiócitos. Este padrão assemelha-se a uma rede celular, sendo rompida e espalhando-se, ocorrendo destruição da estrutura do nódulo folicular.

- CDF 3: Raros ramos de CDF no *background* do tecido neoplásico ou ausência total da CDF.

Para identificação da positividade foi considerada a marcação em cor marrom para a imuno-histoquímica. 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 positividade da CDF, interpretada pela expressão do anticorpo policlonal pS100, foi qualitativa.

A análise através da fascina seguiu os critérios CDF de Baur *et al.* (1998), sendo consideradas as lâminas com evidência de fixação satisfatória desse marcador, através da coloração adequada da rede de CDF e células tumorais.

3.3 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (COMPEPE) – sob Protocolo n.º 132/03, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, de acordo com a resolução n.º 196 de 10 de outubro de 1996 e resolução n.º 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, respectivamente em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997 (Anexo C).

3.3 Análise estatística

A análise estatística, realizada no Laboratório de Estatística do Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal do Ceará, utilizou a avaliação descritiva dos dados, o teste Qui-Quadrado e o teste exato de

Fisher (SOARES, 2002) nas tabelas de contigência 2x2, para avaliar a significância de associações entre as variáveis estudadas. O nível de significância máximo foi de 5% ("p"). O teste de comparação das medianas foi realizado pelo teste de Mann-Whitney e das médias pelo teste da Razão da Verossimilhança (FONSECA, 1996).

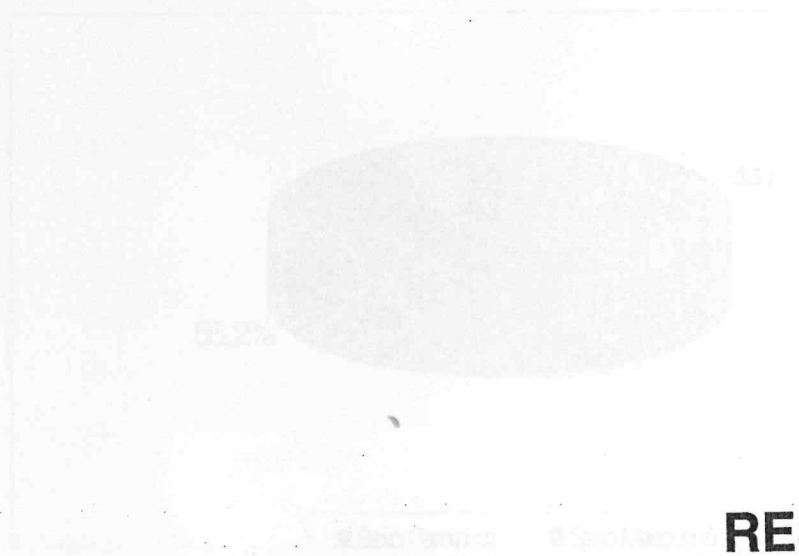
Material e Método

Seleção dos casos de LHC

Inicialmente foi elaborado um formulário de LHC com base nos critérios de LDCEN colhidos nos arquivos do Serviço de Hematologia do HUWC, do HMOCE e do ICC e arquivo da clínica de LHC do Hospital de Câncer de Fortaleza. Com base nos critérios descritos, foram selecionados 24 casos.

Os pacientes foram diagnosticados, tratados e acompanhados em Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) de Fortaleza, Ceará, no Centro de Hematologia e Hemoderivados do Hospital de Câncer de Fortaleza (HMOCE) e no Instituto do Câncer do Ceará (ICC).

Dentre os pacientes avaliados, 21 (55,2%) foram do sexo masculino e 3 (7,5%) do sexo feminino (Gráfico 1), com relação masculino/feminina 2,73:1.



Fonte: HUWC-Serviço de Hematologia-UFC/ICC

RESULTADOS

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com LHC por sexo.

Fortaleza - CE, 1999-2002.

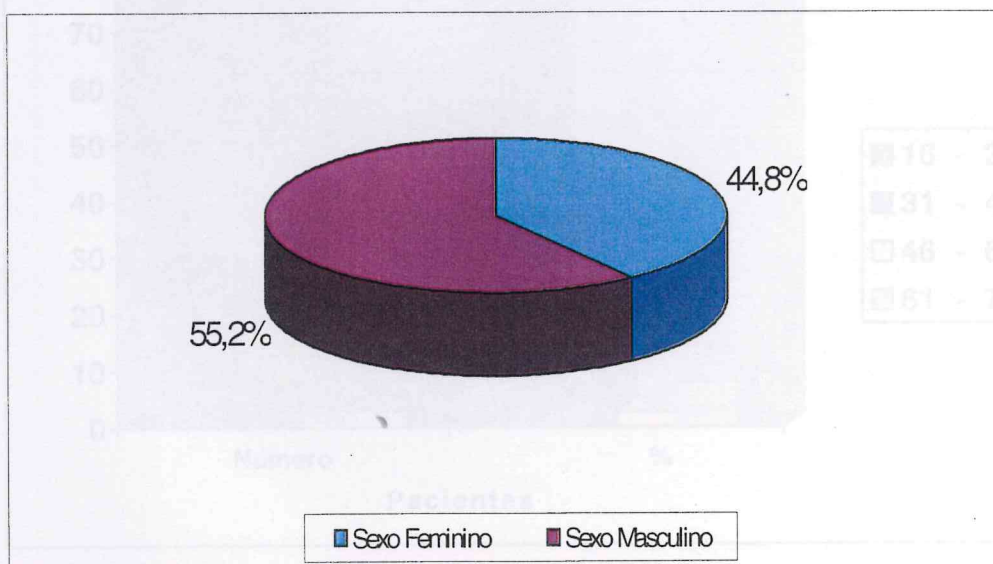
4 RESULTADOS

Foi realizada análise do espécime das biópsias, por ocasião do diagnóstico de 38 pacientes com LHCEN, com primeira consulta no período compreendido entre 1996 e 2002.

Inicialmente foi elaborada uma relação de 159 pacientes com diagnóstico de LHCEN colhidos nos arquivos do Serviço de Hematologia do HUWC/UFC, do HEMOCE e do ICC e arquivo da clínica particular dos Doutores MSP e JMCM. Conforme os critérios descritos, foram selecionados 38 casos.

Os pacientes foram diagnosticados, tratados e acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará, no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) e no Instituto do Câncer do Ceará (ICC).

Dentre os pacientes avaliados, 21 (55,2%) eram do sexo masculino e 17 (44,8%) do sexo feminino (Gráfico 1), com relação masculino:feminino 1,23:1.



Fonte: HUWC-Serviço de Hematologia-UFC / ICC

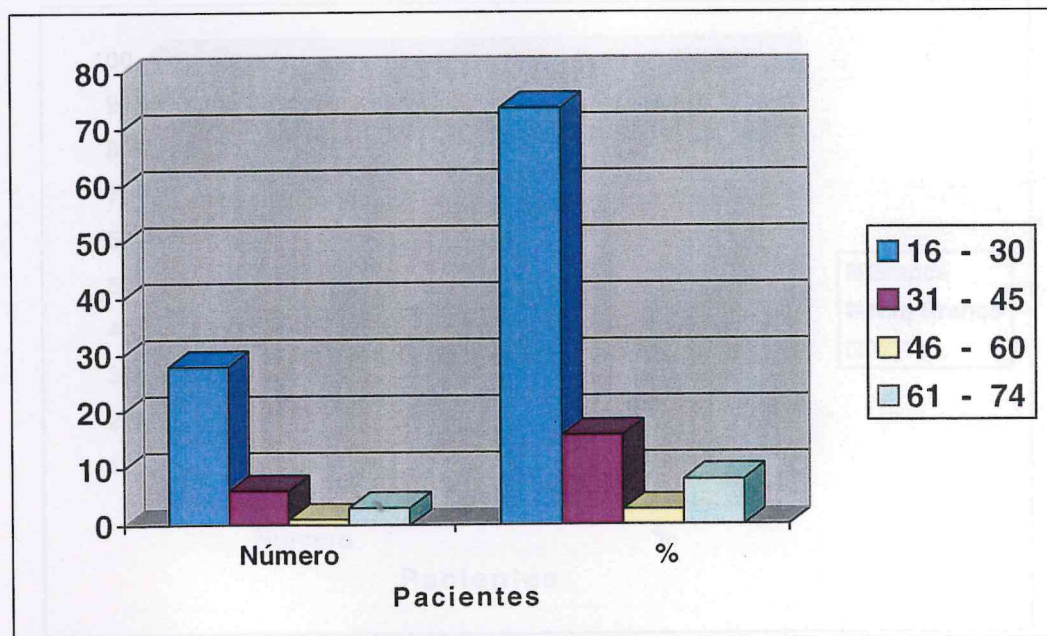
Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo o sexo. Fortaleza - CE, 1996-2002.

A faixa etária variou de 16 a 74 anos, com média de 29,3 anos (Tabela 1 e Gráfico 2).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a faixa etária. Fortaleza-CE, 1996–2002.

Faixa Etária (anos)	Pacientes	
	Número	%
16 - 30	28	73,7
31 - 45	06	15,8
46 - 60	01	2,6
61 - 74	03	7,9
TOTAL	38	100,0

Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.



Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.

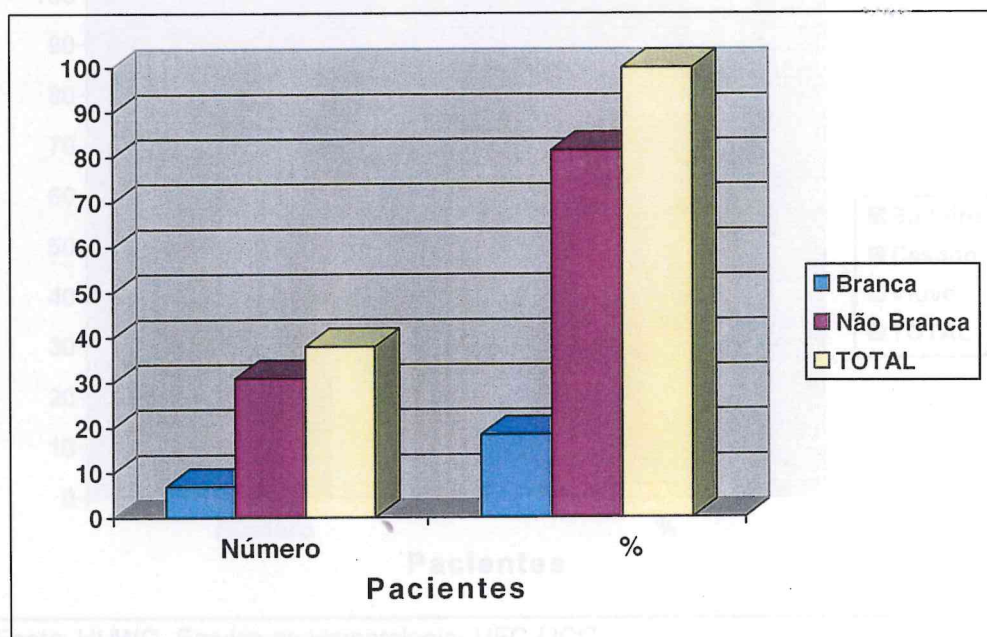
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a faixa etária. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Segundo os dados obtidos nos prontuários, quanto à cor, foram observadas cor branca em 7 (18,4%) e não branca em 31 (81,6%) (Tabela 2 e Gráfico 3).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme a cor. Fortaleza-CE, 1996–2002.

Cor	Pacientes	
	Número	%
Branca	7	18,4
Não Branca	31	81,6
TOTAL	38	100,0

Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.



Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com LHCEN

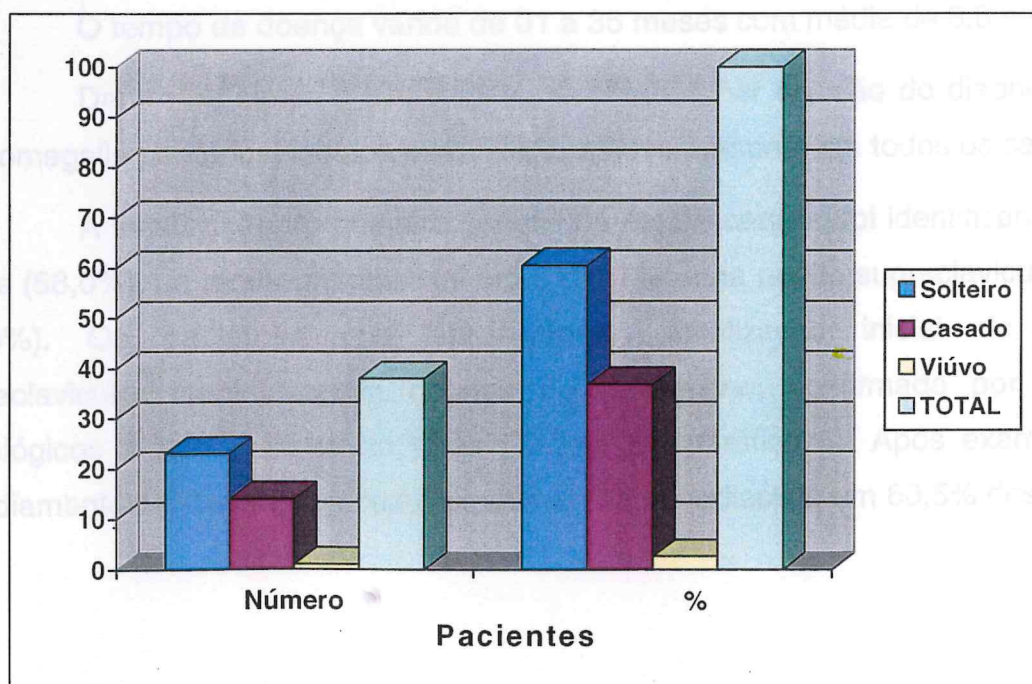
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme a cor. Fortaleza-CE, 1996–2002.

Quanto ao estado civil, os pacientes foram distribuídos em: solteiro - 23 (60,5%), casado - 14 (36,9%) e viúvo - 1 (2,6%) (Tabela 3 e Gráfico 4).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com o estado civil. Fortaleza-CE, 1996–2002.

Estado Civil	Pacientes	
	Número	%
Solteiro	23	60,5
Casado	14	36,9
Viúvo	01	2,6
TOTAL	38	100,0

Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.



Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com o estado civil. Fortaleza – CE, 1996–2002.

Dos pacientes analisados no presente estudo, 20 (52,6%) procediam de Fortaleza, 18 (47,4%) de 15 cidades diferentes do Interior do Estado do Ceará (Tabela 4 e Figura 2).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com LHCEN de acordo com a procedência. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Procedência	Pacientes	
	Número	%
Fortaleza	20	52,6
Interior do Estado	18	47,4
TOTAL	38	100,0

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia- UFC / ICC.

O tempo de doença variou de 01 a 36 meses com média de 8,8 meses.

Dentre os sinais e sintomas apresentados por ocasião do diagnóstico, a adenomegalia periférica, isolada ou múltipla, esteve presente em todos os casos.

A localização do primeiro gânglio na região cervical foi identificada em 22 casos (58,0%), na região mediastinal em 9 (23,7%) e na região supraclavicular em 7 (18,3%). Os pacientes que apresentaram localização inicial de gânglio supraclavicular manifestaram doença no mediastino, confirmado por exames radiológicos e tomográficos do tórax (Tabela 5 e Gráfico 5). Após exames para estadiamento foi identificado comprometimento no mediastino em 60,5% dos casos.

