

**ENEIDA DE MATTOS BRITO OLIVEIRA VIANA**

**LINFOMAS NÃO HODGKIN : ENVOLVIMENTO MEDULAR E CORRELAÇÃO  
CLÍNICO-LABORATORIAL**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
HEMOCE  
1997**

**ENEIDA DE MATTOS BRITO OLIVEIRA VIANA**

**LINFOMAS NÃO HODGKIN : ENVOLVIMENTO MEDULAR E CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL**

**ORIENTADORES : DRª. ALANA MONTENEGRO  
DR. DÁRIO ROCHA**

**Monografia apresentada como requisito final para conclusão do XI Curso de Especialização de Hematologia e Hemoterapia / Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ  
FORTALEZA - CEARÁ - BRASIL  
FEVEREIRO/1997**

A DEUS,  
QUE TODOS OS DIAS ME MOSTRA QUE PARA ELE TUDO É POSSÍVEL

AOS MEUS PAIS, ANTONIO CARLOS E ELSA,  
MEU MARIDO, AQUILES,  
MEUS IRMÃOS E CUNHADOS,  
QUE ESTÃO SEMPRE COMIGO AONDE QUER QUE EU ESTEJA

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AO DR MURILO MARTINS E DR ORMANDO, QUE CONCILIAM TÃO BEM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

À DRA CLARA, MEU OBRIGADA SEMPRE E POR TUDO

À DRA ALANA E FANCA, MACRO-AMIGAS DO MICRO

À DRA ANA PAULA, MINHA AMIGA E "ORIENTADORA" TAMBÉM

À DRA VÂNIA, QUE JUNTO COM A VIVIANE, CÉLIA E, TAMBÉM, JOVANI FAZEM O CURSO ACONTECER

AO DR DÁRIO, QUEM EU TANTO INCOMODEI E TANTO ME ENSINOU

AO DR HERIVALDO, GENTIL E LUCIANA, PELOS ESTÍMULOS E TORCIDA

AO DR SÉRGIO HONORATO, MEU REVISOR E CAMARADA

À DONA NIZALBA, QUE TANTO ME AJUDOU EM TODAS AS BIÓPSIAS

AO PESSOAL DA QUIMIOTERAPIA E O RESTANTE DA HEMATOLOGIA, PELO DIA-A-DIA

AO MEUS AMIGOS DO CURSO, GENTE MUITO BOA

À TODOS QUE ME AJUDARAM, DE QUEM EU TENHO SAUDADE E QUE SABEM DISSO

## **ÍNDICE**

RESUMO	PAG. 07
INTRODUÇÃO	PAG. 08
MATERIAL E MÉTODOS	PAG. 14
RESULTADOS	PAG.17
DISCUSSÃO	PAG.29
CONCLUSÃO	PAG.37
ABSTRACTS	PAG.38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	PAG.39

## **RESUMO**

Este estudo foi realizado com o objetivo de um melhor conhecimento dos linfomas não Hodgkin no nosso meio. Avaliar os tipos e subtipos histológicos mais freqüentes. Analisar a freqüência do envolvimento medular pela doença e a sensibilidade do aspirado e biópsia óssea no nosso Serviço para o estadiamento e diagnóstico do LNH. Estudar a freqüência dos padrões de infiltração e a associação do mesmo com o tipo e subtipo histológico do linfoma e com dados clínicos como : idade, sexo, estadiamento, presença de sintomas B, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia e com dados laboratoriais como: níveis de Hb, plaquetas, leucócitos, LDH sérico, ácido úrico e VHS.

Descrevemos os métodos utilizados, o material selecionado e os resultados obtidos. Fizemos ainda uma análise comparativa com os dados existentes na literatura.

## INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias do sistema imunológico de células B ou T que usualmente se originam nos linfonodos mas que podem acometer quaisquer órgãos do corpo. Thomas Hodgkin, em 1832, foi o primeiro a perceber que linfadenopatias poderiam ocorrer primariamente e não ser necessariamente secundárias à infecções ou outras neoplasias<sup>8</sup>. Até o início do século, o estudo se limitava às características clínicas e à histopatologia dos linfomas<sup>17</sup>. Na década de setenta houve um grande salto com a imunopatologia<sup>33</sup> e a detecção, através de anticorpos monoclonais, da célula de origem, linfócitos B e T e seus estágios sequenciais de desenvolvimento, possibilitando assim, a caracterização de subtipos de linfomas não Hodgkin. Nos anos oitenta, a origem linfóide foi confirmada à nível molecular<sup>8</sup> pela identificação do gene específico da imunoglobulina (linfomas de células B) e dos rearranjos genéticos do receptor de células T (linfomas de células T). Desde então, o estudo dos Linfomas não Hodgkin tem passado por diversas fases de uma forma exponencial devido as pesquisas constantes através do surgimento de técnicas sofisticadas e, a partir daí, levando ao nascimento de novas entidades.

Diversas formas de classificação têm sido propostas desde 1938, quando Robb-Smith elaborou a primeira classificação histológica dos linfomas<sup>33</sup> que entretanto, não esclarecia os critérios diagnósticos. Em 1956, Rappaport<sup>27</sup>, baseado no padrão de crescimento das células linfomatosas, seu tamanho e sua forma, correlacionou a morfologia com a evolução clínica dos pacientes, e foi, por muito tempo, a classificação

mais utilizada. Em 1974, nos EUA, Lukes e Collins<sup>19</sup> incorporaram à morfologia o subtipo histológico e imunológico, o mesmo ocorrendo em paralelo com o surgimento da classificação de Kiel<sup>18</sup> na Europa. Já em 1982, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA, na tentativa de conciliar as diversas classificações que havia, patrocinou um estudo multinacional que culminou com a elaboração da *Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas for clinical usage*<sup>22</sup>, que validava as classificações já existentes e objetivava fazer uma correspondência entre elas uniformizando assim a linguagem entre os patologistas, traduzindo as diversas entidades aos clínicos em termos de prognóstico, e podendo comparar resultados de estudos clínicos de esquemas terapêuticos realizados em centros de todo o mundo. A Working Formulation ( WF ) não tensionava ser mais uma classificação. Embora tenha sido muito útil, é difícil comparar resultados obtidos antes de 1982 e também tentar encaixar novas entidades clinicopatológicas descobertas a partir dessa data na WF. Em 1993, o International Lymphoma Study Group, em Berlin, propôs uma nova classificação, a REAL - Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, que através das técnicas morfológicas, imunológicas e genéticas disponíveis, redefiniram e criaram novas entidades, algumas das quais estavam englobadas na categoria miscelânea da Working Formulation, como por exemplo, o Linfoma das células do Manto e o Linfoma de MALT <sup>10</sup>.

Anualmente, mais de 40.000 novos casos são diagnosticados nos EUA <sup>8</sup>, correspondendo à 4% dos óbitos por cânceres. A frequência maior é após a quarta década e sempre descrito uma prevalência do sexo masculino <sup>8,17</sup>. A incidência tem aumentado progressiva e significativamente, com taxas em torno de 50% nos EUA no período de 1973 à 1988 <sup>34</sup>. Parte desse aumento nas taxas de incidência dos LNH tem sido atribuída ao surgimento de novas técnicas diagnósticas que reconheceram como

LNH algumas patologias que eram tidas como carcinomas ( ex: linfoma anaplásico de grandes células ) ou mesmo pseudolinfomas, entidades benignas ( ex: linfoma de MALT ) e particularmente ao crescimento do número de infecções pelo HIV, principalmente relacionada aos linfomas de alto grau como o imunoblástico de grandes células e o de pequenas células não clivadas <sup>16</sup>.

A medula óssea é o sítio de infiltração mais freqüente e, por ocasião do diagnóstico, a freqüência de positividade varia amplamente de 16 à 90% <sup>7</sup>, sendo mais frequentemente observada nos LNH de baixo grau, em 50-60% dos casos <sup>7</sup>. Além do tipo histológico, a presença de infiltração linfomatosa medular depende de inúmeros outros fatores como, por exemplo: tamanho do fragmento da biópsia, sítio e número de locais nos quais foram realizados tal procedimento, técnicas de preparação, dificuldades em distinguir o conteúdo linfocitário medular normal, lesões benignas de uma infiltração maligna por linfócitos <sup>7</sup>.

A biópsia óssea é o teste *gold-standard* para avaliação na fase de estadiamento e diagnóstico dos linfomas<sup>14,20,27</sup>, sendo o procedimento de fácil execução e raramente levando à complicações <sup>9,13,15</sup>. A presença ou não de infiltração medular vai implicar em diferentes regimes terapêuticos, se a estratégia será paliativa ou curativa. A biópsia óssea também tem como indicação a avaliação da resposta à quimioterapia e da recorrência da doença em pacientes previamente tratados, e ocasionalmente, leva ao diagnóstico primário do linfoma <sup>18,20</sup>. Daí porque, um exame e interpretação adequados da biópsia óssea é mandatório. Já tem sido demonstrado que a classificação histológica do linfoma infiltrativo da medula é possível pela biópsia óssea e que, é compatível com a histologia ganglionar em 76% dos casos <sup>27,32</sup>. Geralmente a biópsia óssea provê as informações mais úteis, raramente o aspirado é diagnóstico enquanto o fragmento medular não o é <sup>20</sup>. Mas apesar da menor

sensibilidade, o mielograma tem muito valor e não deve ser desprezado. Além da maior praticidade levando à resultados em menos de 24 horas, quando associado à imunocitologia, tem sua sensibilidade aumentada consideravelmente, de 58 para 97% nos LNH de baixo grau<sup>27</sup>. Para o diagnóstico de infiltração medular nos LNH de alto grau, a citomorfologia tem sensibilidade equivalente à biópsia óssea<sup>27</sup>. A maior dificuldade de um diagnóstico citomorfológico adequado de envolvimento da medula óssea é a falha em diferenciar células linfomatosas sem atipias características dos linfócitos medulares normais<sup>27</sup>.

Não só o fato de se há ou não infiltração medular mas também o padrão de infiltração encontrado e ainda, o aspecto da medula não infiltrada, são importantes indicadores prognósticos<sup>28</sup>. Na LLC sabe-se que o padrão de infiltração da MO é o parâmetro prognóstico isolado mais importante<sup>26</sup> bem como, nos LNH de alto grau<sup>23</sup>.

Quatro padrões de infiltração medular são descritos<sup>20,25,26,27,30</sup>. No padrão *Nodular ou Focal* se observa a presença de nódulos de linfócitos maduros, de número variável, na maioria das vezes, maiores que os folículos linfóides normais e sem as áreas centrais claras. Não há comprometimento intersticial e o tecido hematopoiético está preservado, bem com os adipócitos e a arquitetura da medula óssea. Algumas vezes pode-se visualizar tanto nódulos paratrabeculares como não paratrabeculares. O espaço medular ocupado pelo linfoma é menor que 30%<sup>20</sup>. O padrão *Intersticial* mostra algum grau de substituição do tecido hematopoiético normal por linfócitos maduros, mas com preservação dos adipócitos e da estrutura medular. Geralmente quando ocorre, há uma infiltração medular generalizada, porém o tecido hematopoiético e os adipócitos estão bem distribuídos. O padrão *Misto* seria uma combinação dos padrões nodular e intersticial. No padrão *Difuso* há uma maciça

substituição do tecido hematopoiético normal por infiltrado de linfócitos maduros. O padrão mais comum é o focal com uma incidência em torno de 70% <sup>20</sup>.

Alguns casos de linfoma manifestam uma predileção por um padrão de infiltração medular em particular. Nos linfomas foliculares de pequenas células clivadas e no misto parece predominar o padrão nodular, e na maioria das vezes, paratrabecular. Nos linfocíticos de pequenas células também há uma maior incidência do padrão focal, porém com o predomínio não paratrabecular. Já os linfomas de pequenas células não clivadas, o linfoblástico e a maioria dos linfomas T periféricos têm uma maior frequência de padrão difuso <sup>20</sup>.

O valor prognóstico da medula óssea não infiltrada tem sido também estudado <sup>23</sup>. A presença de nódulos linfóides, após afastados doenças auto-imunes, infecções e metástases tem sido associada à um bom prognóstico <sup>23</sup>. Enquanto isso, hipocelularidade, reação leucemóide, aumento dos mastócitos medulares e um aumento da hemossiderina medular que reflete uma eritropoiese diminuída ou ineficaz são fatores de um prognóstico ruim, principalmente associados aosLNH de baixo grau <sup>23</sup>.

Vários fatores clínicos e laboratoriais se correlacionam bem com o prognóstico do paciente além da infiltração medular. As citopenias periféricas podem estar associadas à uma infiltração substancial da medula por células linfomatosas <sup>5</sup>. A idade do paciente evidentemente associa-se com a capacidade do mesmo em suportar o tratamento intensivo que sempre se aplica à essas patologias <sup>5,31,33</sup>.

O estadiamento clínico também é importante na avaliação inicial do paciente pois uma doença localizada está sempre associada à uma sobrevida mais longa e considerando os estágios III e IV, quando há infiltração medular, as taxas de sobrevida caem bastante <sup>5</sup>. Apesar do que, a classificação de Ann Arbor foi descrita

inicialmente para a Doença de Hodgkin (DH) e enfatiza principalmente sua forma de disseminação linfonodal, no que difere um pouco dos LNH agressivos. De tal forma, não seria a forma mais adequada para o estadiamento, porém foi assimilada e é usada amplamente <sup>4</sup>.

Os sintomas B estão associados à adversidade principalmente na DH e nos linfomas de grandes células. Quando estudada, performance status tem maior importância prognóstica que os sintomas B <sup>5</sup>. A presença de linfadenopatias, hepatomegalia e esplenomegalia também tem valor prognóstico já estudado <sup>26,29</sup>.

Os níveis séricos de LDH, de dosagem acessível em qualquer meio, estão bem correlacionados com a capacidade proliferativa dos linfomas <sup>5,14</sup>. A dosagem da fofastase alcalina e a averiguação da velocidade de hemossedimentação também devem ser avaliadas ao diagnóstico e pós-tratamento.

Os Linfomas Não Hodgkin são entidades bastante heterogêneas, sendo que seus subtipos histológicos têm prevalências e comportamentos distintos em diferentes regiões geográficas do mundo. É importante a apresentação de experiências nacionais desses dados para podermos ter um melhor conhecimento dessa doença em nosso meio.

Deste modo, o presente estudo se propõe à análise dos subtipos histológicos e padrão de infiltração medular e ganglionar, bem como, sua associação com fatores clínicos e laboratoriais indicadores prognósticos em pacientes com Linfoma não Hodgkin diagnosticados no Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do Ceará/ HEMOCE, no Serviço de Hematologia/Hemoterapia, no período de março de 1995 à março de 1996, e comparar com os dados disponíveis em literatura mundial.