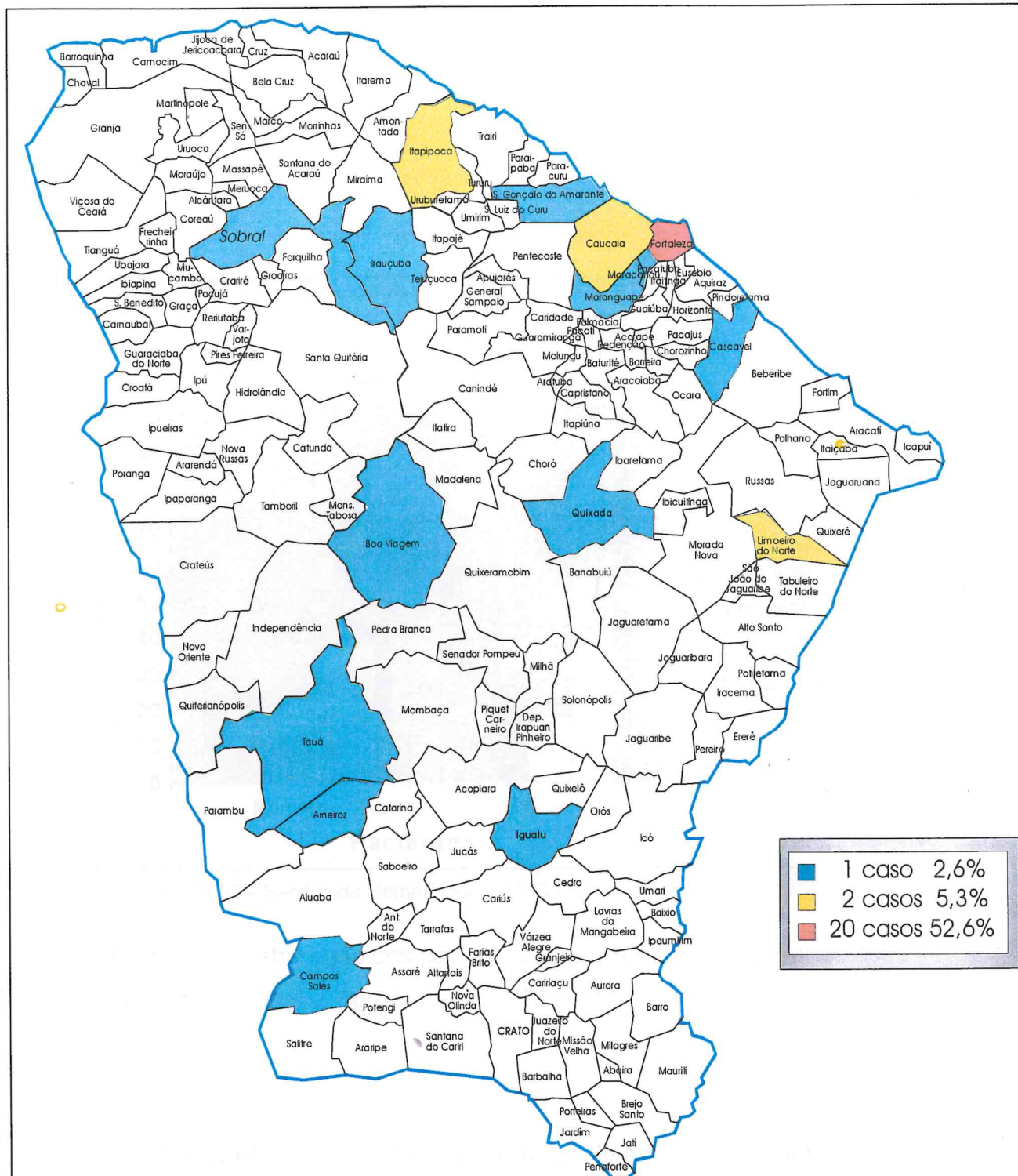
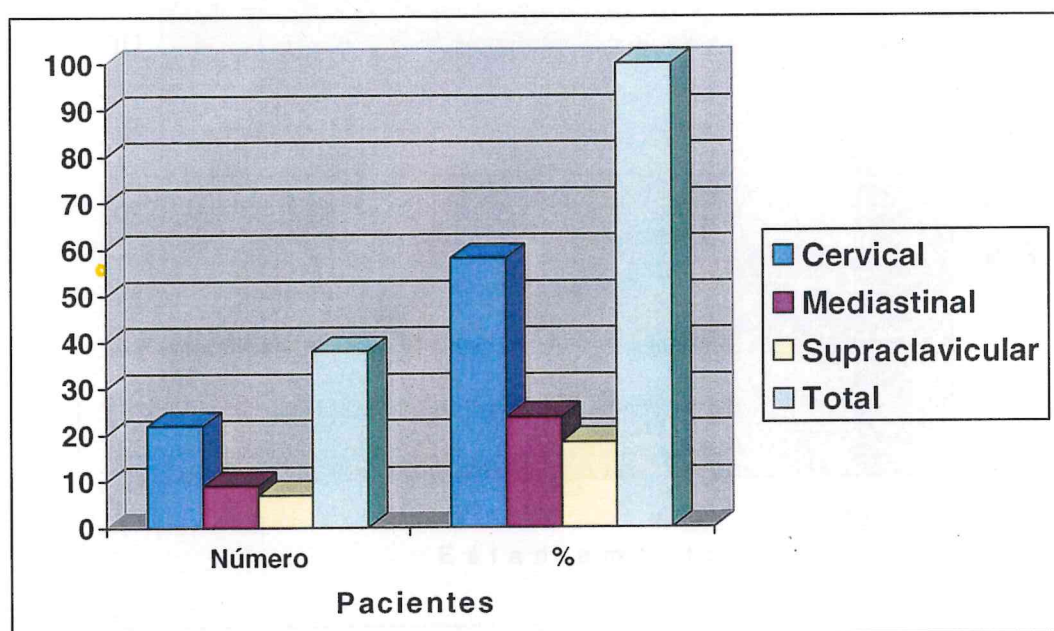


Figura 2 - Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme procedência. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo localização do primeiro gânglio. Fortaleza-CE, 1996 – 2002.

Localização do 1º gânglio	Pacientes	
	Número	%
Cervical	22	58,00
Mediastinal	9	23,70
Supraclavicular	7	18,30
TOTAL	38	100,00

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.



Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.

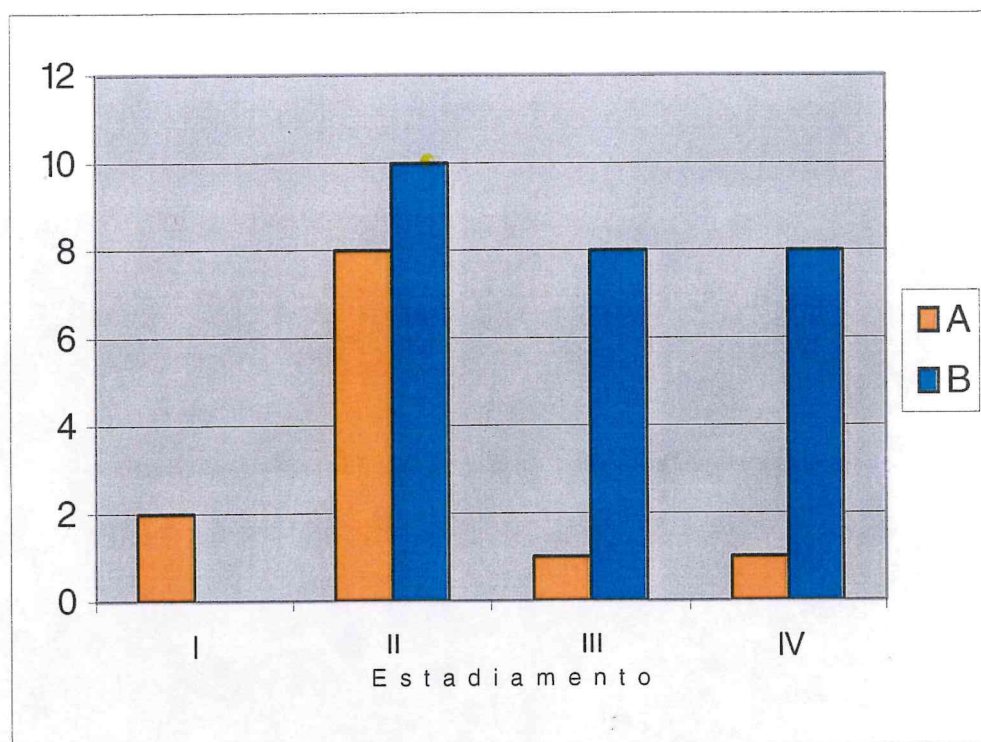
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo localização do primeiro gânglio. Fortaleza-CE, 1996-2002.

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 8 casos IIA e 10 casos IIB;
- Estádio III - 9 (23,7%), com 1 caso IIIA e 8 casos IIIB;
- Estádio IV - 9 (23,7%), com 1 caso IVA e 8 casos IVB (Gráfico 6).

Foram encontrados, portanto, 20 (52,6%) pacientes com doença localizada (I e II) e 18 (43,7%) pacientes com doença avançada (III e IV).

Dos 38 casos, 26 (68,4%) apresentaram sintomas sistêmicos (febre, perda ponderal, suor noturno) que os caracterizaram como B e 12 (31,6%) sem sintomas, como A (Gráfico 6).



Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia- UFC / ICC.

Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes com LHCEN, segundo estadiamento clínico e sintomas gerais. Fortaleza-CE, 1996–2002.

O hemograma realizado por ocasião do diagnóstico mostrou hemácias variando de $2,26$ a $5,50 \times 10^{12}/L$, com média de $4,31 \times 10^{12}/L$; hemoglobina variando de $59g/L$ a $166g/L$, com média de $114g/L$; hematócrito variando de $21,2\%$ a $48,0\%$, com média de $35,6\%$. A velocidade de hemossedimentação (VHS) revelou 14 (36,8%) casos < 40 mm/hora e 24 (63,1%) > 40 mm/hora.

A leucometria variou de $2,1 \times 10^9/L$ a $22,52 \times 10^9/L$ com média de $9,97 \times 10^9/L$.

A dosagem da desidrogenase láctica (LDH) variou de 118 a 745 μ/L com média de 361,6 μ/L , sendo 8 (21,1%) casos com valores entre 100 a 190 μ/L e 30 (78,9%) com níveis acima de 190 μ/L .

Vários esfregaços corados pelo HE chamaram a atenção pela grande quantidade de eosinófilos no *background* do tecido neoplásico (Figuras 3 e 4).

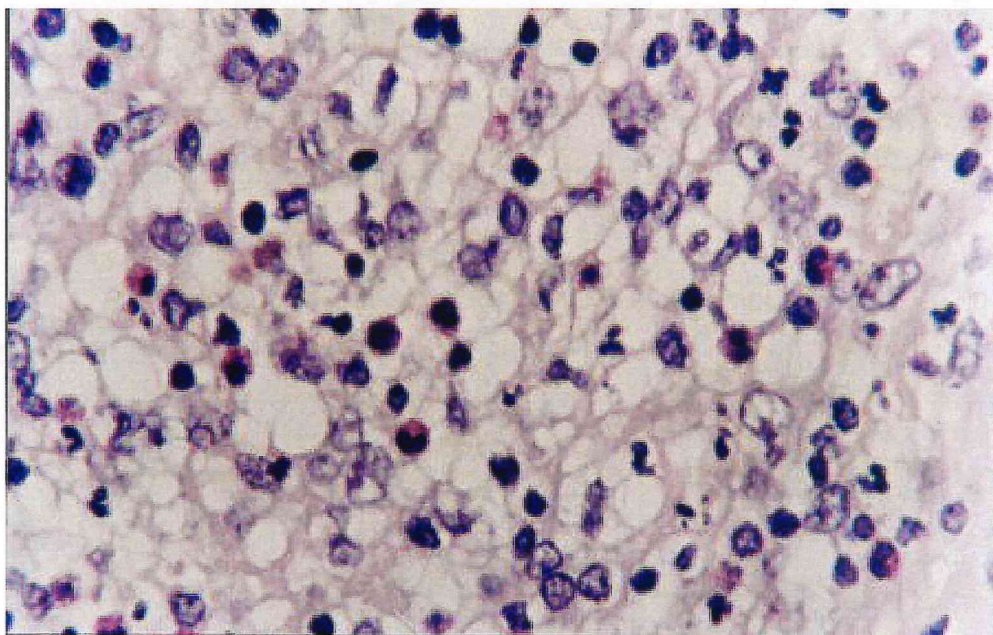


Figura 3 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo riqueza de eosinófilos. Coloração por HE. Aumento de 200X.

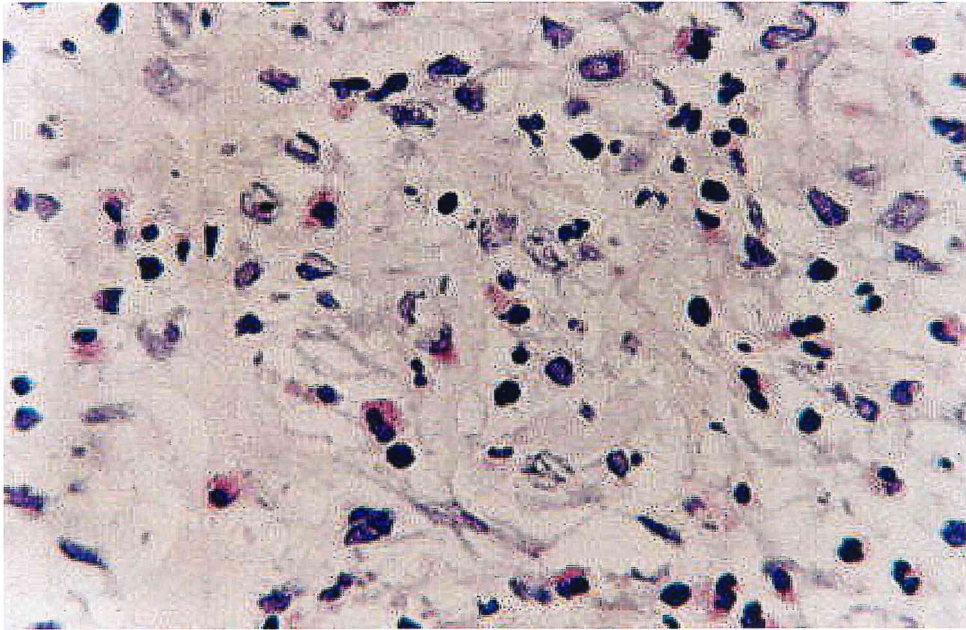
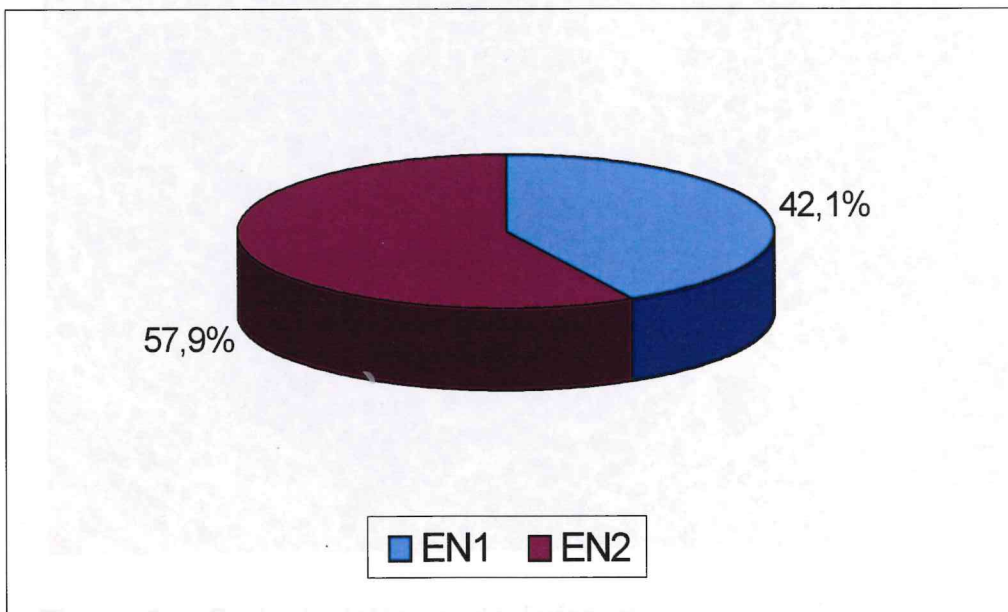


Figura 4 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo eosinófilos. Coloração por HE. Aumento de 200X.

A classificação em subtipos da EN evidenciou: ENI 16 (42,1%) casos e subtipo ENII 22 (57,9%) (Figura 5, 6, Gráfico 7).



Fonte: HUWC- Serviço de Hematologia-UFC / ICC.

Legenda: EN I: Esclerose nodular I

EN II: Esclerose nodular II

Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo o subtipo.

Fortaleza-CE, 1996–2002.

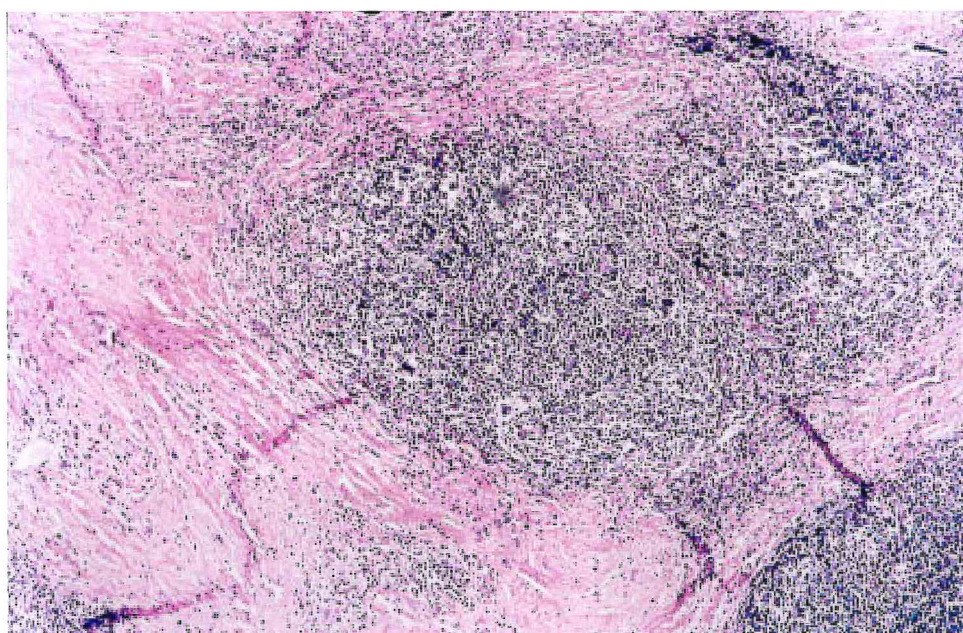


Figura 5 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENI. Coloração HE. Aumento de 40X.