## MATERIAL E MÉTODOS

*Pacientes.* Durante um período de treze meses ( Março/1995 à Março/1996 ), foram realizadas trezentas e uma biópsias de medula óssea no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC/Hemoce, para diagnóstico, estadiamento ou *follow-up* de pacientes portadores de hemopatologias já estabelecidas ou clinicamente suspeitas : citopenias, febre de origem obscura, massas abdominais ou torácicas. Cento e dois casos ( 33.8% ) tratavam-se de portadores de Linfoma não Hodgkin ou LLC e destes, cinquenta (16.1% do total) eram pacientes especificamente em fase de estadiamento ou em investigação diagnóstica, isto é, não tratados no momento em que foram realizadas as biópsias. Estes casos formam a base deste estudo.

*Biópsias de medula óssea.* As biópsias foram realizadas através da penetração óssea, com agulha de Jamshidi, da região da crista ilíaca posterior superior direita ou esquerda, na técnica já padronizada <sup>9,13,15</sup>. Após posicionar o paciente em decúbito lateral direito ou esquerdo, o que também pode ser feito em decúbito ventral, é realizada assepsia do local correspondente à crista ilíaca pôstero-superior, com uma margem de segurança de aproximadamente 20cm. É então, realizada anestesia local, com Xilocalina à 20%, inicialmente subcutânea com aprofundamento posterior até o alcance do periosteo, o qual deve ser infiltrado bastante para um melhor alívio da dor. Então, com uma lâmina de bisturi, faz-se uma pequena incisão da pele com aprofundamento, para evitar laceração quando na penetração da agulha de Jamshidi. Esta é inserida com o mandril, em movimentos rotatórios, e este deve ser retirado logo

após sinte-se ter passado o periósteo. Ai, continua-se inserindo a agulha com os mesmos movimentos de rotação, até ter penetrado aproximadamente 2 à 2,5 cm no osso. Após sentir a agulha bem fixa, faz-se movimentos de alavanca, para fratura do fragmento. A agulha é então retirada lentamente. O fragmento, é expelido de dentro da agulha com o auxílio de um estilete, no sentido distal proximal. É realizado imprint do fragmento que, então é depositado em um frasco contendo solução de Bouin. Foram obtidos fragmentos de aproximadamente 2cm<sup>2,3,13</sup>, fixados em Bouin, descalcificados, automaticamente processados e embebidos na parafina. Então, realizados cortes de 4 à 6  $\mu$ , corados rotineiramente com May-Grunwald-Giemsa. Foram realizados imprints do material obtido. Para este estudo, além da análise rotineira da histologia da medula com tipo de patologia infiltrativa, verificamos atentamente o padrão de infiltração medular.

Baseados em critérios já descritos<sup>25,26,27,30</sup>, quatro padrões de infiltração serão reconhecidos: 1. *Nodular* - nódulos de linfócitos maduros, maiores que os folículos linfóides normais e sem as áreas centrais claras, sem infiltração intersticial e preservação do tecido hematopoiético normal, adipócitos e da arquitetura da medula óssea. 2. *Intersticial* - algum grau de substituição do tecido hematopoiético normal por linfócitos maduros, mas com preservação dos adipócitos e da estrutura medular. 3. *Misto* - uma combinação dos padrões nodular e intersticial. 4. *Difuso* - Maciça substituição do tecido hematopoiético normal por infiltrado de linfócitos maduros.

*Aspirado medular.* Aspirados da medula óssea foram obtidos antes da biópsia, através da mesma incisão cutânea, porém, em uma localização diferente da crista ilíaca. Sabe-se que a aspiração medular realizada antes da biópsia não influencia na celularidade nem na interpretação histológica da amostra obtida<sup>13,19</sup>. Aproximadamente 0.2 à 0.5ml de material medular era retirado para uma seringa de

capacidade de 20ml não contendo qualquer aditivo ou substância<sup>9</sup>. Esfregaços do aspirado eram realizados prontamente, sobre lâminas de vidro, estas sem uso prévio, e secos naturalmente ao ar.

Utilizando as normas da International Working Formulation os linfomas foram classificados baseados na histopatologia principalmente do linfonodo, mas também do baço, massa mediastinal, pele, estômago ou amígdala ou pela avaliação do sangue periférico nas LLC. Com base nessa classificação, as neoplasias foram classificadas em grupos de baixo grau, grau intermédio e alto grau.

Dados clínicos e laboratoriais, incluindo sexo do paciente, idade, estadiamento segundo a Classificação de Ann Arbor, sintomas B, presença de adenomegalia periférica, hepatomegalia, esplenomegalia, nível sérico de LDH, ácido úrico, VHS, Hb, leucometria e plaquetometria foram obtidos a partir dos registros clínicos.

Acredita-se que o estudo não terá nenhuma violação da Ética, tendo em vista que os procedimentos utilizados fazem parte da rotina para o diagnóstico e estadiamento dos Linfomas não Hodgkin. O erro alfa será fixado em 0,05.

## RESULTADOS

Cinqüenta casos de LNH foram diagnosticados no Serviço de Hematologia / Hemoterapia do Hospital Universitário Walter Cantídio / Universidade Federal do Ceará / HEMOCE, num período de treze meses ( Março / 1995 à Março / 1996).

⇒ Achados Clínicos

*Idade e Sexo* : A idade média ao diagnóstico foi de 53,5 anos, com uma faixa de variação de 15 à 84 anos ( Tabela 2 ) e com um desvio padrão = 16,95. Vinte e sete pacientes eram mulheres e vinte e três homens, com uma relação com uma relação homem:mulher de 1 : 1,17. A distribuição por grupos de idade não diferiu, para cada sexo, significativamente (  $\chi^2=3,93$  ;  $p=0,416$  ) ( Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição por Sexo e Grupos Etários dos Pacientes Portadores de Linfoma

FAIXA ETÁRIA	HOMEM	MULHER
< 20 anos	01	01
20-39 anos	04	04
40-59 anos	07	14
> 60 anos	11	8
Total	23	27

*Sintomas, Sítios de Infiltração e Estadiamento* : Trinta e quatro pacientes ( 68% ) apresentavam sintomas B, enquanto 16 casos ( 32% ) foram classificados como A. Trinta e nove casos ( 78% ) tinham linfadenopatia. Esplenomegalia ocorreu em 46% dos pacientes ( 23/50 ) e hepatomegalia foi reportada em 50% dos casos (25/50). Houve três casos com sítio primário extranodal : estômago (n=2) e amígdala (n=10) e três casos com infiltração, por contigüidade, de outros órgãos : pele, mama e vesícula.

Quanto ao estadiamento clínico, pela Classificação de Ann Arbor, três pacientes encontravam-se no estadio II ( 6% ), seis casos eram estadio III ( 12% ) e os restantes 41 casos foram classificados como IV ( 82% ) ( Tabela 3 ). Não houve relação significativa entre o grau de agressividade e o estadiamento clínico do linfoma (  $\chi^2=3,93$ ;  $p=0,27$  ). Trinta e nove casos ( 78% ) apresentaram envolvimento da medula óssea pelo linfoma ( Tabela 3 ).

Tabela 2. Classificação Histológica & Estadiamento Clínico.

Classificação Histológica	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
Baixo Grau	00	01	19	20
Grau Intermediário	01	03	12	16
Alto Grau	01	00	03	04
Não Classificados	01	02	07	10
Total	03	06	41	50

Tabela 3. Achados Clínicos &amp; Classificação do Linfoma pela Working Formulation.