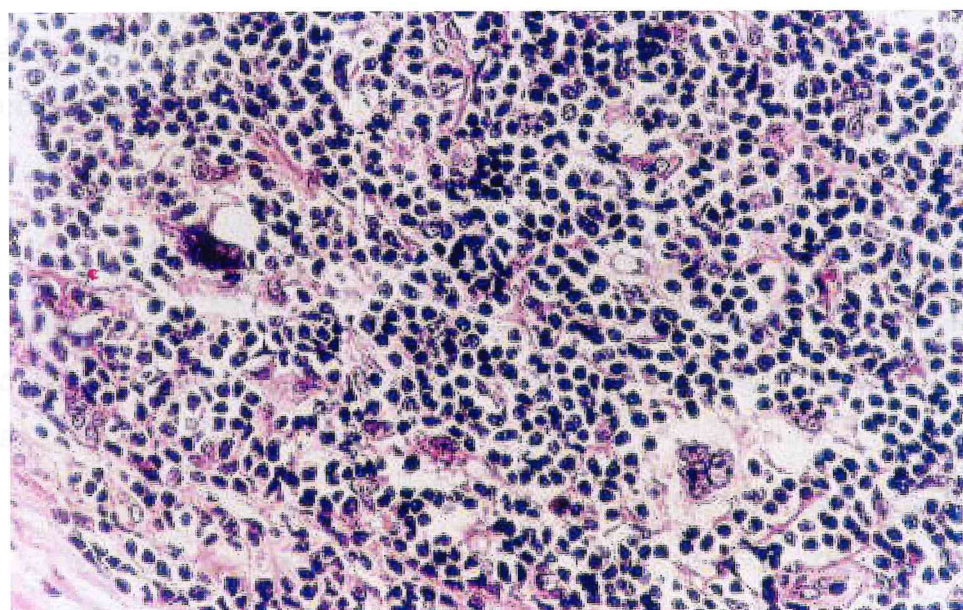
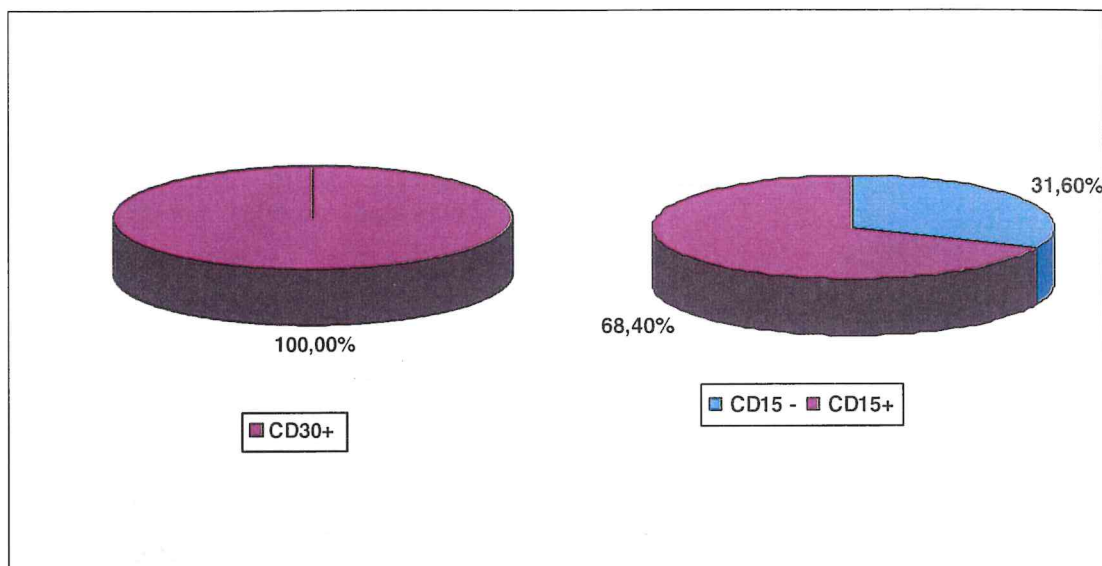


Figura 6 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo o subtipo ENII. Coloração HE. Aumento de 100X.

Os exames imuno-histoquímicos para LH clássico foram realizados com o CD15 e CD30. Em todos os casos, as células expressaram 100% de positividade para CD30, marcador linfóide em padrão de membrana e Golgi. O CD15, marcador de granulócitos foi negativo em 12 casos (31,6%) e positivo em 26 casos (68,4%) (Gráfico 8).



Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC.

Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo IHQ com os marcadores CD30 e CD15. Fortaleza-CE, 1996–2002.

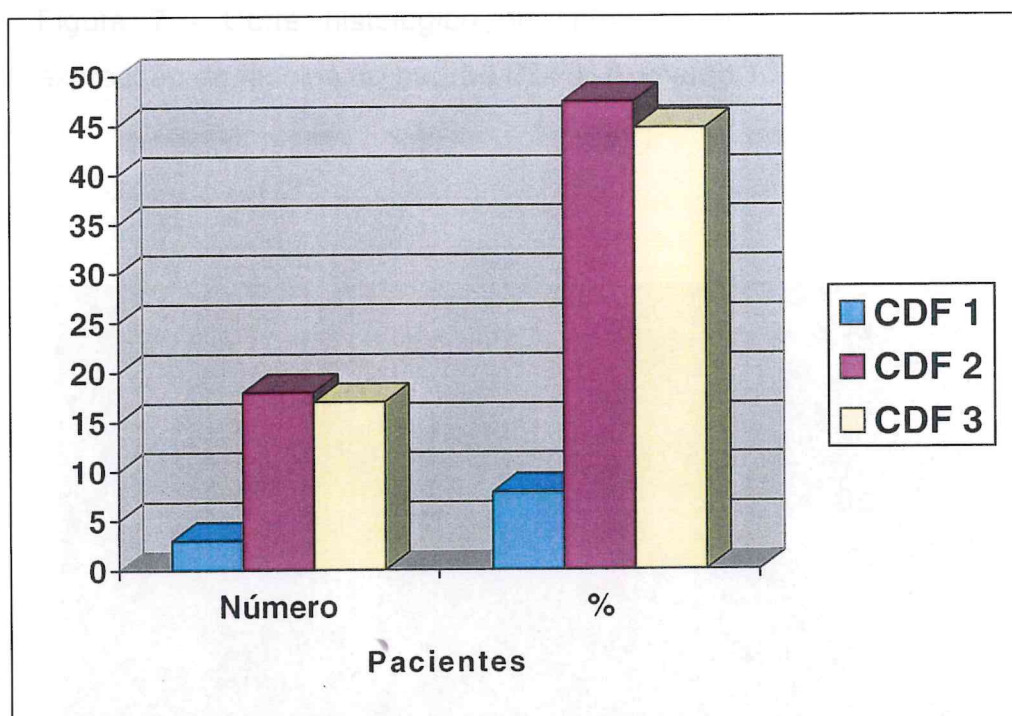
A fascina foi o anticorpo considerado como padrão ouro para a célula dendrítica folicular. Evidenciada sua positividade pela imuno-coloração marrom e seguindo os critérios de Baur *et al.* (1998) as CDF (Tabela 6 e Gráfico 9) foram classificadas em:

- CDF1 - 3 casos (7,9%), evidenciando numerosos focos de células dendríticas com preservação de mais de 50% do nódulo folicular (Figura 7 e 8);
- CDF2 - 18 casos (47,4%), ocorrendo presença da rede de CDF com destruição de mais de 50% do nódulo folicular (Figura 9 e 10);
- CDF3 - 17 casos (44,7%), mostrando raros ramos ou ausência total da CDF (Figura 11 e 12).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	Pacientes	
	Número	%
CDF 1	3	7,9
CDF 2	18	47,4
CDF 3	17	44,7
Total	38	100,0

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC.



Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC.
 Legenda: CDF-Célula dendrítica folicular

Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes com LHCEN conforme padrão CDF. Fortaleza-CE. 1996 - 2002.

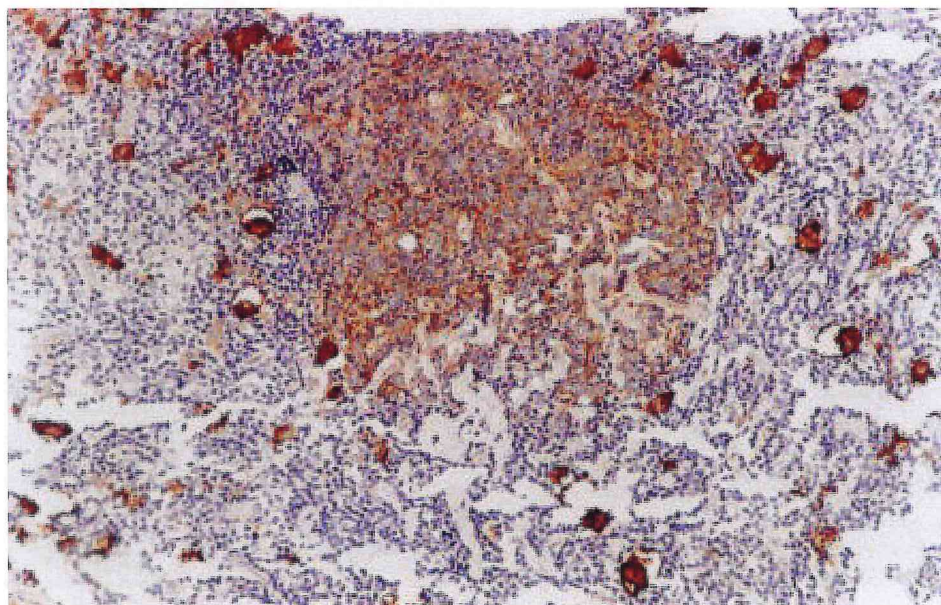


Figura 9 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN

Figura 7 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF1. Aumento 100X.

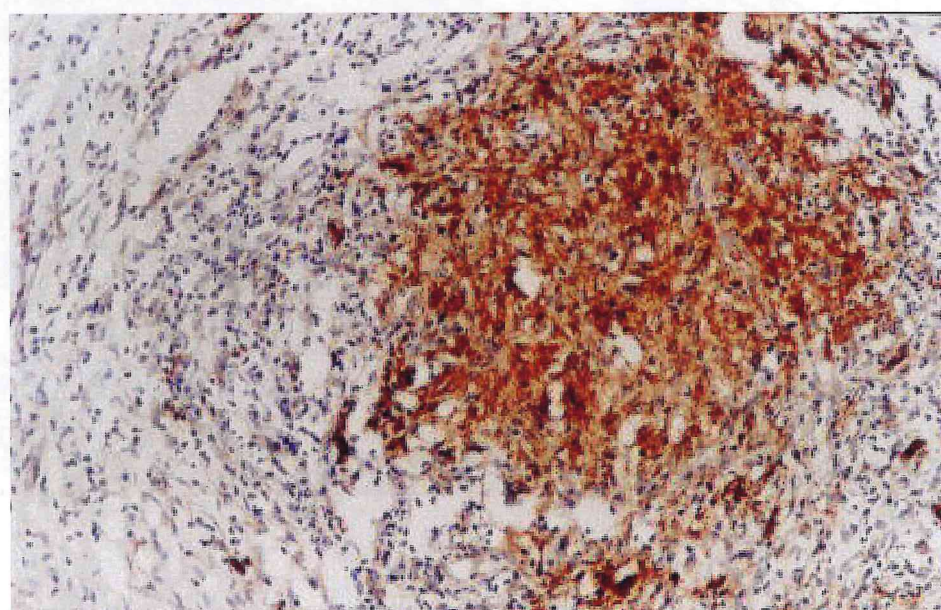


Figura 8 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo

expressão de fascina no padrão CDF1. Aumento 100X.

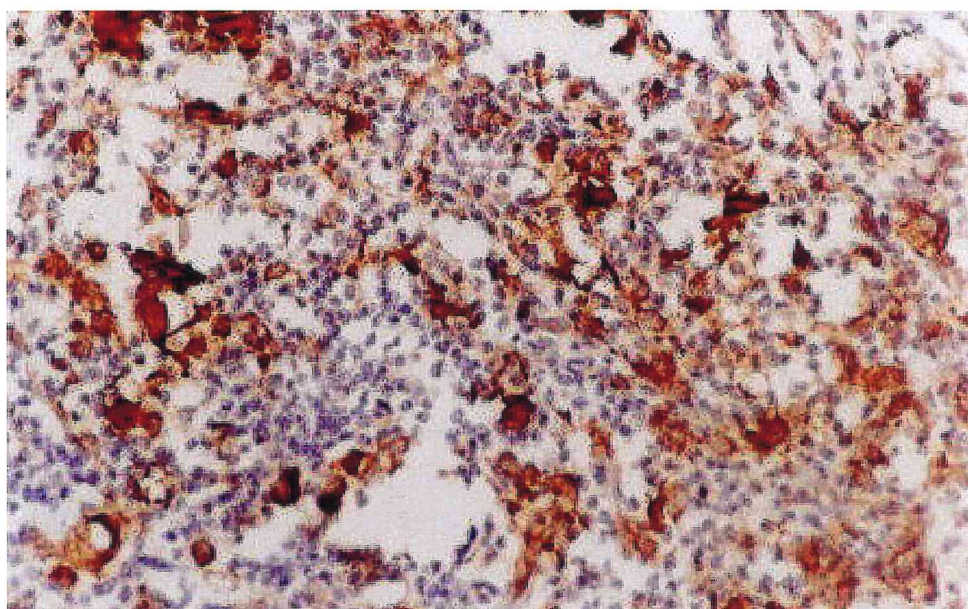


Figura 9 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF2. Aumento 200X.

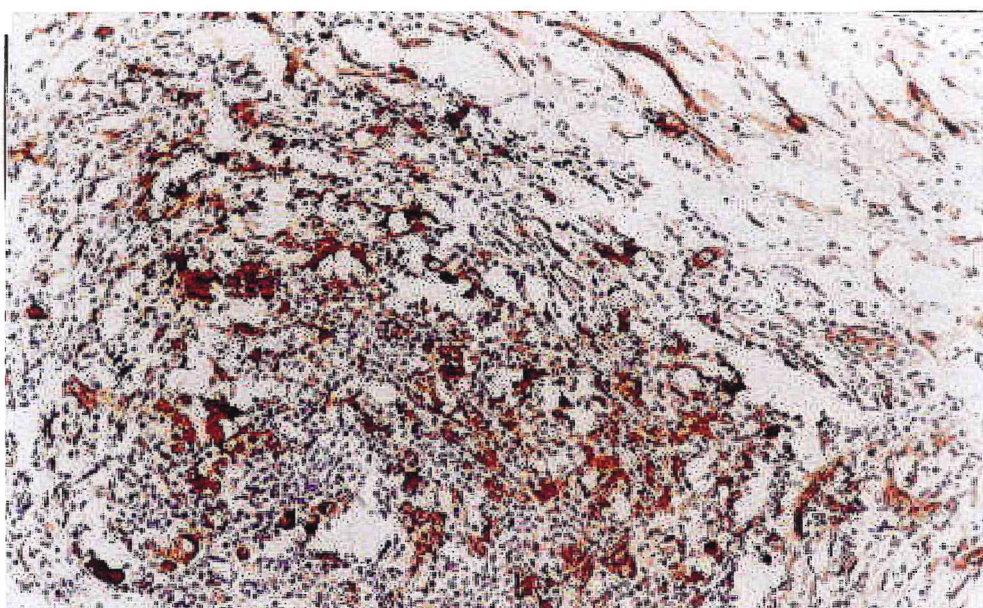


Figura 10 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF2. Aumento 100X.

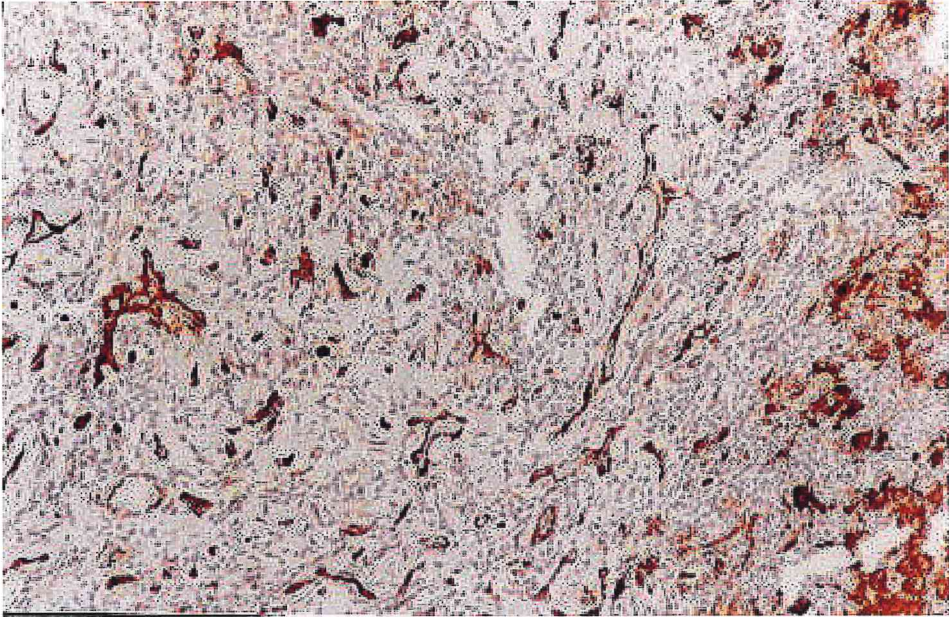


Figura 11 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF3. Aumento 100X.

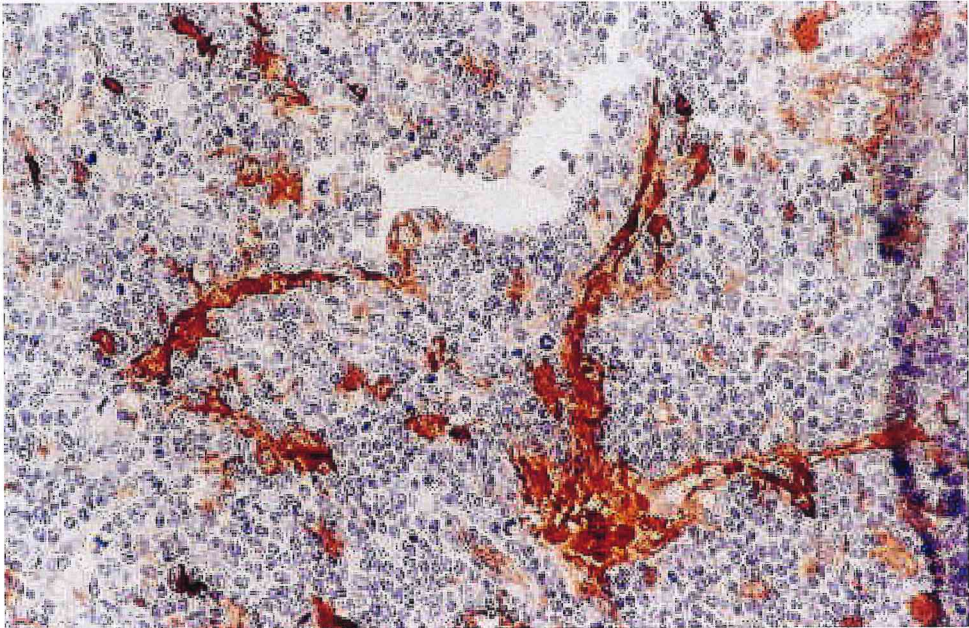


Figura 12 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina no padrão CDF3. Aumento 200X.

A imuno-coloração da rede CDF obtida com os 2 anticorpos, pS100 e fascina, mostrou divergência de intensidade.

As células mononucleares e células endoteliais evidenciaram uma excelente marcação pela fascina (Figuras 13 e 14). As células H/RS e suas variantes mostraram positividade para fascina em todos os espécimes examinados, exceto em 1 caso. Nesse, a rede de CDF apresentava padrão positivo, entretanto, as células H/RS eram negativas.

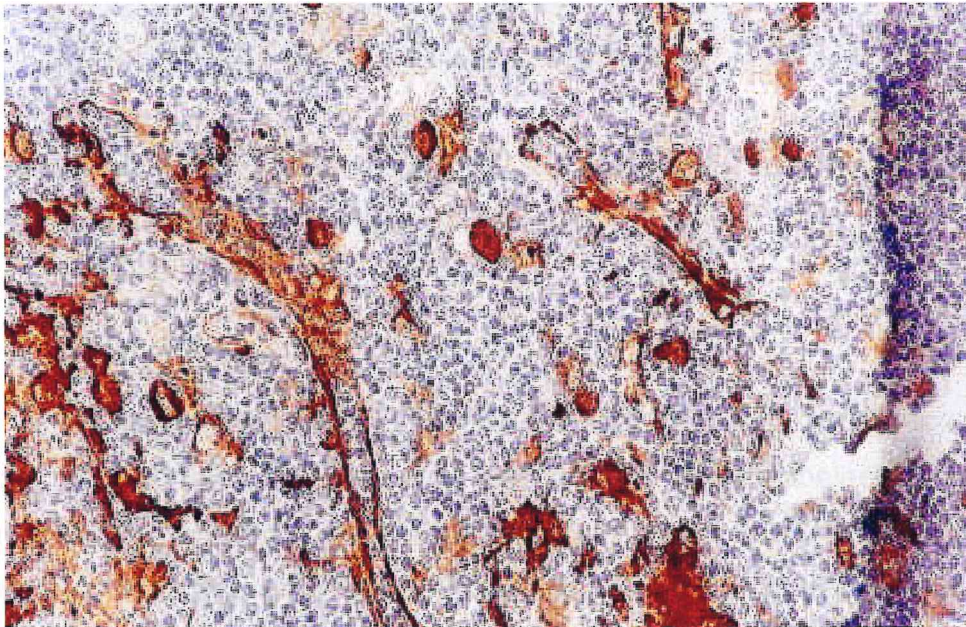


Figura 13 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina em células endoteliais. Aumento 200X.

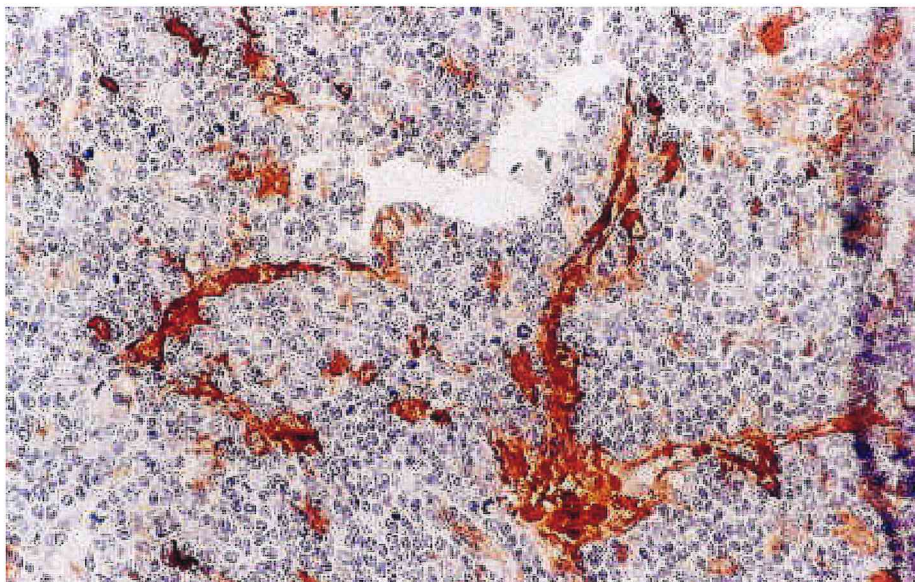


Figura 14 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão de fascina em células endoteliais. Aumento 200X.

A marcação pela pS100 foi realizada em 20 casos e não resultou boa visualização da rede de CDF, dentro dos critérios pré-estabelecidos para sua classificação. Havia marcação irregular das lâminas, e sem correspondência quando comparada com a fascina. A pS100 foi útil para a avaliação qualitativa (Figura 15).

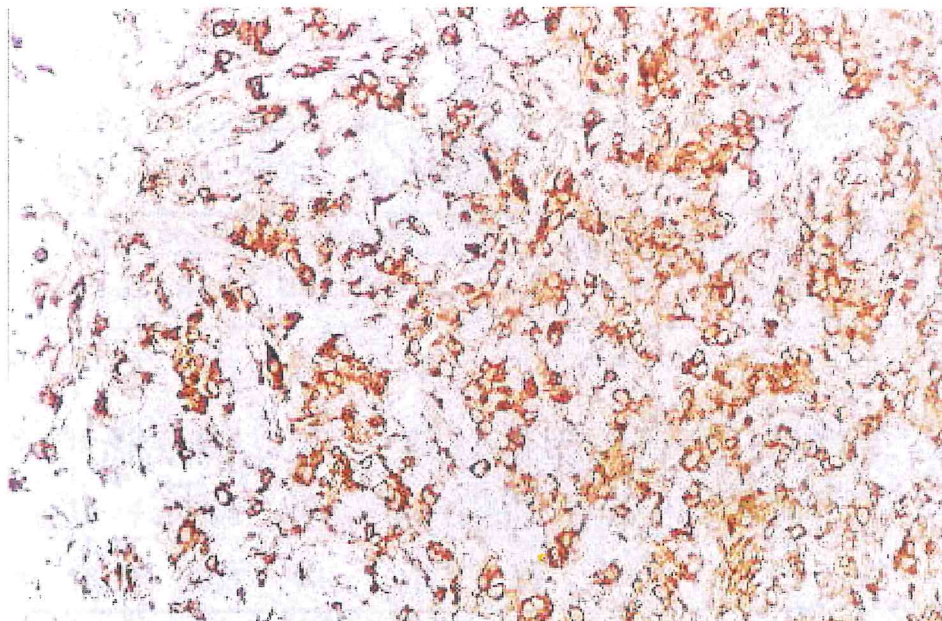


Figura 15 - Corte histológico de linfonodo com LHCEN exibindo expressão da pS100 no padrão CDF3. Aumento 200X.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento quimioterápico, obedecendo a vários protocolos, MOPP, MOPP-ABV, C-MOPP-ABV, ABVD, EBVM, CEM, CMVA. Vinte e quatro (63,1%) pacientes associaram tratamento quimioterápico e radioterápico. Nenhum caso foi tratado apenas com radioterapia.

O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 02 a 93 meses com média de 32,9 meses.

A avaliação da resposta, ao término do tratamento mostrou 28 pacientes (73,5%) em remissão completa, 4 (21%) em remissão incompleta e 6 (15,5%) não apresentaram resposta ao tratamento. Os casos em remissão completa encontram-se, atualmente, em acompanhamento ambulatorial. Dos 4 casos em remissão incompleta, 3 reiniciaram tratamento e 1 foi a óbito. Dos 3 casos que reiniciaram terapêutica, 2 foram perdidos no rastreo e o outro encontra-se em tratamento. Dos 6 casos sem resposta ao tratamento inicial, 4 deles encontram-se em novo esquema terapêutico e 2 foram a óbito.

Nesta série de pacientes 3 (7,9%) evoluíram para óbito.

A Tabela 7 sintetiza variáveis de dados clínicos, estadiamento e subtipo de esclerose nodular, com o padrão CDF encontrado.

Tabela 7 - Distribuição de pacientes de acordo com dados clínicos, tipo esclerose nodular, e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	N°	Idade (anos)		Sexo		Estádio				Histologia	
		Variação	Média	Masc.	Fem.	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.

Legenda:

CDF - Célula dendrítica folicular.

EN - Esclerose nodular.

A associação do padrão CDF com algumas variáveis mostrou que em relação ao sexo, não houve significância estatística ($p = 0,442$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição do sexo com padrão CDF relacionados à pacientes com LHCEN. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Sexo	Padrão CDF							
	CDF 1		CDF 2		CDF 3		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Feminino	1	5,9	10	58,8	6	35,3	17	100
Masculino	2	9,5	8	38,1	11	52,4	21	100

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC.

$p = 0,442$; Teste Qui - Quadrado

Quando analisada a procedência dos pacientes em função do padrão CDF (Tabela 9), não existe associação estatisticamente significativa ($p = 0,773$).

Tabela 9 - Distribuição da procedência com LHCEN relacionado ao padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996–2002.

Procedência	Padrão CDF							
	CDF 1		CDF 2		CDF 3		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Capital (Fortaleza)	2	10	10	50,0	8	40,0	20	100
Interior	1	5,6	8	44,4	9	50,0	18	100

Fonte: HUWC - Serviço de Hematologia - UFC / ICC.
 $p = 0,773$; Teste Qui - Quadrado

Para uma melhor avaliação da célula dendrítica folicular no Linfoma de Hodgkin, foram correlacionados os resultados do padrão da CDF com o tempo de doença dos pacientes conforme descrito na Tabela 10. A análise estatística não mostrou associação entre essas variáveis ($p = 0,67$) Teste de Mann-Whitney.

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de doença e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	Tempo de Doença					
	Número	Média meses	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
CDF 1	3	11,33	11,02	4	24	6
CDF 2	18	9,06	9,32	2	36	6
CDF 3	17	8,24	8,57	1	36	6
Total	38	8,87	8,88	1	36	6

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
 $p = 0,67$; Teste de Mann-Whitney

Correlacionando o estadiamento clínico com o padrão CDF, usando o teste da razão de verossimilhança $p=0,494$, não existe associação entre o estadiamento e o CDF (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo estadiamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996 - 2002.

Padrão CDF	Estádio Clínico					
	Localizada (I e II)		Avançada (III e IV)		Total	
	N de pacientes	%	N de pacientes	%	N de pacientes	%
CDF 1	1	33,3	2	66,7	3	100,0
CDF 2	9	50,0	9	50,0	18	100,0
CDF 3	10	58,9	7	41,1	17	100,0
Total	20	52,2	18	44,8	38	100,0

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
 $p=0,494$; teste da razão de verossimilhança

Os valores encontrados no hemograma, LDH, VHS foram correlacionados com os resultados do padrão CDF. Através do teste Mann-Whitney verificou-se que não existe relação entre estas variáveis analisadas: hemácias ($p=0,088$), hemoglobina ($p=0,626$), hematócrito ($p=0,401$), leucócitos ($p=0,110$), bastonetes ($p=0,495$), segmentados ($p=0,233$), eosinófilos ($p=0,165$), basófilos ($p=1,000$), linfócitos ($p=0,159$), monócitos ($p=0,276$), LDH ($p=0,534$) e VHS ($p=0,968$) (Apêndice B).

Associando-se o subtipo do LHCEN com o padrão CDF, verificou-se que nos 16 (42,1%) pacientes com ENI, o padrão CDF1 foi observado em 3 (18,8%), o padrão CDF2 em 6 (37,5%) e o padrão CDF3 observado em 7 (43,8%). Nos pacientes com ENII, 12 (54,5%) possuíam padrão CDF2 e 10 (45,5%) possuíam padrão CDF3. Verificou-se que, estatisticamente, existe tendência a associação ($p=0,056$) entre a presença da célula dendrítica folicular e os subtipos do Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular (Tabela 12).

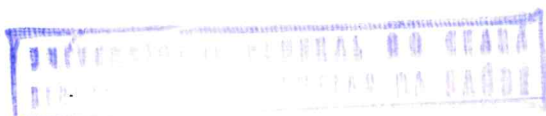


Tabela 12 - Distribuição do subtipo LHCEN com padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Subtipo LHCEN	Padrão CDF							
	CDF 1		CDF 2		CDF 3		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
EN I	3	18,8	6	37,5	7	43,8	16	100,0
EN II	0	0	12	54,5	10	45,5	22	100,0

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

Na correlação entre o tempo de acompanhamento dos pacientes com LHCEN e a classificação das CDF, foi observado uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,001$), através do teste Mann-Whitney (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo tempo de acompanhamento e padrão CDF. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	Tempo de acompanhamento					
	Número	Média meses	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
CDF1	3	52,33	34,93	12	73	72
CDF2	18	33,44	20,75	13	81	29,5
CDF3	17	31,82	26,66	2	93	22
Total	38	34,21	24,51	2	28,5	93

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
 $p < 0,001$; teste Mann-Whitney

Os resultados da imunofenotipagem da CDF dos pacientes com LHCEN foram correlacionados com a resposta ao tratamento. Dentre os 3 (7,9%) pacientes com CDF1, 2 (66,7%) entraram em remissão completa (RC) e 1 (33,3%) não respondeu ao tratamento. Dos 18 (47,4%) pacientes com CDF2, 13 (72,2%) apresentaram remissão completa, 4 (22,2%) remissão incompleta (RI), 1 (5,6%) não apresentou resposta ao tratamento. Dentre os 17 (44,7%) pacientes com CDF3, 13 (76,4%) mostraram remissão completa e 4 (23,6%) remissão incompleta (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo a resposta ao tratamento. Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	RESPOSTA AO TRATAMENTO							
	Remissão completa		Remissão incompleta		Não resposta		Total	
	N pacientes	%	N pacientes	%	N pacientes	%	N pacientes	%
CDF 1	2	66,7	0	00,0	1	33,3	3	7,9
CDF 2	13	72,2	4	22,2	1	5,6	18	47,4
CDF 3	13	76,4	4	23,6	0	00,0	17	44,7
Total	28	73,6	8	21,0	2	5,2	38	100,0

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
 Teste da razão da verossimilhança

Avaliando as recidivas, com o padrão CDF foi observado que os dois pacientes que recidivaram eram CDF2 (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo recidiva. Fortaleza-CE, 1996 - 2002.

Padrão CDF	Recidiva			
	Não		Sim	
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%
CDF 1	2	7,7	0	0
CDF 2	11	42,3	2	100,0
CDF 3	13	50,0	0	0
Total	26	100,0	2	100,0

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC/ ICC.
 Teste da razão da verossimilhança

A análise do padrão CDF com a variável óbito encontra-se representada na Tabela 16. Verificou-se que os 3 pacientes que evoluíram para óbito eram classificados como CDF3 (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo padrão CDF e óbito.
Fortaleza-CE, 1996-2002.