	Baixo Grau	Grau Intermediário	Alto Grau	Não Classificados	Total
<b>IDADE</b>					
<20 anos	00	01	01	00	02
20-39 anos	02	02	01	03	08
40-59 anos	09	08	00	05	22
>60 anos	09	05	02	02	18
<b>ESTADIAMENTO</b>					
II	00	01	01	01	03
III	01	03	00	02	06
IV	19	12	03	07	41
<b>SINTOMAS B</b>					
presença	12	14	03	05	34
ausência	08	02	01	05	16
<b>LDH</b>					
≤ 500	09	04	02	05	20
>500	09	12	02	04	27
<b>VHS</b>					
≤ 50	11	11	01	07	30
>50	07	07	02	01	17
<b>ÁC. ÚRICO</b>					
≤ 6,5	13	13	03	08	37
>6,5	03	03	00	02	08
<b>HB</b>					
≤ 10	10	09	00	06	25
> 10	10	07	04	04	25
<b>PLAQUETAS</b>					
≤150.000	10	05	01	04	20
>150.000	10	11	03	06	30
<b>LEUCÓCITOS</b>					
≤5.000	01	05	01	05	12
>5.000	19	11	03	05	38

*Achados laboratoriais* : Os níveis de Hb variaram de 4,0 à 16,0 g/dl, com uma mediana de 10,5 g/dl. Dezesete pacientes tiveram Hb < 10mg/dl (34%). A leucometria variou de 1.300 à 220.900/mm<sup>3</sup> com uma mediana de 9.400/mm<sup>3</sup>. Dez pacientes tiveram leucócitos < 5.000/mm<sup>3</sup> ( 20% ) e 24 ( 48% ) tiveram uma contagem > 10.000/mm<sup>3</sup>. A contagem de plaquetas variou de 9.200 à 574.000/mm<sup>3</sup>, tendo uma mediana de 192.000/mm<sup>3</sup>. Treze pacientes tinham plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> ( 26% ). Os níveis de LDH sérico variaram de 240 à 3672 U/l, com uma média de 729,8U/l. O VHS variou de 03 à 160 mm, com um valor médio de 55,7mm. O ácido úrico sérico foi de 1,0 à 24mg/dl, com uma média de 5,0 mg/dl ( Tabela 3 ).

A distribuição dos pacientes conforme o grau de agressividade do linfoma não foi estatisticamente diferente para LDH ≤500U/l ou LDH > 500U/l (  $\chi^2=3,14$ ;  $p= 0,37$  ), talvez tal resultado se deu pelo número de casos do presente estudo (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação Histológica & Nível Sérico de LDH.

Classificação Histológica	LDH ≤ 500U/l	LDH > 500U/l	Total
Baixo Grau	09	09	18
Grau Intermediário	04	12	16
Alto Grau	02	02	04
Não Classificados	05	04	09
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>27</b>	<b>47</b>

⇒ Achados Citomorfológicos.

Dos cinquenta pacientes estudados, apenas trinta e cinco ( 70% ) realizaram aspirado medular. Entre eles, três casos foram de um "dry tap" (8,57%), isto é, não se conseguiu material medular. Quatorze aspirados (40%) apresentaram-se negativos na pesquisa de células linfomatosas, sendo que quatro destes (28,57%), apresentaram também uma biópsia óssea sem sinais de infiltração e os outros dez (71,43%) não confirmaram o envolvimento medular mostrado pela histologia. Dos dezoito casos ( 51,4% ) com aspirado positivo, isto é, com sinais de infiltração, dezessete (94,44%) foram compatíveis com a biópsia e, um caso (5,55%) foi sugestivo de doença linfomatosa, sem evidências da mesma na biópsia. A sensibilidade do aspirado foi de 63%, enquanto a da biópsia foi de 94%. A especificidade do mielograma foi de 80%, seu valor preditivo positivo = 94% e seu valor preditivo negativo de 71% ( Tabelas 5 e 6 ).

Tabela 5. Aspirado Medular & Biópsia Óssea.

	Biópsia Positiva	Biópsia Negativa
<b>Aspirado Positivo</b>	17	01
<b>Aspirado Negativo</b>	10	04

Entre os aspirados positivos, a maior incidência, como havia de se esperar, foi dos linfomas com padrões difuso (22,8%) e intersticial na biópsia óssea. Já nos aspirados negativos, os padrões focal (14,2%) e mista (8,5%) foram os mais frequentes ( Tabela 6 ).

Tabela 6. Aspirado Medular & Padrão de Infiltração à Biópsia Óssea.

Padrão de Infiltração	" Dry Tap"	Aspirado Positivo	Aspirado Negativo	Total
Difuso	02(5,7%)	08(22,8%)	01(2,8%)	11(31,4%)
Focal	-	02(5,7%)	05(14,2%)	07(20%)
Intersticial	01(2,8%)	06(17,1%)	01(2,8%)	08(22,8%)
Misto	-	01(2,8%)	03(8,5%)	04(11,4%)
Sem Infiltração	-	01(2,8%)	04(11,4%)	05(14,2%)
	03(8,5%)	18(51,4%)	14(40%)	35

⇒ Achados Histológicos & Incidência de Infiltração Medular

Nós utilizamos a Working Formulation para estudar a incidência da infiltração medular pelo LNH, no momento do diagnóstico, e para comparar os padrões de doença nos vários subtipos histológicos. Dos cinquenta casos, dez não puderam ser completamente classificados pela WF, ou por pertencerem à novas entidades ou por terem apenas a biópsia óssea disponível para o estudo.

Quatro desses casos ( 8% ) pertencem à novas entidades e entraram na Classificação REAL como sendo : um caso de Linfoma Anaplásico de Grandes Células, que corresponde ao Imunoblástico na WF; um caso de Linfoma Angioimunoblástico, que na WF pode corresponder ao Linfoma Difuso Misto, Difuso de Grandes Células ou Imunoblástico; um caso de Linfoma da Células do Manto, que pode corresponder ao Linfoma de Pequenas Células Clivadas, difuso ou nodular e, mais raramente, ao Difuso Misto ou de Grandes Células Clivadas na WF; e um caso de Linfoma Angiocêntrico, que na WF poderia corresponder ao Linfoma Difuso de Pequenas Células, Misto, Difuso de Grandes Células ou Imunoblástico.

Outros seis casos ( 12% ) também não puderam ser classificados pela WF porque só o fragmento da biópsia medular estava disponível. Em três desses casos (6%) foi realizada imunohistoquímica básica evidenciando positividade para CD45 e  $\lambda$ , implicando em uma neoplasia hematológica de linhagem B, com restrição para  $\lambda$ . Os outros três casos não realizaram estudo imunológico e tiveram diagnósticos baseados no padrão de infiltração medular - sendo um caso com infiltração multifocal por pequenas células clivadas, um caso com infiltração mista ( focal + intersticial ) por pequenas células clivadas, e o outro caso, com infiltração intersticial por células imaturas, no quadro clínico - citopenias, sintomas B, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia, e nos exames laboratoriais - com aumento dos níveis séricos de LDH, fosfatase alcalina e VHS, além de ter sido excluído qualquer processo infeccioso.