Padrão CDF	Óbito				Total	
	Sim		Não		N	%
	N	%	N	%		
CDF1	-	-	3	100,0	3	100,0
CDF2	-	-	18	100,0	18	100,0
CDF 3	3	17,6	14	82,4	17	100,0

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
Teste da razão da verossimilhança

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A relação entre células dendríticas foliculares e células H/RS tem sido abordada por alguns autores (TAKESHITA *et al.*, 1989; ALAVAIKKO *et al.*, 1991; DELSOL *et al.*, 1993; ALAVAIKKO *et al.*, 1994; BAUR *et al.*, 1998).

Takeshita *et al.* (1989) estudaram pacientes com LH localizada e observaram no baço, focos da 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. Foram classificados 2 padrões para CDF, padrão A (+) mostrando rede de CDF ocupando células do centro germinativo, muitas vezes expandidas e padrão B (-) com redes de CDF raras ou ausentes, através da imuno-coloração com anticorpo monoclonal Ki-FDC1P em tecido embebido em parafina (ALAVAIKKO *et al.*, 1991).

Delsol *et al.* (1993) investigaram a associação entre as células dendríticas foliculares reticulares com as células H/RS, com ênfase na expressão do antígeno CD21. Em uma série de 66 pacientes com LH, 23 eram LHCEN e nestes estudos mostraram 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. Os dois tipos de células (CDF e H/RS) possuem receptor Fc para IgG. A identificação da agregação da IgG e IgE e a presença da IgE dentro de célula H/RS sugere fortemente H/RS como derivadas da CDF.

Em 1994, avaliando a CDF em 102 casos, utilizando o anticorpo monoclonal Ki-FDC1P, Alavaikko *et al.* (1994) observaram nos 50 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), 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, sendo o grupo CDF2 intermediário. Quando nenhuma rede de CDF estava presente, os casos eram considerados CDF NEG, os quais correspondiam ao grupo CDF3, de pior prognóstico.

As CD são eficientes para induzir forte resposta imune primária e em certos tipos de câncer, a presença da CD dentro do tecido tumoral parece correlacionar-se com um bom prognóstico clínico (IMAI; YAMAKAWA, 1996; AUSTYN; PHIL, 1998; JANJIC *et al.*, 2002).

Algumas características na rede de CDF têm sido observadas em várias doenças linfoproliferativas. Exemplos incluem diminuição do número de CDF e alterações das funções em células centro foliculares dos linfomas. No LH, anormalidades imunológicas afetam tanto as respostas das células B como T (ALAVAIKKO *et al.*, 1991). Devido à sua característica primordial de célula apresentadora de antígeno, a CDF tem importante função na manutenção de célula B memória, célula T *helper* e na resposta de célula T citostática. No LHCEN, agregados de CDF, células B, células H/RS e variantes formam complexos que expressam moléculas de adesão encontradas no centro germinativo (REE; KHLAN; QURESHI, 1994; BAUR *et al.*, 1998; SAHIN *et al.*, 2002).

Os achados epidemiológicos se prestam para discussão sobre a influência da relação hospedeiro/ambiente no desenvolvimento de certas características do LH. Aventam-se hipóteses sobre o possível papel das condições de má nutrição e/ou de exposição freqüente a agentes infecto-contagiosos, como fatores agravantes da deficiência imunológica destes pacientes ou na elaboração de uma resposta anormal linfoproliferativa (DE ANDRÉA, 1994; BRAZIEL; OYAMA, 1997; YUNG; LINCH, 2003).

Os registros desse estudo contabilizaram 23,7% dos pacientes com gânglios de primeira localização na região mediastinal e 18,3% na região supraclavicular. Entretanto, nos exames para estadiamento foi identificado comprometimento do mediastino em 60,5% dos casos. A frequência de casos com envolvimento do mediastino, no presente estudo, é inferior àquela relatada na literatura (STEIN *et al.*, 2001b). Sabendo que as formas mediastinais são inicialmente pouco sintomáticas, é mandatório um estudo radiológico torácico criterioso, mesmo nas formas aparentemente localizadas e superficiais do LH, pois há correlação entre a presença de massa mediastinal e LHCEN. Doença maciça do mediastino é considerada fator de risco adverso (FERRY *et al.*, 1993; SPECTOR *et al.*, 1993; HUDSON; DONALDSON, 1997; STEIN *et al.*, 2001b; OBERLIN, 2003).

Considerando o tempo de doença, período de tempo transcorrido entre o início dos primeiros sintomas até a data do diagnóstico, a variação foi de 01 a 36 meses, com média de 8,8 meses. Essa informação pode, em parte, explicar o número de pacientes em estágio clínico inicial mais avançado da doença. De Andréa (1994), no Hospital A. A. Camargo, em São Paulo e Spector *et al.* (1993) no Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro, encontraram valores de 6 meses semelhantes entre eles, mas inferiores ao do presente estudo.

Por outro lado, considerando que 89,6% dos casos apresentaram doença inicial com gânglios periféricos aumentados, devem existir explicações outras que não a pobreza de sintomas, para justificar a grande demora no diagnóstico. Poderíamos imputar responsabilidade ao doente pela demora em procurar assistência, entretanto o fato de ser os gânglios indolores, só quando surge a febre, que é um sintoma sistêmico, o doente mais rapidamente procura ajuda (PITOMBEIRA; FERREIRA; MARTINS, 1981; SPECTOR *et al.*, 1993; OLIVEIRA; BACCHI; ABREU, 2002).

Nessa série em estudo, 47,3% dos pacientes tiveram doença avançada enquanto 52,6% doença localizada. Nos países da Europa e América do Norte, aproximadamente 35% dos pacientes apresentam-se com doença localizada, proporção que no Brasil cai para 15% a 25%, possivelmente devido a diagnóstico tardio (SPECTOR *et al.*, 1993; ANTONELI *et al.*, 1997; DE CAMARGO *et al.*, 1999). Doença localizada é de melhor prognóstico (PITOMBEIRA, 1980; DE ANDREA, 1994; MURAD, 1999).

A presença de sintomas constitucionais (B) comprometeu 68,4% dos pacientes em estudo, o que difere dos achados de Baur *et al.* (1998), onde predominavam pacientes sem sintomas (A) 55,9% (Tabela 17) e concordantes com os dados anteriores obtidos no Brasil (PITOMBEIRA; FERREIRA; MARTINS, 1981; PITOMBEIRA; MARTINS; BASTOS, 1982; SPECTOR *et al.*, 1993; FARIA *et al.*, 1996; SOUZA, 1997; SILLA *et al.*, 2004). Em estudo na Alemanha e Finlândia, A e B foram encontrados na mesma freqüência (ALAVAIKKO *et al.*, 1994) (Tabela 19).

No presente estudo, ao tempo do diagnóstico, 52,6% dos pacientes eram estágio I e II, seguindo critérios de Ann Arbor, valores semelhantes aos achados de Alavaikko *et al.* (1994) (Tabela 18) e Baur *et al.* (1998) (Tabela 17). Embora o estadiamento mais freqüente nos três trabalhos comparados, seja no grupo de estágio I e II, no presente estudo, a freqüência de doença localizada foi a menor.

Distribuindo os pacientes de acordo com dados clínicos, subtipos ENI e ENII e comparando com dados da literatura (Tabela 17 e Tabela 18), em relação aos 3 padrões CDF, foi observado que a média de idade (29,3 anos) foi próxima à encontrada por Baur *et al.* (1998), que foi de 31anos. No entanto, há diferença acentuada quando se compara com a média de idade (40 anos) encontrada por Alavaikko *et al.* (1994) na Alemanha e Finlândia. Quanto ao sexo, a relação M:F de 1,23:1 está mais próxima da referida por Alavaikko *et al.* (1994) de 1,17:1, enquanto Baur *et al.* (1998) encontrou maior freqüência no sexo feminino 0,96:1.

Em uma análise comparativa (Tabela 17 e 18), foi verificado que o perfil dos pacientes nesse estudo, ao diagnóstico, revela prognóstico adverso. Os pacientes do estudo de Baur *et al.* (1998) apresentam relação mais favorável quanto ao sexo, faixa etária mais jovem, de melhor prognóstico, maior freqüência no estadiamento com doença localizada, e sem sintoma (A), subtipo histológico de melhor relevância prognóstica e maior número de pacientes CDF1. É possível concluir que o perfil dos pacientes com LHCEN de países em desenvolvimento, como os do estudo, apresentam ao diagnóstico um número maior de fatores prognósticos considerados desfavoráveis. Os pacientes aqui estudados, embora com semelhante faixa etária, são predominantemente do sexo masculino, apresentam cerca de 2 vezes mais doença avançada e sintomas B, maior freqüência de EN II. Desse modo, torna-se difícil reproduzir os resultados de resposta ao tratamento e sobrevida daqueles pacientes de países desenvolvidos.

Tabela 17 - Distribuição dos dados de pacientes com LHCEN de acordo com dados clínicos, subtipo esclerose e padrão CDF, entre Baur e o presente estudo.

Padrão CDF	N de Pacientes		Média da idade (anos)		Sexo		Estádio			Sintomas			Histologia							
	Baur	PE	Baur	PE	M	F	I - II		III - V		A		B		EN I	EN II				
							Baur	PE	Baur	PE	Baur	PE	Baur	PE			Baur	PE		
CDF1	20	03	35	34,6	06	02	14	01	16	01	04	02	12	01	08	02	16	03	04	00
CDF2	25	18	33	26,8	13	08	12	10	19	09	06	09	15	06	10	12	18	06	07	12
CDF3	14	17	41	31,1	10	11	04	06	09	10	05	07	06	05	08	12	07	07	07	10
TOTAL	59	38	31	29,3	29	21	30	17	44	20	15	18	33	12	26	26	41	16	18	22
%									74,5	52,6	25,4	47,3	55,9	31,5	44,0	68,4	69,4	42,1	30,5	57,8

Fonte: Referências na bibliografia Baur *et al.* (1998), PE = presente estudo (ALMEIDA, 2004)

A

Tabela 18 – Distribuição dos dados de pacientes com LHCEN de acordo com dados clínicos e padrão CDF, entre Alavaikko e o presente estudo

Autores	Origem	N de Casos	Média da Idade (anos)	Sexo		Estádio						Sintomas				Padrão CDF			
				M	F	I - II		III - IV		A		B		Positivo		Negativo			
						N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
(ALAVAIKKO, 1994)	Alemanha-Finlândia	50	40	27	23	27	54	23	46,0	25	50	25	50,0	22	44,0	28	56,0		
(ALMEIDA, 2004) Presente estudo	Brasil	38	29,3	21	17	20	52,6	18	47,7	12	31,5	26	68,9	21	55,2	17	44,7		

Fonte: Referências na bibliografia

Existem variações de freqüência dos diferentes subtipos histológicos conforme a idade e áreas geográficas. A literatura relata que em países desenvolvidos, como os da Europa e Estados Unidos, o subtipo LHCEN é o mais freqüente nos jovens e adultos e, nos países em desenvolvimento, seria o subtipo LHCCM (REYES, 1990; ANTONELI *et al.*, 1997; BRAZIEL; OYAMA, 1997; EKSTRAND; HORNING, 2002; OBERLIN, 2003; YUNG; LINCH, 2003). No Brasil, o grupo de idade com LHCEN ocorre em 63% dos casos nos jovens (SPECTOR *et al.*, 1993; DE ANDRÉA, 1994; ANTONELI *et al.*, 1997; DE CAMARGO *et al.*, 1999; MURAD, 1999; RADKE; BARLETTA, 2000; SOARES, 2001; OLIVEIRA; BACCHI; ABREU, 2002; SILLA *et al.*, 2004).

No Ceará, o padrão Celularidade Mista registrava um nítido predomínio, conforme estudos de Ferreira e Menezes (1977), Pitombeira (1980) e Pitombeira *et al.* (1987). Estudos mais recentes têm revelado um aumento dos casos de LHCEN. Abreu (1996) estudando uma série com 34 pacientes encontrou 22 (64,7%) com LHCCM, 10 (29,4%) com LHCEN. Leite (1998) dentre uma série de 50 casos, 28 (56%) apresentavam o subtipo LHCCM, enquanto 18 (36%) o diagnóstico de LHCEN (Tabela 19).

Em 2003, estudando a associação do vírus Epstein-Bare com o LHC em adulto, no Ceará, Pinto (2003) comparou com dados obtidos na França e encontrou na sua casuística um predomínio da forma LHCEN, com 38 (57,5%) casos, LHCCM 25 (37,8%) dos casos, LHDL 1 (1,5%) e LHPLN não foi representada (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição dos subtipos histológicos em pacientes com Linfoma de Hodgkin em crianças e adultos, segundo resultados e autores consultados no Ceará.

Autores	EN		CM		PL		DL		NC		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ferreira, Menezes (1977)	13	17,1	35	46,0	7	9,2	21	27,6	0	0	76	100
Pitombeira (1980)	28	21,7	62	48,1	8	6,2	26	20,2	5	3,8	129	100
Pitombeira <i>et al.</i> (1987)	14	13,3	49	46,7	13	12,4	9	8,6	20	19	105	100
Abreu (1996)	10	29,4	22	64,7	0	0	1	2,9	1	2,9	34	100
Leite (1998)	18	36,0	28	56,0	0	0	3	6,0	1	2,0	50	100
Pinto (2003)	38	57,5	25	37,8	0	0	1	1,5	2	3,0	66	100

NC: não classificada

O perfil histológico dos pacientes com LHC, no nosso Estado, revela uma mudança ao longo dos anos, nos parâmetros do LH descritos para regiões tropicais em desenvolvimento, assemelhando-se ao padrão encontrado no Sul do país (SILLA *et al.*, 2004) e em países desenvolvidos (BRAZIEL; OYAMA, 1997; OBERLIN, 2003; YUNG; LINCH, 2003).

Correlacionando o padrão CDF e a classificação EN I e EN II, Baur *et al.* (1998) definiram uma melhor sobrevida no grupo EN I CDF1. A distinção entre CDF1 e CDF2 não foi informativo nos casos de subtipo EN II. No presente estudo o subtipo EN II foi encontrado em 57,9%, de prognóstico desfavorável. Associando o padrão CDF e subtipo EN, foi encontrado EN I CDF1 em 3 casos (18,8%), observando tendência a associação ($p=0,056$) entre a presença da célula dendrítica folicular e os subtipos do LHCEN.

A relevância prognóstica do grau histopatológico nos 2 subtipos (EN I e EN II) permaneceu controversa (BENNETT; TU; VAUGHAN, 1981; MacLENNAN; BENNETT; TU, 1989; FERRY *et al.*, 1993; BAUR *et al.*, 1998; von WASIELEWSKI *et al.*, 2003). Estudos da Comissão Britânica de Investigação para Linfoma (BNLI) relatam que o subtipo EN II 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 (WIJLHUIZEN *et al.*, 1989; ALAIVAKKO *et al.*, 1991; FERRY *et al.*, 1993; ALAIVAKKO *et al.*, 1994; BRAZIEL; OYAMA, 1997; von WASIELEWSKI *et al.*, 1997, 2003).

A relevância da eosinofilia é sugerida em estudos de von Wasielewski *et al.* (2000, 2003) como favorável, no entanto outros estudos não mostraram significância entre eosinófilos e a sobrevida. Na avaliação citológica do sangue periférico, no presente estudo, ao diagnóstico, os pacientes não mostraram valores significantes de eosinófilos, entretanto algumas espécimes da biópsia de diagnóstico, apresentavam uma riqueza de eosinófilo no infiltrado celular do tecido neoplásico.

No presente estudo, nos pacientes com LHCEN, a associação do padrão CDF com algumas variáveis como sexo, estadiamento clínico, tempo de doença, dados laboratoriais, resposta ao tratamento não mostrou correlação.

As células H/RS, neste estudo, seguiram o padrão clássico descrito para marcadores linfóides no LH, expressaram positividade em padrão de membrana e Golgi para CD30 em 100% e para CD15 em 68,4% semelhantes aos dados apresentados na França e em regiões do Brasil, como São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Ceará (OLIVEIRA; BACCHI; ABREU, 2002; PINTO, 2003). A expressão do CD15 pela célula H/RS é observada em cerca de 85% dos casos de LHC, com padrão de reação característico paranuclear, tipo Golgi, embora possa ser observada também coloração de membrana ou citoplasmática difusa. Para alguns autores a ausência de expressão do CD15 em casos de LH pode ser considerada como fator prognóstico negativo para recidiva da doença e sobrevida (VASSALLO; BROUSSET; KNECHT, 1993; PAES; CABEÇADAS, 1994; BRICE, 1998; ALVES, 1999; BROUSSET, 1999; KADIN, 2002).

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 (FAN *et al.*, 2003). 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 (KADIN, 2002; MAEDA *et al.*, 2002; FAN *et al.*, 2003).

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 (ALAVAIKKO *et al.*, 1991; DELSOL *et al.*, 1993; ALAVAIKKO *et al.*, 1994; BAUR *et al.*, 1998).

Considerando que a CDF é um importante elemento do sistema imune, comparando os resultados da literatura com os do presente estudo, percebe-se a diferença na frequência do padrão CDF (Tabela 20). Delsol *et al.* (1993) em uma análise de 23 casos de LHCEN, mostraram maior percentagem do padrão CDF1 em 52,2%, enquanto os outros 2 tipos ficaram com valores mais aproximados CDF3 de 26% e do CDF2 em 21,8%. Baur *et al.* (1998), em uma série de 59 pacientes encontraram, no padrão CDF2 42,4%, no CDF1 33,9% e menor percentual no padrão CDF3 com 23,7%. Nos resultados do presente estudo ocorreu predomínio no

padrão CDF2 em 47,4%, seguido do CDF3 em 44,7% e a menor frequência no padrão CDF1 em 7,9%. Existe diferença na apresentação clínica dos casos de LHCEN com presença de CDF observada em países desenvolvidos e países em desenvolvimento, como o Brasil. Este fato, possivelmente, reflete um dos motivos pelos quais pacientes, com as mesmas características clínicas nos países desenvolvidos tenham melhor prognóstico.

Tabela 20 - Distribuição dos resultados padrão CDF em pacientes com LHCEN segundo alguns autores.

Autores	Origem	Padrão CDF							
		CDF 1		CDF 2		CDF 3		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Delsol <i>et al.</i> (1993)	França-Canadá	12	52,2	05	21,8	06	26,0	23	100
Baur <i>et al.</i> (1998)	Suíça	20	33,9	25	42,4	14	23,7	59	100
Almeida (2004) presente estudo	Brasil	03	7,9	18	47,4	17	44,7	38	100

O tempo médio de acompanhamento foi de 32,9 meses. 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. Os pacientes com presença da célula dendrítica folicular tiveram maior tempo de acompanhamento. A associação entre a presença da célula dendrítica folicular e tempo de acompanhamento foi estatisticamente significativa ($p=0,001$).

Baur *et al.* (1998) analisaram o padrão CDF nos pacientes com LHCEN, os quais diferiram com relação à frequência de recidiva e à sobrevida. A maior sobrevida foi vista no grupo CDF1, a menor no grupo CDF3, sendo o grupo CDF2 intermediário.

Foi observado no presente estudo, que os pacientes que evoluíram para óbito 3 (17,6%) foram classificados como CDF3. Alavaikko *et al.* (1994) consideraram como fator prognóstico desfavorável à ausência de CDF.

Esse estudo traz a sugestão de recomendar a análise da célula dendrítica folicular através da imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal fascina na avaliação complementar e relevante ao exame histopatológico convencional do Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. O subtipo EN II foi o mais freqüente nos pacientes analisados (57,9%).
2. O anticorpo monoclonal fascina demonstrou ser marcador para célula H/RS.
3. O anticorpo policlonal pS100 não expressou boa marcação para CDF, sendo considerado marcador genérico.
4. As células dendríticas foliculares, diferente do que é relatado na literatura foram expressas numa maior freqüência no padrão CDF2 (47,4%) e menor freqüência no padrão CDF1 (7,9%). O CDF3 considerado de pior prognóstico, representa 44,7%.
5. Não foi observada correlação entre a presença da célula dendrítica folicular e o sexo, idade, estadiamento clínico, parâmetros laboratoriais e resposta ao tratamento.
6. Foi demonstrada uma tendência à associação entre os subtipos do LHCEN e a positividade para célula dendrítica folicular.
7. Os pacientes com presença da célula dendrítica folicular foram acompanhados por mais tempo. Uma associação estatisticamente significativa foi observada entre a presença da célula dendrítica folicular e o tempo de acompanhamento nesses pacientes.

ANDRESEN, H. O. J. &
Sternberg et al. 1981

ANTONELLI, G. A. & WOLFF,
TAGAWA, F. K. 1981, p. 210-218

AUSTYN, J. M., PILLI, M.
1983

BARTH, S. 1981, p. 100-105

BRUNO,
C. 1981

ROSA,
G. 1981, p. 100-105

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABREU, E. S. **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. 1996 (Mestrado em Patologia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1996.
- ALAVAIKKO, M. J.; BLANCO, G.; AYNE, R.; LEHTINEN, T.; FELLBAUM, C.; TASKINEN, P. J.; SARPOLA, A.; HANSMANN, M. L. Follicular dendritic cells have prognostic relevance in Hodgkin's disease. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 101, p. 761-767, 1994.
- ALAVAIKKO, M. J.; HANSMANN, M. L.; NEBENDAHL, C.; PARWARESC, M. R.; LENNERT, K. Follicular dendritic cells in Hodgkin's disease. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 95, p. 194-200, 1991.
- ALVES, V. A. F. Garantia de qualidade em Imuno-histoquímica. In: ALVES, V. A. F.; BACCHI, C. E.; VASSALLO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999, cap. 1, p. 1-7.
- ANDRESSEN, R.; BROSS, K. J.; BRUGGER, W.; LÖHR, G. W.; Origin of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, p. 543-545, 1989.
- ANTONELI, G. B. G.; MOURA, J. F. B.; CARDOSO, N.; NOVAES, P. E. R. S.; TAGAWA, E. K. Hodgkin's disease in children: 15 years experience. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 29, p. 349, 1997.
- AUSTYN, J. M.; PHILL, M. A. D. Dendritic cells. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 5, p. 3-15, 1998.
- BAUR, A. S.; MEUGE-MORAW, C.; MICHEL, G. DELACRÉTAZ, F. Prognostic value of follicular dendritic cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. **Histopathology**, v. 32, p. 512-520, 1998.
- BENNETT, M. H.; TU, A.; VAUGHAN, H. B. Analysis of Grade 1 Hodgkin's disease. **Clin. Radiol.**, v. 32, p. 491-498, 1981.
- BONADONNA, G.; ZUCALI, R.; MONFARDINI, S.; DE LENA, M.; USLENGHI, C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. **Cancer**, v. 36, p. 252-259, 1975.
- BOUDOVA, L.; TORLAKOVIC, E.; DELABIE, J.; REIMER, P.; PFISTNER, B.; WIEDENMANN, S.; DIEHL, V.; MULLER-HERMELINK, H. K.; RUDIGER, T. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma. **Blood**, v. 102, p. 3753-3758, 2003.



BRÄUNINGER, A.; HANSMANN, M. L.; STRICKLER, J. G.; DUMMER, R.; BURG, G.; RAJEWSKY, K.; KÜPPERS, R. Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 1239-1247, 1999.

BRAZIEL, R. M.; OYAMA, K. Mistaken diagnose of Hodgkin's disease. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 11, p. 863-891, 1997.

BRICE, P. Prognostic factors in advanced Hodgkin's disease – can they guide therapeutic decisions? **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 1547-1548, 1998.

BROUSSE, N.; GAULARD, P.; PEUCHMAUR, M. Méthodes histologiques et immunohistochimiques d'étude des lymphomes. *In*: SOLAL-CELINGNY, PH.; BROUSSE, N.; FERMÉ, C.; REYES, F.; COIFFIER, B.; GISSELBRECHT, C. **Lymphomes: lymphomes non hodgkiniens Maladie de Hodgkin 30 ed.** Paris: Frison Roche, 1997. chapt. 10, p. 90-150.

BROUSSET, P. Recent advances in Hodgkin's disease. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA, 22., 1999, Curitiba. **Curso Curto CC11.** Curitiba: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999.

BROWNE, P.; PETROSYAN, K.; HERNANDEZ, A.; CHAN, J. A. 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.**, v. 120, n. 5, p. 767-777, 2003.

CABANILLAS, F.; PATHAK, S.; TRUJILLO, J. Cytogenetic features of Hodgkin's disease suggest possible origin from a lymphocyte. **Blood**, v. 71, p. 1615-1617, 1988.

CANELLOS, G. P.; ANDERSON, J. R.; PROPERT, K. NISSEN, N.; COOPER, M. R.; HENDERSON, E.S.; GREN, M. R.; GOTTLIEB, A; PETERSON, B. A Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, MOPP alternating with ABVD. **N. Engl. J. Med.**, v. 19, p. 1478-1484, 1992.

CARDE, P. ; BURGERS, J. M. V.; HENRY-AMAR, M. HAYAT,W.S.; SCHUREN; MONCONDUIT, M.; NOORDIJK, E. M.; LUSTMAN-MARECHAL, J.;TANGUY, B.P.; COSSET, J. M.; CATTAN, A; SCHNEIDER, M.; THOMAS, J.; MEERWALPT, J.H. Lymphoma cooperative group. Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. **J. Clin. Oncol.**, v. 6, p. 239-252, 1988.

CATTORETTI, G.; PILERI, S.; PARRAVICINI, C.; BECKER, M. H. G.; POGGI, S.; BIFULCO, C.; KEY,G.; D AMATO, L.; SABATTINI, E.; FEUDALE, E.; REYNOLDS,F.; GERDES, J.; RILKE, F. Antigen unmasking on formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. **Am. J. Pathol.**, v. 171, p. 83-98, 1993.

CHAN, J.K.C. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. **Hematological Oncol.**, v.19, p. 129-150, 2001.

CHEN, Z.; KORALOV, S. B.; KELSOE, G. Regulation of humoral immune responses by CD21/CD35. **Immunological Rev**, v. 176, p. 194-204, 2000.

CHRONOWSKI, G. M.; WILDER, R. B.; LEVY, L. B.; ATKINSON, E. N.; HA, C. S.; HAGEMEISTER, F. B.; BARISTA, I.; RODRIGUEZ, M. A.; SARRIS, A. H.; HESS, M. A.; CABANILLAS, F.; COX, J. D. Second malignancies after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin disease. **Am. J. Clin. Oncol.**, v. 27, n. 1, p. 73-80, 2004.

CHU, P. G.; CHANG, K. L.; ARBER, D. A.; WEISS, L. M. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. **Sem. Diagn. Pathol.**, v. 17, p. 236-256, 2000.

COSSMAN, J.; ANNUNZIATA, C. M.; BARASH, S.; STAUDT, L.; DILLON, P.; HE, W. W.; CASTAGNOLI, P. R.; ROSEN, C. A.; CARTER, K. C. Reed Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. **Blood**, v. 94, p. 411-416, 1999.

CURRAN, R. C.; JONES, E. L. Dendritic cells and B lymphocytes in Hodgkin's disease. **Lancet**, p. 349, 1977.

DE ANDRÉA, M. L. M. Doença de Hodgkin na infância: clínica, estadiamento e tratamento. In: FALCÃO, R. P.; ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Linfomas: diagnóstico e tratamento**. São Paulo. Escola Brasileira de Hematologia. 1994. p. 97-106.

DE CAMARGO, B.; SALATEOR, R.; LAMELAS, R. G.; CARDOSO, N.; HAYASHI, M.; ARIAS, V. Mediastinal tumors in children. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 33, p. 422-424, 1999.

DE VITA, V. T. J.; SERPICK, A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 73, p. 881-895, 1970.

DELSOL, G. Diagnostic immunohistochemistry of hematolymphoid neoplasms. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA, 22., 1999, Curitiba. **Curso Curto CC11**. Curitiba; Sociedade Brasileira de Patologia, 1999.

DELSOL, G.; ALSAAT, L.; LAMANT, L.; BROUSSET, P. Biologia de la Cellule de Reed-Sternberg. In: SOLAL-CELINGNY, P.; BROUSSE, N.; FERMÉ, C.; REYES, F.; COIFFIER, B.; GISSELBRECHET, C. **Lymphomes: lymphomes non hodgkiniens maladie de Hogkin**. 30. ed. Paris: Frison Roche, 1997. chapt. 10, p. 442-449.

DELSOL, G.; MEGGETTO, F.; BROUSSET, P.; COHEN-KNAFO, E.; SAATI, T. A.; ROCHAIX, P.; GORGUET, B.; RUBIN, B.; VOIGT, J.; CHITTAL, S. Relation of follicular dendritic reticulum cells of Hodgkin's disease with emphasis on the expression of CD21 antigen. **Am. J. Pathol.**, v. 142, p. 1729-1738, 1993.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system . Second of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 108-117, 2000b.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 37-44, 2000a.

DIEHL, V. Advanced and relapsed hodgkins's disease: treatment strategies and future directions. *In: CONGRESS ANNUAL, 8., 2003, Lyon. Educational Book.* Lyon: European Hematology Association, 2003. v. 4, p. 222-230.

DIEHL, V. Chemotherapy or combined modality treatment : optimal treatment for Hodgkin's disease. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, n. 1, p. 15-18, 2004.

DIEHL, V.; CHAIR, S.; SIEBER, M.; RÜFFER, U.; COSSET, J. M. Treatment of early-stage Hodgkin's disease: considerations in the use of chemotherapy. **Am. Soci. Clin. Onc.**, v. 1, p. 181-187, 1998.

DIEHL, V.; STEIN, H.; HUMMEL, M.; ZOLLINGER, R.; CONNORS, J. M. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. **Hematology**, v. 1, p. 225-247, 2003.

DIEHL, V.; THOMAS, R. K.; RE, D. Hodgkin's lymphoma- diagnosis and treatment. **Lancet**, v 5, p. 19-26, 2004.

DOGAN, A.; BURKE, J.S.; GOTERI, G.; STITSON, R.N.; WOTHERSPOON, A.C.; ISAACSON, P.G. Micronodular T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the spleen: histology, immunophenotype and differential diagnosis. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 27, p. 903-911, 2003.

DUNPHY, C. H.; CRAVER, J. L.; EMERSON, W. A. 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.**, v. 121, p. 637-640, 1997.

ECONOMOPOULOS, T.; FOUNTZILAS, G.; DIMOPOULOS, M. A.; PAPAGEORGIOU, S.; XIROS, N.; KALANTZIS, D.; DERVENOULAS, J.; RAPTIS, S. Treatment of intermediate and advanced stage Hodgkin's disease with modified baseline BEACOPP regimen: a Hellenic Co-operative Oncology Group Study. **Eur. J. Haematol.**, v. 71, p. 257-262, 2003.

EISTERER, W.; HILBE, W.; FEND, F.; LUDESCHER, C.; FALK, M.; THALER, J. Identification of a favorable subgroup of patients with generalized Immunocytomas by follicular dendritic cells. **Leukemia**, v. 9, p. 254-259, 1995.

EKSTRAND, B. C., HORNING, S. J. Hodgkin's disease. **Blood Rev.**, v. 16, p. 111-117, 2002.

FAN, G.; KOTYLD, P.; NEIMAN, R. S.; BRAZIEL, R. M. Comparison of fascin expression in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin's disease. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 119, p. 199-204, 2003.

FARIA, S. L.; VASSALO, J.; COSSET, J. M.; BRANDALISE, S. R.; Childhood Hodgkin's disease im Campinas, Brasil. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 26, p. 90-94, 1996.

FERMÉ, C.; BASTION, Y.; BRICE, P. LEDERLIN, P.; DIVINÉ, M.; GABARRE, J.; ASSOULINE, D.; FERRANT, A ; BERGER, F. Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease. **Cancer**, v. 80, p. 1124-1133, 1997.

FERREIRA, F. V. A.; MENEZES, D. B. Doença de Hodgkin – interrelação linfócitos “células alvos” como índice morfológico de prognóstico. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 17, p. 19-23, 1977.

FERREIRA, F. V. A.; OLIVEIRA, E. G.; ALENCAR, J. E. B. Doença de Hodgkin: peculiaridades estatísticas em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 17, p. 15-18, 1977.

FERRY, J. A.; LINGGOOD, R. M.; CONVARY, K. M.; EFIRD, J. T.; ELIESED, R.; HARRIS, N. L. Hodgkin disease nodular sclerosis type : Implications of histologic subclassification. **Cancer**, v. 71, p. 457-463, 1993.

FLEMING, M.D.; SHAHSAFAEI, M. S.; DORFMAN, D. M. Absence of dendritic reticulum cells staining is helpful for distinguishing T-cell rich B-cell lymphoma from lymphocyte predominance Hodgkin's disease. **Appl. Immunohistochem.**, v. 6, p. 16-22, 1998.

FONSECA, J. S. Teste de Mann-Whitney. *In*: FONSECA, J. S.; MARTINS, G. A. **Curso de Estatística**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 1996. cap. 10, p. 240.

GERDES, J.; NAEIM, M.; MASON, D.Y.; STEIN, H. Human Complement (C3b) receptors defined by a mouse monoclonal antibody. **Immunology**, v. 45, p. 645-53, 1982.

GOBBI, P. G.; COMELLI, M.; GRIGNANI, G. E.; PIERESCA, C; BERTOLONI, D.; ASCARI, E. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the international the base on Hodgkin's disease (IDHD). **Hematological**, v. 79, p. 241-255, 1994.

GOBBI, P. G.; GOBBI, G. P.; MAZZA, P.; ZINZAN, P. L. Multivariate analysis of Hodgkin's disease prognosis fitness and use of a directly predictive equation. **Hematologica**, v. 74, p. 29-38, 1989.

GONZALEZ, C.L.; MEDEIROS, L.F.; JAFFE, E.S. Composite lymphoma: a clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 96, p. 81-89, 1991.

HARRIS, N. L. The relationship between Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **Sem. Diagn. Pathol.**, v. 9, p. 304-310, 1992.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; STEIN, H.; BANKS, P. M.; CHAN, J. K. C.; CLEARY, M. L.; DELSOL, G.; DE WOLF PEETERS, C.; FALINI, B.; GATTER, K. C.; GROGAN, T. M.; ISAACSON, P. G.; KNOWLES, D. M.; MASON, D.Y.; MULLER-HERMELINK, H. K.; PILERI, S. A.; PIRIS, M. A.; RALFKIAER, E.; WARNKER, R. A. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood**, v. 84, n.1361, 1994.