Dos quarenta casos que puderam ser avaliados através da WF, vinte ( 40% ) foram classificados como sendo linfomas de baixo grau, dezesseis casos ( 32% ) foram de grau intermediário e quatro casos ( 8% ) sendo de alto grau ( tabela 7).

**Tabela 7. Classificação do Linfoma & Presença de Infiltração Medular**

<b>Classificação Histológica</b>	<b>Biópsia Positiva</b>	<b>Biópsia Negativa</b>	<b>Total</b>
<b>Baixo Grau</b>	<b>19</b>	<b>01</b>	<b>20 (40%)</b>
<b>Grau Intermediário</b>	<b>11</b>	<b>05</b>	<b>16 (32%)</b>
<b>Alto Grau</b>	<b>02</b>	<b>02</b>	<b>04 (08%)</b>
<b>Não Classificados</b>	<b>07</b>	<b>03</b>	<b>10 (20%)</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>11</b>	<b>50</b>

O subtipo histológico mais comum foi o linfocítico de pequenas células/LLC, que correspondeu à 36% dos linfomas, com 94,4% dos casos apresentando infiltração medular. O envolvimento medular se fez presente em 95% (19/20) dos linfomas de baixo grau, 68,7% (11/16) dos linfomas de grau intermediário e em 50% (02/04) dos de alto grau. O segundo subtipo mais freqüente foi o difuso misto que correspondeu à 18% dos linfomas com uma taxa de infiltração medular igual à 77,7% ( Tabela 8 ).

Tabela 8. Classificação do Linfoma pela Histologia do Linfonodo & Incidência de Infiltração de Medula Óssea

Histologia do Linfonodo	Número (%)	Infiltração de Medula Óssea (%)
Baixo Grau	20 (40)	19 (95)
linfocítico pequenas células/LLC	18 (36)	17 (94,4)
folicular pequenas células clivadas	01 (02)	01 (100)
folicular misto	01 (02)	01 (100)
Grau Intermediário	16 (32)	11 (68,7)
difuso pequenas células clivadas	05 (10)	03 (60)
difuso misto	09 (18)	07 (77,7)
difuso grandes células	02 (04)	01 (50)
Alto Grau	04 (08)	02 (50)
imunoblástico	02 (04)	01 (50)
linfoblástico	01 (02)	01 (100)
pequenas células não clivadas	01 (02)	00
Não Classificados	10 (20)	07 (70)
TOTAL	50	39

Houve um predomínio do sexo feminino nos linfomas de baixo grau e alto grau, o mesmo ocorrendo com o sexo masculino nos linfomas de grau intermediário. Foi também observada uma predominância do sexo feminino nos linfomas que apresentaram infiltração óssea. A idade média nos linfomas de baixo grau foi de 56,7 anos, nos de grau intermediário foi de 58,3 anos e nos de alto grau foi de 22 anos. A idade média mais elevada foi no linfoma linfocítico de pequenas células ( 59,6 anos ) e a mais baixa foi no linfoma linfoblástico, igual à 18 anos ( Tabela 9 ).

Tabela 9. Classificação do Linfoma e Relação entre Sexo e Idade Média com Casos que Apresentaram Infiltração Medular

Tipo Histológico	Número	Sexo M/F	Idade Média
<b>Baixo Grau</b>	19	7/12	56,7(26-71)
linfocítico pequenas células/LLC	17	7/10	59,6(43-71)
folicular pequenas células clivadas	01	0/1	26
folicular misto	01	0/1	39
<b>Grau intermediário</b>	11	8/3	58,3(28-77)
difuso pequenas células clivadas	03	1/2	54(45-77)
difuso misto	07	6/1	49,8(28-76)
difuso grandes células	01	1/0	31
<b>Alto Grau</b>	02	0/2	22(18-26)
imunoblástico	01	0/1	26
linfoblástico	01	0/1	18
pequenas células não clivadas	00	0/0	00
<b>Não Classificados</b>	07	3/4	51(21-84)
<b>TOTAL</b>	39	15/24	38,3(18-77)

⇒ Padrão de Infiltração Medular

Houve um predomínio do padrão difuso ( 38,4% ), seguido do padrão focal ( 28,2% ). A frequência do padrão intersticial foi de 20,5% e do misto foi de 12,8%. A maior frequência do padrão difuso ocorreu nos linfomas de baixo grau. Nos linfomas de grau intermediário também predominou o padrão difuso ( Tabela 10 ).

Tabela 10. Padrão de Infiltração Medular por Tipo de Linfoma

Classificação Histológica	Focal	Intersticial	Misto	Difuso	Total
Baixo Grau	02	06	02	09	19(48,7%)
Intermediário	04	01	01	05	11(28,2%)
Alto Grau	01	00	00	01	02(5,1%)
Não Classificados	04	01	02	00	07(18%)
Total	11(28,2%)	08(20,5%)	05(12,8%)	15(38,5%)	39

Foi evidenciado uma maior incidência de níveis de LDH > 500 U/l nos linfomas com infiltração óssea. Porém, para análise de significância estatística entre o padrão de infiltração e os níveis séricos de LDH, agrupamos os padrões tidos como de baixo risco - focal e misto ( ver refer. ) e de alto risco - intersticial e difuso e não foi constatada relação significativa (  $\chi^2=0,19$ ;  $p=0,67$  ) entre o padrão de infiltração medular e o nível sérico de LDH. Provavelmente, isto tenha ocorrido deu pelo número de casos que foram estudados, não suficientes para uma boa análise (Tabela 11 e 12).

Tabela 11. Classificação Histológica & Infiltração medular & LDH sérico em Medulas Infiltradas

Working Formulation	Número	Infiltração de Medula Óssea	LDH sér > 500U/l
Baixo Grau	20	19	09
linfocítico pequenas células/LLC	18	17	09
folicular pequenas células clivadas	01	01	00
folicular misto	01	01	00
Grau Intermediário	16	11	09
difuso pequenas células clivadas	05	03	03
difuso misto	09	07	05
difuso grandes células	02	01	01
Alto Grau	04	02	01
imunoblástico	02	01	00
linfoblástico	01	01	01
pequenas células não clivadas	01	00	00
Não Classificados	10	07	04
TOTAL	50	39	27

Tabela 12. Padrão de Infiltração óssea & Níveis séricos de LDH

Padrão de Infiltração óssea	LDH < 500	LDH ≥ 500	TOTAL
Focal	05	06	11
Misto	03	02	05
Intersticial	05	02	07
Difuso	04	10	14
Total	17	20	37

Em apenas um caso ( 2,5% ;1/39 ) houve discordância morfológica entre a biópsia óssea, que evidenciou linfoma de pequenas células clivadas, com a histopatologia do linfonodo, que havia diagnosticado um linfoma folicular misto.

## DISCUSSÃO

Os LNH compreendem um grupo diverso de neoplasias que exibem uma ampla variação de agressividade biológica e responsividade terapêutica, provavelmente devido serem originados de linfócitos transformados de várias linhagens B e T, levando-se em conta os subtipos como os linfócitos *helper* ou *supressor*, cada um tendo uma função distinta no mecanismo imune <sup>14</sup>.

A maior frequência dos LNH ocorre entre 55 à 70 anos de idade com um predomínio no sexo masculino, numa relação de 1,5-3,5:1 <sup>B</sup> o que não foi coerente com os achados em nosso trabalho, onde houve uma maior incidência do sexo feminino, numa relação homem:mulher de 1:1,17. Porém, em relação a faixa etária, a idade média encontrada neste trabalho foi de 53,5 anos. É descrito também há uma maior prevalência do envolvimento de células B perfazendo mais de 90% dos casos, o que porém, não tivemos condição de testar já que não dispomos de imunohistoquímica de rotina em nosso Serviço.

Na maioria dos trabalhos, os LNH de grau intermediário continuam sendo a maior proporção, e entre eles, o LNH difuso de grandes células que corresponde à 30% de todos os LNH <sup>34</sup>. Nos nossos dados, a maior frequência ficou sendo à de linfomas de baixo grau, seguidos dos de grau intermediário e, por fim, dos linfomas de alto grau, o que é compatível com os dados de Hassan <sup>11</sup>. Histologicamente, o subtipo mais comum foi o linfocítico de pequenas células, o que também não coincide com a grande maioria da literatura, porém o mesmo estudo do Paquistão <sup>11</sup> foi concordante conosco.

A infiltração da medula óssea é considerada um fator de mal prognóstico por refletir a capacidade de invasão das células tumorais <sup>14</sup>. A frequência de infiltração varia bastante na literatura, de 16-90% dos casos de linfomas <sup>14</sup>. Alguns trabalhos mostram uma incidência menor, entre 35 à 50% <sup>17,20</sup>. Em nosso estudo observamos que a frequência de envolvimento medular foi de 78%, porém chegando à 95% nos linfomas linfocíticos de pequenas células, o que foi considerado a maior frequência tendo em vista que em alguns subtipos, só tivemos um caso e o mesmo encontrava-se com envolvimento medular, o que corresponderia à 100%. Esses subtipos foram: linfoma folicular de pequenas células clivadas e misto, e linfoma linfoblástico. Em relação ao padrão de infiltração, os mais frequentes foram os de alto risco <sup>21</sup> isto é, difuso (31,4%) e intersticial (22,8%), também descritos por Hassan <sup>11</sup>. Tais resultados podem ter sido devido ao fato de que a grande maioria dos pacientes encontravam-se no estágio IV, o que na grande parte das vezes é devido à infiltração óssea, e que também há a correlação de que, quanto mais avançada a doença maior deve ser a infiltração da medula <sup>21</sup>.

É descrito uma certa predileção de alguns subtipos de linfomas por padrões de infiltração medular <sup>20</sup>, porém, em nosso estudo, não observamos tal fato, exceto para o padrão difuso que predominou nos linfomas linfocíticos de pequenas células/LLC.

Nos linfomas de baixo grau, todas as três classes têm uma alta incidência de infiltração medular, sendo que no linfoma linfocítico de pequenas células tal incidência chega a ser maior que 90% <sup>20</sup>. Na maioria das vezes, o padrão de infiltração é focal ou intersticial <sup>20</sup>. Neste tipo de linfoma os linfócitos são citológica e imunologicamente indistinguíveis dos da LLC na maioria dos casos, sendo a diferenciação baseada unicamente na contagem linfocitária periférica <sup>20</sup>. Já os linfomas

folicular de pequenas células clivadas e o misto têm uma incidência de infiltração da medula óssea variando em torno de 50-60%. O padrão infiltrativo mais descrito é o focal paratrabecular. Nos linfomas foliculares a discordância morfológica entre a MO e o gânglio é maior que 20% <sup>20</sup>.

Nos linfomas de grau intermediário a freqüência de envolvimento medular é menor que nos de baixo grau. Podem ser observados qualquer um dos quatro padrões de infiltração, o que diminui a correlação do padrão com o tipo histológico ganglionar. No linfoma de grandes células é onde ocorre uma menor positividade medular e, tanto o padrão, como a extensão e a citologia variam muito <sup>20</sup>.

Já nos linfomas de alto grau o linfoma linfoblástico apresenta uma freqüência de infiltração medular em torno de 60%, sendo que o padrão, na maioria das vezes, é difuso ou intersticial. O aspirado pode ser diagnóstico. O linfoma de pequenas células não clivadas tem uma ampla faixa de variação na positividade da medula óssea que vai de 0-57%. O padrão observado também é, na maior parte, difuso ou intersticial. O mielograma geralmente é diagnóstico. Tal entidade é morfológica, imunológica e biologicamente idêntica à LLA-L3 <sup>20</sup>.

O aspirado medular de menor sensibilidade porém de maior praticidade e rapidez diagnóstica. Detectamos uma sensibilidade do aspirado de 63% enquanto a da biópsia foi de 94%. Numa minoria dos casos, o aspirado é diagnóstico enquanto a biópsia não o é <sup>20</sup>. Em nosso estudo, houve um caso (1/35) em que o mielograma foi sugestivo de infiltração medular e a biópsia óssea negativa. Houve três casos (8,57%) de "dry tap", isto é, não se conseguiu material medular durante a aspiração. Essa é uma taxa maior do que a descrita na literatura, que é de 1,6 à 6,8% <sup>13</sup>.

Em 10 à 30% dos casos há discordância de morfologia entre linfócitos medulares comparada ao gânglio e/ou sítios extra-nodais <sup>7,17,20,28</sup>. Tal discordância é observada especialmente nos linfomas de pequenas células clivadas ou misto de pequenas células clivadas e grandes células <sup>7</sup> e é responsável por causar dificuldades diagnósticas. Quando diferenças de tipos histológicos ocorrem e estão associadas à também diferentes graus de linfomas, o caráter clínico é determinado pelo componente histológico menos favorável, e a terapia deve ser selecionada de acordo com o linfoma mais agressivo <sup>7</sup>. Em nosso estudo, encontramos um caso ( 2,5% ) de discordância morfológica, onde no linfonodo havia sido diagnosticado um linfoma folicular misto e na medula óssea, o aspecto era de um folicular de pequenas células clivadas.

Outras causas além da discordância morfológica entre as células linfomatosas na medula e a histopatologia do linfonodo, também conturbam o diagnóstico, como é o caso dos agregados ou nódulos linfóides e hiperplasias linfóides benignas. Os agregados linfóides podem ser encontrados em quase 50% das pessoas idosas sem significar qualquer patologia. Os mesmos se caracterizam pelo tamanho pequeno e discreto, o fato de não se espalharem pelos adipócitos adjacentes, estarem distribuídos em pequeno número, não sendo assim encontrados mais do que 1-3 por amostra e ainda podendo conter vasos sangüíneos. Na hiperplasia linfóide tem-se um aumento do número de linfócitos ou no número e tamanho dos agregados e está frequentemente associada à processos inflamatórios ou doenças imunes como, artrite reumatóide, hipertireoidismo, anemia hemolítica entre outras. Os nódulos linfóides inquietantes são aqueles encontrados em maior número, de tamanho algo exagerado, não bem delimitados, invadindo os espaços gordurosos e também, os paratrabeculares <sup>7</sup>. Associando o fato de que os linfomas de baixo grau são mais

freqüentes nos idosos, que este tipo de linfoma é o maior responsável pelas discordâncias morfológicas entre medula óssea e gânglio linfático ou sítio extra-nodal e que nessa faixa etária é onde mais se encontra nódulos linfóides, temos aí o maior dilema. Entretanto, na grande maioria das vezes, não existe problema em diferenciar uma medula normal, de uma hiperplasia linfóide, de uma infiltração linfomatosa, principalmente nas mãos de patologistas experientes.