HART, N. J. D. Dendritic cells. Unique leukocyte populations which control the primary immune response. **Blood Rev.**, v. 90, p. 3243-3287, 1997.

HASENCLEVER, D.; DIEHL, V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 1506-1514, 1998.

HEALEY, E. A.; TARBELL, N. J.; KALISH, L. A.; SILVER, B. ; ROSENTHAL, D. S. ; MARCUS, K.; SHULMANN, L. N.; COLEMAN, N.; CANELLOS, G.; WEINSTEIN, H.; MAUCH, P. Prognostic factors for patients with Hodgkin's disease in first relapse. **Cancer**, v. 71, p. 2613-2620, 1993.

HODGKIN, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. **Med. Chir.**, n. 17, p. 68-114, 1832.

HOPPE, R. T.; SPEAKER, S. Treatment of early-stage Hodgkin's disease: considerations in the use of radiation therapy. **Am. Societ. Clin. Oncol.**, v. 1, p. 188-190, 1998.

HSU, S. M.; RAINE, L.; FANGER, H. Use of avid-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedure. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 29, p. 577-580, 1981.

HUDSON, M. M.; DONALDSON, S. S. Hodgkin's disease. **Ped. Clin. North Am.**, v.4, p.897-913, 1997.

IMAI, Y.; YAMAKAWA, M. Morphology, function and pathology of follicular dendritic cells. **Pathol. Intern.**, v. 46, p. 807-803, 1996.

JAFFE, E. S.; ZARATE-OSORNO, A.; MEDEIROS, J. The interrelationship of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas – lessons learned from composite and sequential malignancies. **Sem. Diagn. Pathol.**, v. 9, p. 297-303, 1992.

JANJIC, B. M.; LU, G.; PIMENOV, A.; WHITESIDE, T. L.; STORKUS, W. J.; VUJANOVIC, N. L. Innate direct anti cancer effector function of human immature dendritic cells. I. Involvement of an apoptosis-inducing pathway. **J. Immunology**, v.168, p. 1823-1830, 2002.

JOSTING, A.; FRANKLIN, J.; MAY, M.; KOCH, P.; BEYKIRCH, M. K.; HEINZ, J.; RUDOLPH, C.; DIEHL, V.; ENGERT, A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registred in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. **J. Clin. Oncol.**, v. 20, p. 221-230, 2002a.

JOSTING, A.; ENGERT, A.; DIEHL, V.; CANELLOS, G. P. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. **Ann. Oncol.**, v. 13, p.112-116, 2002b.

KADIN, M. E. Hodgkin lymphoma. *In*: DABBS, D. J. **Diagnostic immunohistochemistry**. 2nd ed. Philadelphia, 2002. cap. 5, p. 135-146.

KANZLER, H. ; KUPPERS, R.; HANSMANN, M. L.; RAJEWSKI, K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the growth of a dominant tumor clone derived from germinal center B cells. **J. Exp. Med.**, v. 184, p. 1495-1505, 1996.

KAPASI, Z. F.; BURTON, G. F.; SHULTZ, L. D.; TEW, J. G.; SZAKAL, A. K. Induction of functional follicular dendritic cell development in severe combined immunodeficiency mice influence of B and T cells. **J. Immunol.**, v. 150, p. 2648-2658, 1993.

KAPLAN, H. S. Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. **Cancer**, v. 45, p. 2439-2474, 1980.

KATO, M; NEIL, T. K.; FEARNLEY, D. B. McLELLAN, A D.; VUCKOVIC, S.; HART, D. N. Expression of multilectin receptors and comparative FITC-dextran uptake by human dendritic cells. **Intern. Immunol.**, v. 12, p. 1511-1519, 2000.

KIM, H. K.; SILVER, B.; LI, S.; NEUBERG, D.; MAUCH, P. Hodgkin's disease in elderly patients (≥ 60): clinical outcome and treatment strategies. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 56, n. 2, p. 556-560, 2003.

KIRCHNER, E. M.; EBSER, M.; KIRCHNER, J.; THEEGARTEN, D.; VOIGTMANN, R. Transformation of Hodgkin's disease to high-grade B-cell lymphoma: remission after Rituximab monotherapy. **Ann. Oncol.**, v. 12, p. 1169-1171, 2001.

KNIGHT, S. C.; PATTERSON, S. Bone marrow-derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus and immunopathology. **Anm. Rev. Immunol.**, v. 15, p. 593-615, 1997.

LAURIOLA, L.; MICHETTI, F; SENTINELLI, S.; COCCHIA, D. Detection of S-100 labelled cells in naso-pharyngeal carcinoma. **J. Clin. Pathol.**, v. 37, p. 1235-1238, 1984.

LEITE, L. P. **Estudo analítico da associação da Doença de Hodgkin com o vírus de Epstein-Barr em uma região tropical: Fortaleza, Ceará-Brasil.** Comparação com dados oriundos de pesquisas em regiões com distintos níveis de desenvolvimento social e econômico. 1998. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.

LIAN, Z. X.; OKADA, T.; HE, X. S.; KITA, H.; LIU, Y. J.; ANSARI, A. A.; KIKUCHI, K.; IKEHARA, S.; GERSHWIN, M. E. Heterogeneity of dendritic cells in the mouse liver identification and characterization of four distinct populations. **J. Immunol.**, v. 170, p. 2323-2330, 2003.

LIPSCOMB, M. F.; MASTEN, B. J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. **Physical Rev.**, v. 82, p. 97-130, 2002.

LISTER, T. A.; CROWTER, D.; SUTELIFFE, S. B.; GLATSTEIN, E.; CANELLOS, G. P.; YOUNG, R. C.; ROSEMBERG, S. A.; COLTMAN, C. A.; TUBIANA, M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staining of patients with Hodgkin's disease: costwolds meeting. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, n. 11, p. 1630-1636, 1989.

LOPEZ, R.M.; MALISZEWSKI, C.; URBAIN, J.; MOSER, M. Cytokines regulate the capacity of CD8 α^+ and CD8 α^- dendritic cells to prime Th₁/Th₂ cells in vivo. **J. Immunol.**, v.167, p. 4345-4350, 2001.

LUKES, R. J.; BUTLER, J. J. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. **Cancer Res.**, v. 26, p. 1063, 1966.

MacLENNAN, K. A.; BENNETT, J. M.; VAUGHAN, H. B.; VAUGHAN, H. G. Diagnosis and grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease: a study de 2190 patients. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, v. 33, p. 27, 1992.

MacLENNAN, K. A.; BENNETT, M. H.; TU, A. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. **Cancer**, v. 64, p. 1686-1693, 1989.

MAEDA, K.; MATSUDA, M.; SUZUKI, H.; SAITOH, H. A. Immunohistochemical recognition of human follicular dendritic cells (FDCs) in routinely processed paraffin sections. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 50, p. 1475-1486, 2002.

MAROFICTI, T.; HUNMEL, M.; FOSS, H. D.; LAUMEN, H.; KORBJUHN, P.; ANAGNOSTOPOULOS, I.; LAMMERT, H.; DEMEL, G.; THEIL, J.; WIRTH, T.; STEIN, H. Hodgkin and Reed-Stenberg cells represent in expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. **Blood**, v. 95, p. 1443-1450, 2000.

MATSUNAGA, T.; ISIHIDA, T.; TAKEKAWA, M.; NISHIJMURA, S.; ADACHI, M.; IMAI, K. Analysis of gene expression during maturation of immature dendritic cells derived from peripheral blood monocytes. **J. Immunol.** v. 56, p. 593-601, 2002.

MELLO, E. S.; ALVES, V. A. F. Glossário dos principais marcadores imuno-histoquímicos. In: ALVES, V. A. F.; BACCHI, C. E.; VASSALLO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo. Sociedade Brasileira de Patologia. 1999, cap. 22, p. 260-270.

MEUGÉ-MORAW, C.; DELACRETAZ, F.; BAUR, A. S. Follicular dendritic cells in bone marrow lymphoproliferative disease: an immunohistochemical study including a new parafin resistant monoclonal antibody, DR53. **Histopathology**, v. 28, p. 341-347, 1996.

MOSIALOS, G.; BIRDENBACH, M.; AYEJUNIE, S. MATSUMURA, F.; PINKUS, G. S.; KIEFF, E.; LANGHOFF, E. Circulation human dendritic cells deffetentially express high levels of a 55-kd actin-bundling protein. **Am. J. Pathol.**, v. 148, p. 593-600, 1996.

MURAD, A. M. Tratamento da doença de Hodgkin – uma atualização. **J. B. M.**, v. 76, p. 35-40, 1999.

NAKAMURA, S.; NAGAHAMA, M.; KAGAMI, Y.; YATABE, Y.; TAKEUCHI, T.; KOJIMA, M.; MOTOORI, T.; SUZUKI, R.; TAJI, H.; OGURA, M.; MIZOGUCHI, Y.; OKAMOTO, M.; SUZUKI, H.; OYAMA, A.; SETO, M.; MORISKIMA, Y.; KOSHIKAWA, T.; TAKAHASHI, T.; KURITA, S.; SUCHI, T. 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.**, v. 23, p. 363-376, 1999.

NASCHMAN, J. B.; SPOSTO, R.; HERZOG, P.; GILCHRIST, G. S.; WOLDEN, S. L.; THOMSON, J.; KADIN, M. E.; PATTENGALE, P.; DAVIS, P. C.; HUTCHINSON, R. J.; WHITE, K. Randomized comparison of low-dose univalved-field radiotherapy and Vo, radiotherapy for children with Hodgkin's disease. Who achieve a complete response to chemotherapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 20, p. 3765-3771, 2002.

NIEROP, K.; GROOT, C. Human follicular dendritic cells: function, origin and development. **Immunology**, v. 14, p. 251-257, 2002.

OBERLIN, O. Hodgkin's Lymphoma in children. *In*: CONGRESS ANNUAL, 8., 2003, Lyon. **Educational book**. Lyon: European Hematology Association, 2003. v. 4, p. 218-221.

OLIVEIRA, D. E.; BACCHI, M. M.; ABREU, E. S. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 118, p. 23-30, 2002.

OUDEJANS, J. J.; JIWA, N. M.; KUMMER, J. A. OSSENKOPPELE, G. J.; HEERDE, P. V. BAARS, J. W.; KLUIN, M.; KLUIN-NELEMANS, J. C.; van DIEST, P. J.; MIDDELDORP, J. M.; MEIJER, J. L. M. Activated cytotoxic T cells as prognostic marker in Hodgkin's disease. **Blood**, v. 89, p. 1376-1382, 1997.

PAES, R. A. P.; CABEÇADAS, J. Linfoma de Hodgkin. *In*: ALVES, V. A.; BACCHI, C. E.; VASSALO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo. Sociedade Brasileira de Patologia. 1999. cap.1, p. 152-159.

PILERI, S. A.; GROGAN, T. M.; HARRIS, N. L. BANKS, P.; CAMPO, E.; CHAN, J. K. C.; FAVERA, R. D.; DELSOL, G.; DeWOLF-PEETERS, C.; FALINI, B.; GASCOYNE, R. D.; GAULARD, P.; GATTER, K.C.; ISSACSON, P. G.; JAFFE, E. S.; KLUIN, P.; KNOWLES, D. M.; MASON, D. Y.; MORI, S.; MÜLLER-HERMRLINK, H-K.; PIRIS, M. A ; RALFKIAER, E.; STEIN, H.; SU, I-J.; WARNKE, R. A ; WEISS, L. M. Tumors of histocytes and accessory dendritic cells: na immunohistochemical approach to classification from the international lymphoma study group based on 61 cases. **Histopathology Rev.**, v. 41, p. 1-29, 2002.

PINKUS, G. S.; PINKUS, J. L.; LANGHOFF, E.; MATSUMURA, F.; YAMASHIRO, S.; MOSIALOS, G.; SAID, J. W. Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? **Am. J. Pathol.**, v. 150, p. 543-562, 1997.

PINTO, M. T. **Estudo comparativo da associação do vírus de Epstein-Barr com o Linfoma de Hodgkin clássico em adulto. Estudo imuno-histoquímico e por hibridização in situ de casos do Ceará (Brasil) e França.** 2003. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

PITOMBEIRA, M. S. **Doença de Hodgkin: análise de uma experiência.** 1980. Tese (Livre Docência) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1980.



PITOMBEIRA, M. S.; FERREIRA, F. V. A.; MARTINS, J. M. Doença de Hodgkin – perfil histopatológico no estado do Ceará. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 1, p. 19-28, 1981.

PITOMBEIRA, M. S.; MARTINS, J. M. C.; FERREIRA, F. V. A.; RIBEIRO, R. A.; COSTA, C. M. B. E. Doença de Hodgkin na infância e na adolescência. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v. 42, p. 253-259, 1987.

PITOMBEIRA, M. S.; MARTINS, J. M.; BASTOS, C. M. A. Doença de Hodgkin: estagiamento clínico, formas de extensão da doença – revisão de 191 casos. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 2, p.29-46, 1982.

POPPEMA, S. Lymphocyte predominance Hodgkin disease. **Semin. Diagn. Pathol.**, v. 9, p. 257-264, 1992.

POZDNYAKOVA, O.; GUTTORMSEN, H. K.; LALANI, F. N.; CARROLL, M. C.; KASPER, D. L. Impaired antibody response to group B streptococcal type III capsular polysaccharide in C3⁻ and complement receptor 2⁻ deficient mice. **J. Immunology**, v. 170, p. 84-90, 2003.

PROCTOR, S. J.; TAYLOR, P. R. A. Classical staging of Hodgkin's disease in inappropriate for selecting patients for clinical trials of intensive therapy: the case for the objectives use of prognostic factor information in addition to classical staging. **Leukemia**, v. 21, p. 1911-1914, 1993.

PROCTOR, S. J.; TAYLOR, P. R. A.; DONNAN, P.; BOYS, R.;LENNARD, A.; PRESCOTT, R. J. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. **Eur. J. Cancer**, v. 41, p. 80-87, 1991.

RADKE, R. C.; BARLETTA, D. Doença de Hodgkin. **Rev. Santa Casa Porto Alegre**, v. 11, p. 1963-1964, 2000.

REE, H. J.; KHLAN, A A ; QURESHI, M. N. Expression of cell adhesion molecules associated with germinal centre in Hodgkin's disease: Na immunohistochemical study. The germinal centre-related complex and histologic subtypes. **Cancer**, v. 73, p. 1257-1263, 1994.

REED, D. M. On the pathological changes in Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tuberculosis. **Johns HopkinsHosp. Rep.**, v. 10, p. 133-196, 1902.

REYES, F. Maladie de Hodgkin. **Encycl. Med. Chir.**, v. 2, p. 13016A1-13016A17, 1990.

RIGOLIN, G. M.; HOWARD, J.; BUGGINS, A.; SNEDDON, C.; CASTOLDI, G.; HIRST, W. J. R.; MUFTI, G. Phenotypic and functional characteristics of monocyte-derived dendritic cells from patients with myelodysplastic syndromes. **Br. J. Haematol.**, v. 107, p. 844-850, 1999.

- ROWLANDS, D. C.; HANSELT, T.; CROCKER, J. In immunohistochemical determination of CD23 expression in Hodgkin's disease using paraffin sections. **J. Pathol.**, v. 160, p. 239-243, 1990.
- RUDIGER, T.; OTT, G.; OTT, M. M.; MULLER-DEUBERT, S. M.; MULLER-HERMELINK, H. K. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma and paragranuloma by paraffin immunohistochemistry. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 22, p. 1184-1191; 1998.
- RUEDL, C.; KOEBEL, P.; BACHMANN, M.; HESS, M.; KARJALAINEN, K.; Anatomical origin of dendritic cells determines their life span in peripheral lymph nodes. **J. Immunology**, v. 165, p. 4910-4916, 2000.
- SAHIN, U.; NEUMANN, F.; TÜRECI, Ö.; SCHMITS, R.; PEREZ, F.; PFREUNDSCHUH, M. 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**, v. 100, p. 4139-4145, 2002.
- SAID, J. W.; PINKUS, J. L.; SHINTAKU, J. P.; DEVOS, S.; MATSUMURA, F.; YAMASHIRO, S.; PINKUS, G. S. Alterations in fascin-expressing germinal center dendritic cells in neoplastic follicles of B-cell lymphomas. **Mod. Pathol.**, v. 11, p. 1-5, 1998.
- SAID, J. W.; PINKUS, J. L.; YAMASHITA, J.; MISHALANI, S.; MATSUMURA, F.; YAMASHIRO, S.; PINKUS, G. S. The role of follicular and interdigitating dendritic cells in HIV-related lymphoid hyperplasia: localization of Fascin. **Mod. Pathol.**, v. 10, p. 421-427, 1997.
- SCHLECHT, G.; LECLERC, C.; DADAGLID, G. Induction of CTL and nonpolarized Th cell responses by CD8 α^+ and CD8 α^- dendritic cells. **J. Immunology**, v. 167, p. 4215-4221, 2001.
- SHI, S. R.; KEY, M. E.; KALRA, K. L. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: An enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 39, p. 741-748, 1991.
- SHIMAZAKI, K.; OHSHIMS, K.; HARAOKA, S.; SUZUMIYA, J.; NAKAMURA, N.; KIKUCHI, M. Accessory cell tumour: a clinicopathological study of 16 aggressive tumours containing EBV-positive Hodgkin and Reed-Sternberg-like giant cells. **Histopathology**, v. 40, p. 12-21, 2002.
- SCHNORR, J. J.; XANTHAKOS, S.; KEIKAVOUSSE, P.; KÄMPGEN, E.; MEULEN, V. T.; SCHAULIES, S. S. Induction of maturation of human blood dendritic cell precursors by measles virus in association with immunosuppression. **Med. Sci.**, v. 94, p. 5326-5331, 1997.
- SILLA, L. M. R.; MORENO, F. L.; SILVA, G. R. R. S.S.; FOGLIATTO, L.; BITTENCOURT, R.; DAUDT, L.; ONSTEN, T.; FRIEDRICH, J.; BITTENCOURT, H.;

FERNANDES, F.; PITOMBEIRA, M. H.; **Hodgkin's disease at a tertiary hospital in South Brazil.** 2004. In Press.