Aí entram em campo a imunofenotipagem, seja por citometria de fluxo ou imunohistoquímica, que é responsável por reconhecer a monoclonalidade linfocítica porém, esta nem sempre significa neoplasia <sup>7</sup>. A análise imunofenotípica em tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina tornou-se possível mais recentemente <sup>1,24</sup> e ainda encontra algumas limitações. Até bem pouco tempo, a única maneira de pesquisar marcadores linfóides em tecido era através de material congelado. Esta técnica também possibilita a avaliação do caráter clínico de alguns tipos de LNH, o que porém, nos linfomas agressivos, difusos, o fenótipo imunológico não parece influenciar a sobrevida dos pacientes <sup>6</sup>. O estudo imunológico pode determinar a clonalidade B ou T, mas somente a constatação de que o padrão de rearranjo genético é o mesmo na medula óssea e no gânglio ou sítio extra-nodal é realmente o diagnóstico pela verificação do mesmo clone nas células linfomatosa, mesmo se houver diferenças morfológicas <sup>7</sup>.

A infiltração medular, bem como, o grau de envolvimento da medula pode estar associado à citopenias ou à presença de células linfomatosas no sangue periférico. A anemia está, na maioria das vezes, associada com infiltração medular substancial e sempre tem um prognóstico ruim <sup>5</sup>. Detectamos níveis de Hb < 10g/dl em 34% dos casos estudados, 26% tinham plaquetopenia e 20%, leucopenia.

Os sintomas B estão associados à adversidade principalmente na DH e nos linfomas de grandes células. Estão presentes em 10 à 30% dos linfomas foliculares<sup>5</sup>. Trinta e quatro casos (68%) apresentaram sintomas B.

A dosagem dos níveis séricos de LDH é um dos métodos mais acessíveis a qualquer meio para a avaliação do caráter clínico, e porque não dizer, da capacidade proliferativa, constatada indiretamente como visto acima, dos LNH. A capacidade proliferativa pode ser melhor estudada, entre outras formas, através do Ki-67 que é um marcador para antígeno associado à proliferação, bastante específico. A positividade do Ki-67, nos linfomas B, está correlacionada com os níveis séricos de LDH, a classificação histológica dos LNH e a sobrevida.. Níveis séricos maiores que 500U/ml estão associados à um curso clínico desfavorável, com baixas taxas de remissão completa e curta sobrevida (8i,9i) e foram observados com maior frequência nos casos de linfomas de alto grau pela classificação de Kiel. (8i). Assim sendo, o LDH sérico é tido como um dos mais importantes fatores prognósticos no LNH (8i+8i16). Infelizmente, provavelmente devido à um número insuficiente de casos, não podemos confirmar o exposto, porém tal fato é muito aceito e entre nós, a dosagem é realizada de rotina tanto no momento do diagnóstico como para seguimento pós-tratamento. Entretanto, em grande parte dos estudos, níveis de LDH acima do normal são observados em apenas 10 à 20% dos pacientes ao diagnóstico(9i). Nós observamos 57,44% de níveis de LDH sérico > 500U/l.

Em estudo realizado avaliando fatores prognósticos nos linfomas foliculares os mais relevantes foram: idade, estadiamento, performance status e LDH sérico. (9i). Outro trabalho sobre os mesmos tipos histológicos mostrou que os fatores associados ao óbito nos três primeiros anos incluía: doença extra-nodal, infiltração medular e níveis de LDH sérico acima do normal (9i13). Na LLC os parâmetros

prognósticos mais descritos são: padrão de infiltração medular principalmente, seguidos de, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, idade, grau de linfocitose (14i, 15i). Sendo que o padrão infiltrativo seria o mais importante, e que quando difuso, justificaria o início do tratamento independente do estadiamento clínico (14i).

Em 1993, o International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project desenvolveu o Índice Prognóstico Internacional para os LNH agressivos (10i-1,2) e dois anos depois, uma publicação validava tal Índice para todos os graus de LNH (10i). Baseados no fato já citado de que a classificação de Ann Arbor não seria a forma mais apropriada para determinar o prognóstico dos pacientes portadores de LNH, foram então analisadas características clínicas que poderiam refletir três pontos básicos : (1) o crescimento tumoral e o potencial de invasão : LDH sérico, estadiamento, massa tumoral, número de linfonodos e sítios extra-nodais da doença, infiltração de medula óssea; (2) resposta do paciente ao tumor : performance status, sintomas B ; (3) capacidade do paciente em tolerar terapia intensiva : performance status, infiltração medular, idade .(10i-1,2). Os limites utilizados foram : idade  $\leq$  ou  $>$  60 anos, LDH  $\leq$  ou  $>$  o valor normal, performance status 0,1 vs 2-4, estadio I/II vs III/IV e envolvimento extranodal (  $\leq$  1 sítio vs  $>$  1 sítio ).

Considerando o número de casos estudados, que se tratavam de todos os pacientes admitidos ou diagnosticados portadores de linfoma não Hodgkin, no Serviço de Hematologia/Hemoterapia do Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará, num período de treze meses este não foi suficiente para uma análise significativa. Do ponto de vista estatístico os resultados encontrados não são significativos, tendo em vista que não alcançamos um erro alfa  $<$  0,05.

Porém, esta foi a primeira análise realizada no sentido de avaliar frequência de envolvimento ósseo e padrão de infiltração e associação com as características clínicas dos pacientes em nosso meio. Os resultados ora coincidem ora diferem dos obtidos na literatura mundial. Sabemos que a nossa população e o nosso meio são bastante diferentes. O nosso Serviço serve de referência para praticamente todo o Estado do Ceará, que a população que aqui nos chega, já vem há muito tempo "doente", e que passou por vários locais, sendo na maioria das vezes mal conduzida, por muito tempo até chegar em um serviço especializado. Isto faz com que a doença já tenha tido muito tempo também para progredir, proliferar. Talvez isto explique o fato de que a grande maioria se encontrasse no estágio IV, com sintomas B, com infiltração difusa da medula óssea, e não só o fato de termos tido uma alta frequência de linfomas linfocíticos de pequenas células/LLC, o que também deve ser observado. Ainda enfatizamos a falta de condições em nosso meio da realização de estudo imunohistoquímico, hoje de importância básica para o auxílio diagnóstico dos LNH. Necessitamos de futuras, mais extensas e completas análises de uma doença tão importante e freqüente em nosso meio para um melhor conhecimento da mesma. Apenas o conhecimento poderá levar à uma abordagem cada vez mais correta. Não podemos nos basear sempre em dados estatísticos estrangeiros para cuidarmos de uma doença tão cheia de faces e nuances quanto os linfomas não Hodgkin.

## **CONCLUSÃO**

Este estudo mostrou uma incidência de infiltração medular nos linfomas não Hodgkin diagnosticados em um período de treze meses ( n=50 ) em um único Serviço de 78%. A sensibilidade do aspirado medular foi de 63% e a da biópsia foi de 94%. O padrão de infiltração que predominou foi o difuso com 38,5%. O subtipo histológico mais frequente (36%) e com maior incidência de infiltração medular (95%) foi o linfoma linfocítico de pequenas células/LLC. Não encontramos associação estatisticamente significativa entre o padrão de infiltração e o tipo e subtipo histológico, estadiamento e níveis séricos de LDH. O número de casos estudados não foi suficiente para os resultados alcançarem significância estatística.