SMITH, R. S.; CHEN, Q.; HUDSON, M. M.; LINK, M. P.; KUN, L.; WEINSTEIN, H.; BILLET, A.; MARCUS, K. J.; TARBELL, N. J.; DONALDSON, S. S. Prognostic factors for children with combined modality therapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, p. 2026-2032, 2003.

SMOLEWSKI, P.; NIEWIADOMSWA, H.; KRYKOWSKI, E; ROBAK. Expression of p-21 and MDM-2 proteins on tumor cells in responding and non-responding patients with Hodgkin's disease. **Neoplasma**, v. 46, p. 212-218, 1999.

SOARES, F. A Histopathologic classification of lymphoma Hodgkin's. **Hematol. Oncol.**, V. 11, p. 599-607, 2001.

SOARES, F. A. Aspectos atuais da Doença de Hodgkin, a citogênese da célula de Reed-Sternberg e classificação histopatológica. *In*: FALCÃO, R. P.; ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Linfomas: diagnóstico e tratamento.** São Paulo. Escola Brasileira de Hematologia. 1994. p. 58-77.

SOARES, J. F. Testes não-paramétricos. *In*: SOARES, J. F.; ARMINDA, L. S. **Introdução à estatística médica.** 2. ed. Belo Horizonte: COOPMED, 2002. cap. 6, p. 205.

SÖDERSRTROM, K. O.; RINNER, R.; HAVU, V. K. H.; JÄRVINEN, M.; RINNE, A. Hodgkin's disease: a malignancy of follicular dendritic cells? **Lancet**, v. 343, p. 422-423, 1994.

SOUZA, C. A.; Hodgkin's disease in Brasil: a clinicopathologic study. **Haematologica**, v. 82, p. 127-128, 1997.

SPECHT, L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. **Cancer Treat. Rev.**, v. 18, p. 21-53, 1991.

SPECHT, L.; NISSEN, N. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. **Eur. J. Haematol.**, v. 41, p. 80-87, 1988.

SPECTOR, N.; COSTA, M. A.; PULCHERI, W.; SALGADO, R.C.; NUCCI, M.; ANDRADE, C. A.; MORAIS, J. C.; GASTRO, O.; SCAKESKY, A. F.; BRABO, E.; JORGE, E.; ALLAN, S. E.; OLIVEIRA, H. P. C – MOPP / ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin disease in Brazil. **Cancer**, v. 71, p. 2823-2827, 1993.

STEIN, H. Hodgkin Lymphomas: introduction. *In*: JAFFE, E. S.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J. W. **Pathology and genetic of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues:** World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARCP, 2001. cap. 8, p. 239.

STEIN H.; DELSOL, G.; PILERI, S.; SAID, J. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *In*: JAFFE, E. S.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J. W.

(Ed.). **Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues**: World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARCP, 2001a. cap. 8, p. 240-243.

STEIN H.; DELSOL, G.; PILERI, S.; SAID, J.; MANN, R.; POPPEMA, S.; SWERDLOW, S.H.; JAFFE, E. S. Classical Hodgkin lymphoma. *In*: JAFFE, E. S.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; VARDIMAN, J. W. (Ed.). **Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues**. World Health Organization classification of tumours. Lyon, IARCP, 2001b. cap. 8, p. 244-253.

STEINER, C. Über eine eignartige unter dem bilde der pseuoleukamie verlaufende tuberculose des lymphatis – chen apparatus. **Ztselir. Heilk.**, v. 19, p. 957-970, 1978.

STEINMAN, R. M.; COHN, Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. **J. Exp. Med.**, v. 137, p. 1142-1162, 1973.

TAKESHITA, M.; FALK, S.; SCHWETEJE, J.; STUTTE, H. J. Morphological and immunohistochemical studies of Hodgkin's disease in the spleen. **VIRCHOWS/ARCH**, v. 415, p. 429-436, 1989.

TEILLET, F.; BOIRON, M.; BERNARD, J. A reappraisad of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease. **Cancer**, v. 31, p. 1723-1729, 1971.

THOMAS, R. K.; RE, D.; WOLF, J.; DIEHL, V. Hodgkin's lymphoma- molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. **Lancet**, v. 5, p. 11-18, 2004.

TUBIANA, M.; HENRY-AMAR, M.; CARDE, P. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. **Blood**, v. 73, p. 47-56, 1989.

UEHIRA, K.; AMAKAWA, R.; ITO T; UEHIRA, T.; OZAKI, Y.; SHIMIZU, T.; FUJIMOTO, M.; INABA, M.; FUKUHARA, S. A Hodgkin's disease cell line, KM-H2, shows biphenotypic features of dendritic cells and B cells. **Int. J. Hematol.**, v.73, p. 236-244, 2001.

VASSALLO, J. Hematopatologia – aspectos gerais. *In*: ALVES, V. A F.; BACCHI, C. E.; VASSALLO, J. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999, cap. 11, p. 127-134.

VASSALLO, J.; BROUSSET, P.; KNECHT, H. Detection of Epstein-Barr Virus in Hodgkin's disease. **Appl. Immunohist.**, v. 1; p. 213-219; 1993.

von SPRONSEN, D. J.; VELDHUIS, G. J. New developments instaging aand follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. **Neth. J. Med.**, v. 61, n. 9, p. 278-284, 2003.

von WASIELEWSKI, R.; MENGEL, M.; FISCHER, R.; HANSMANN, M.L.; HÜBNER, K.; FRANKLIN, J.; TESCH, H.; PAULUS, U.; WERNER, M.; DIEHL, V.; GEORGII, A. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. **Am. J. Pathol.**, v. 151, p. 1123-1130, 1997.

von WASIELEWSKI, R.; MENGEL, M.; FISCHER, R.; HÜBNER, K.; HANSMANN, M. L.; DIEHL, V.; GEORGII, A. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. **Blood**, v. 95, p. 1207-1213, 2000.

von WASIELEWSKI, S.; FRANKLIN, J.; FISCHER, R.; HUEBNER, K.; HANSMANN, M. L.; DIEHL, V.; GEORGIL, A.; VON WASIELEWSKI, R. 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.

WEIS, L. M.; MOVAHED, L. A.; WARNE, R. A Origin of Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, p. 543-545, 1989.

WICK, M. R.; SWANSON, P. E.; ROCAMORA, A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal anti-body HMB-45. An Immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. **J. Cutan Pathol.**, v. 15, p. 201-207, 1988.

WILKS, S. Cases of enlargement of the lymphatics glands and Spleen, (or, Hodgkin's disease). **Guy's Hospital Reports**, v. 11, p. 56-57, 1865.

WILJHUIZEN, J.; VRINTS, L. W.; JAIRAM, R.; BREED, P. M.; WIJNEN, M.; BOSCH, L. J.; COMEMELIN, M. A.; KONING, J.; VERHAGEN-TEULINGS, M. Grades of nodular sclerosis (NS I- NS II) in Hodgkin's disease. Are they of independent prognostic value. **Cancer**, v. 63, p. 1150-1153, 1989.

YAMASHIRO-MATSURA, S.; MATSUMURA, F. Purification and characterization of an F-actin-bundling 5S-kilodalton protein from HeLa cells. **J. Biol. Chem.**, v. 260, p. 5087-5097, 1985.

YUNG, L.; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma. **Lancet**, v. 361, p. 943- 951, 2003.

ZANDER, T.; WIEDENMANN, S.; WOLF, J. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. **Ann. Oncol.**, v. 13, p. 67-74, 2002.

ZHANG, J.; XU, J.; JIA, S. Infiltration dendritic cells into cervical lymph nodes in laryngeal carcinoma. **Zhonghna Er Bi Yan Hon Ke Za Zhi**, v.35, p. 472-474, 2000.

ZHOU, X. H.; ZHAO, T.; YU, J.; SHEN, X. M.; ZHU, M. G. Explore of origin of H/RS cells on protein and gene. **Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi**, v. 24, n. 10, p. 510-514, 2003.

APÊNDICES



APÊNDICES

Apêndice A – Protocolo Clínico dos Pacientes

LINFOMA DE HODGKIN

Procedência dos dados – Instituição: _____

1. Prontuário: _____ Ficha: _____
 Nome: _____
 Idade: _____ Sexo: _____ Profissão: _____
 Procedência: _____ Estado Civil: _____

2. Primeiros sintomas: _____

3. Data dos primeiros sintomas: _____ (até o diagnóstico em meses).

4. Exame físico:

() Febre () Gânglios _____
 () Perda ponderal () Fígado _____ cm
 () Suores noturnos () Baço _____ cm
 () Prurido () Mediastino – Bulky () _____
 () Palidez () Outros _____

5. Estádio Clínico:

() I () III
 () II () IV

6. Fatores prognósticos (por ocasião do diagnóstico):

6.1. LDH: _____

6.2. VHS: _____

6.3. Eosinófilo: N.º relativo _____
 N.º absoluto _____
 Linfócito: N.º relativo _____
 N.º absoluto _____

7. Biópsia Ganglionar:

7.1. Morfologia

gg _____ data _____ registro: _____

CAC _____

DPML _____

ICC _____

SCMS _____

Subtipo: _____

7.2. IHQ

data: _____ registro: _____

resultados: CD 15 _____
 CD 30 _____
 fascina _____
 S100 _____

8. Biopsia Óssea:
BO _____ data: _____
Infiltração medular: () sim () não
9. Tratamento - Protocolo utilizado:
() MOPP () C MOPP – ABV
() MOPP – ABV () ABVD
() EBVM – Mp – Etop () Outros _____
Ciclos previstos: _____ Ciclos realizados: _____
Período: _____
10. Realizou radioterapia?
() Sim () Não
Se afirmativo, localização: _____
Período: _____
11. Houve remissão? () sim () não
Se afirmativo, foi completa? () sim () não
12. Houve recidiva? () sim () não
Se afirmativa, localização: _____
13. Situação atual:
a) Período de avaliação: _____ (da primeira consulta.
b) Última notícia: data: ____/____/____
Estado Clínico:
() óbito em ____/____/____ () sem notícia
() outros
14. Observações:



Apêndice B – Tabela 21

Distribuição dos pacientes com LHCEN segundo hemograma, LDH, VHS – Fascina. Fortaleza-Ce, 1996-2002.

Padrão CDF		N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
HEMÁCIAS	CDF 1	3	3,2467	1,0797	2,26	3,0800	4,40
	CDF 2	18	4,3356	,6563	2,90	4,4500	5,20
	CDF 3	17	4,4847	,4952	3,60	4,5000	5,50
	Total	38	4,3163	,6877	2,26	4,4450	5,50
HEMOGLOBINA	CDF 1	3	8,567	3,553	5,9	7,200	12,6
	CDF 2	18	10,989	2,432	7,0	11,300	14,8
	CDF 3	17	12,488	2,174	7,9	12,6000	16,6
	Total	38	11,468	2,591	5,9	11,850	16,6
HEMATÓCRITO	CDF1	3	28,133	9,530	21,2	24,200	39,0
	CDF2	18	34,778	7,106	23,0	35,250	45,0
	CDF3	17	37,876	4,894	27,5	39,000	48,0
	Total	38	35,639	6,788	21,2	36,500	48,0
LEUCÓCITOS	CDF 1	3	5923,33	1285,94	4450	6500,00	6820
	CDF 2	18	10898,89	4797,89	2100	10350,00	18800
	CDF 3	17	9715,88	4743,78	4000	8600,00	22520
	Total	38	9976,84	4708,97	2100	9450,00	22520
BASTONETES	CDF 1	3	3,33	2,08	1	4,00	5
	CDF 2	18	1,28	1,41	0	1,00	6
	CDF 3	17	1,18	1,55	0	1,00	5
	Total	38	1,39	1,59	0	1,00	6
SEGMENTADOS	CDF 1	3	78,000	6,245	73,0	76,000	85,0
	CDF 2	18	69,722	12,043	30,0	69,500	85,0
	CDF 3	17	66,682	11,919	45,0	69,400	88,6
	Total	38	69,016	11,810	30,0	70,000	88,6
EOSINÓFILOS	CDF 1	3	2,000	1,00	1,0	2,000	3,0
	CDF 2	18	4,961	3,726	,0	4,000	12,0
	CDF 3	17	5,765	5,172	0,8	3,000	15,7
	Total	38	5,087	4,358	,0	3,000	15,7
BASÓFILOS	CDF 1	3	,333	,577	,0	,000	1,0
	CDF 2	18	,367	,683	,0	,000	2,0
	CDF 3	17	,324	,402	,0	,000	1,0
	Total	38	,345	,551	,0	,000	2,0
LINFÓCITOS	CDF 1	3	9,000	5,000	4,0	9,000	14,0
	CDF 2	18	17,011	10,761	2,0	14,000	50,0
	CDF 3	17	20,459	10,321	5,1	19,000	39,0
	Total	38	17,921	10,509	2,0	15,300	50,0
MONÓCITOS	CDF 1	3	7,333	3,512	4,0	7,000	11,0
	CDF 2	18	6,661	3,889	1,0	6,500	18,0
	CDF 3	17	5,888	2,850	3,0	6,000	13,0
	Total	38	6,368	3,369	1,0	6,000	18,0
L. D. H.	CDF 1	3	257,67	72,39	190	249,00	334
	CDF 2	18	352,78	187,76	118	322,50	726
	CDF 3	17	389,29	166,71	170	373,00	745
	Total	38	361,61	172,53	118	330,00	745
VHS	CDF 1	3	61,667	43,684	25,0	50,000	110,0
	CDF 2	18	48,944	25,721	8,0	42,500	100,0
	CDF 3	17	62,235	41,486	1,0	52,000	143,0
	Total	38	55,895	34,594	1,0	50,000	143,0

Fonte: HUWC – Serviço de Hematologia – UFC / ICC.
Teste Mann-Whitney



ANEXOS

ANEXOS

Anexo A – Valores de referência do hemograma HUWC
 Valor Norm 1 = Masculino, Valor Norm 2 = Feminino

 HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER CANTIDIO
 LABORATORIO CENTRAL
 SETOR HEMATOLOGIA

N 3700 VAL NORM 1

19 Abr 2004 a 14:36

	Limites Inf		Limites Sup	
WBC	3.6	K/uL	10.0	K/uL
NEU	1.4	K/uL	40.0	%N
LYM	0.7	K/uL	20.0	%L
MONO	0.1	K/uL	2.0	%M
EOS	0.1	K/uL	1.0	%E
BASO	0.0	K/uL	0.0	%B
RBC	4.50	M/uL	6.00	M/uL
HGB	13.0	g/dL	18.0	g/dL
HCT	40.0	%	54.0	%
MCV	80.0	fL	98.0	fL
MCH	27.0	pg	32.0	pg
MCHC	31.0	g/dL	36.0	g/dL
RDW	11.5	%	16.0	%
PLT	140.	K/uL	500.	K/uL
MPV	7.2	fL	11.1	fL
PCT	0.12	%	0.36	%
PDW	10.0	10(GSD)	25.0	10(GSD)

N 3700 VAL NORM 2

19 Abr 2004 a 14:36

	Limites Inf		Limites Sup	
WBC	3.6	K/uL	10.0	K/uL
NEU	1.4	K/uL	40.0	%N
LYM	0.7	K/uL	20.0	%L
MONO	0.1	K/uL	2.0	%M
EOS	0.1	K/uL	1.0	%E
BASO	0.0	K/uL	0.0	%B
RBC	4.00	M/uL	5.60	M/uL
HGB	11.5	g/dL	16.4	g/dL
HCT	35.0	%	48.0	%
MCV	78.0	fL	98.0	fL
MCH	27.0	pg	32.0	pg
MCHC	31.0	g/dL	36.0	g/dL
RDW	11.5	%	16.0	%
PLT	140.	K/uL	500.	K/uL
MPV	7.2	fL	11.1	fL
PCT	0.12	%	0.36	%
PDW	10.0	10(GSD)	25.0	10(GSD)





Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 296/03

Fortaleza, 25 de agosto de 2003

Protocolo COMEPE nº 132/03

Pesquisador responsável: Julieta Maria Mendes Frota de Almeida

Deptº./Serviço: Departamento de Patologia e Medicina Legal/UFC

Título do Projeto: "Células Dendríticas Foliculares - Avaliação Imunofenotípica na Doença de Hodgkin, Subtipo Esclerose Nodular"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 31 de julho de 2003.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/IIUWC/UFC