## **ABSTRACTS**

This study was made with the objective of a better acknowledgment about the non-Hodgkin's lymphomas between us. Fifty patients were histologically evaluated for their frequency and pattern of bone marrow involvement in a period of thirteen months. The pattern of bone marrow involvement was compared with the histopathology of the lymph node, cytomorphology of bone marrow smears, clinical stage, B symptoms, lymphadenopathy, splenic or hepatic involvement, serum lactate dehydrogenase, Hb, leukocyte, platelet, uric acid and erythrocyte sedimentation rate.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BACCHI, M.M.; BACCHI, C. E. Marcadores linfóides em tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina. NewsLab, ed.16, 1996.
2. BRUNNING RE. Bone marrow specimen processing. In : Knowles, D. Neoplastic Hematology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992, p.1081-1095.
3. BRYNES, R.K; MCKENNA R.W; SUNDBERG R.D. Bone marrow aspiration and trephine biopsy: An approach to a thorough study. Am J Clin Pathol, v.70, p.753-759, 1978.
4. CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, SMITHERS DW, TUBIANA M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res, v.31, p.1860-1861, 1971.
5. COIFFIER B, BASTION Y, BERGER F, FELMAN P, BRYON PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. Seminars in Oncology, v.20, n.5, p.89-95, suppl 5, October , 1993.
6. COSSMAN, J; JAFFE, E.S; FISHER, R.I. Immunologic phenotypes of difuse, agressive, non-Hodgkin's lymphoma: correlation with clinical features. Cancer, v.54, n.7, p.1310-1317, 1984.

7. CRISAN, D.;MATTSON, J.C. Discordant morfologic features in bone marrow involvement by malignant lymphomas: use of gene rearrangement patterns for diagnosis. *American Journal of Hematology*, v.49, n.4, August, 1995.
  
8. GREER, J.P; MACON, W.R; LIST, AF; MCCURLEY, T.L. Non-Hodgkin's lymphomas. In:—.Lee, G.R...[et al]. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea & Fabiger, 1993. 2082-2128. Cap.80 Wintrobes - Non-Hodgkin's Lymphomas.
  
9. WILLIAMS, W.J; NELSON, D. A. Examination of the marrow. In: ——. Beutler, E. et al. *Williams Hematology*. Rio - McGraw, 1995, p.15-22
  
10. HARRIS, N.L; JAFFE, E.S; BANKS, P.M *et al*. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, v.84, n.5, p.1361-1392, September, 1994.
  
11. HASSAN, K.; IKRAM, N; BUKHARI,K.P.; SHAH,S.H. The pattern of bone marrow infiltration in non-Hodgkin's lymphomas. *J Pak Med Assoc*, v.45, n.7, p.173-176, Jul, 1995.
  
12. HERMANS J, KROL ADG, VAN GRONINGEN K, KLUIN PHM, KLUIN-NELEMANS JC, KRAMER MHH, NOORDUK EM, ONG F, WIJERMANS PW. International Prognostic Index for agressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood*, v.86, n.4, p.1460-1463, August, 1995.

13. HYUN, BH; STEVENSON, AJ; HANAU, CA. Fundamentals of bone marrow examination. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v.8, n.4, p.651-663, August, 1994.

14. ITAMI M, TAKENOUCI T, TAMARU J, HARIGAYA K, MIKATA. Expression of functional molecules in non-Hodgkin lymphoma - correlation with bone marrow and LDH value. *Acta Pathol Jpn*, v. 41, n. 4, p. 277-285, April, 1991.

15. JAMISHIDI, K; SWAIM; WR. Bone marrow biopsy with unaltered architecture: A new biopsy device. *J Lab Clin Med*, v.77, p.335-342, 1971.

16. KWOLES, D.M.; CHAMULAK, G.A; SUBAR, M.;BURKE, J.S.; DUGAN, M.; WERZ, J. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*, v.108, p.744-753, 1988.

17. LEE, W-I; LEE, J-H; KIM, I-S; LEE, K-N; KIM,S-H. Bone marrow Involvement by non-Hodgkin's lymphom. *Journal of Korean Medical Science*, v.9, n.5, p.402-408, October, 1994.

18. LENNERT, K; STEIN, H.; KAISERLING, E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma. *Br J Cancer*, v.31 (Suppl II), p.29-43, 1975.

19. LUKES, R.J.; COLLINS, R.D. New approaches to the classification of the lymphomata. *Br J Cancer*, v.31 (Suppl II), p. 1-28, 1975.

20. MCKENNA, R.W; HERNANDEZ, J.A. Bone marrow in malignant lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v.2, n.4, p.617-635, December, 1988.

21. MONTSERRAT, E.; MARQUES-PEREIRA, J.P.; GALART, M.T.; ROZMAN, C. Bone marrow histopathologic patterns and immunologic findings in B-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, v.54, n.3, p.447-451, August, 1984.

22. NATIONAL CANCER INSTITUTE SPONSORED STUDY OF CLASSIFICATIONS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. The non-Hodgkin's lymphoma pathological classification project: summary and description of a Working Formulation of clinical usage. *Cancer*, v.49, p. 2112-35, 1982.

23. NAVONE, R; PICH, A; FIAMMOTTO, M; MAGNANI, C. Bone marrow histopatology and prognosis in malignant lymphomas. *Tumori*, v.78, p.176-180, 1992.

24. NGAN, B-Y; PICKER, L.J.; MEDEIROS, L.J; WARNKE, R.A. Immunophenotypic diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma in paraffin sections. *Am J Clin Pathol*, v.91, n.5, p.579-583, May, 1989.

25. PANGALIS, G.A; ROUSSOU, P.A; KITTAS, C. Patterns of bone marrow involvement in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic ( well differentiated ) non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, v.54, n.4, p.702-708, August, 1984.

26. PANGALIS, G.A; ROUSSOU, P.A; KITTAS, C; KOKKINO, S; FESSAS, P. B-chronic lymphocytic leukemia : prognostic implication of bone marrow histology in 120 patients. *Cancer*, v.59, n.4, p.767-771, February, 1987.

27. RAPPAPORT, H; WINTER,W.J.; HICKS, E.B. Follicular lymphoma: a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases. *Cancer*, v.9, p.792-821, 1956. Apud Greer, J.P; Macon, W.R; List, AF; McCurley, T.L. Non-Hodgkin's lymphomas. In:—, Lee, G.R. [et al]. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea & Febiger, 1993, p.2082-2130.

28. ROBERTSON LE; REDMAN JR; BUTLER JJ, OSBORNE BM; VELASQUEZ WS; MCLAUGHLIN P, SWAN F; RODRIGUEZ MA; HAGEMESTER FB; FULLER LM; CABANILLAS F. Discordant bone marrow involvement in diffuse large cell lymphoma : a distinct clinical-pathologic entity associated with a continuous risk of relapse. *J Clin Oncol*, v.9, p.236, 1991.

29. ROZMAN, C; MONTSERRAT, E; RODRIGUEZ-FERNANDEZ, JM. Bone marrow histologic pattern: the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia : a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*, v.64, p.642-648, 1984.

30. RYXLIN AM. *Histopatology of the bone marrow*. Boston: Little Brown, 1976; 110-113.

31. SHIPP et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, v.329, n.14, p.987-994, September, 1993.

32. SHIPP M. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : who has "high-risk" disease? Blood, v.83, n.5, p. 1165-1173, March, 1994.

33. SOARES, FA. A classificação histológica dos linfomas não-Hodgkin : Análise crítica os sistemas mais usados. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia, v.2, p.15-23, Novembro/Dezembro, 1994.

34. TIMOTHY, G.C.; MEDEIROS, L.J.; JAFFE, E.S. Non-Hodgkin's lymphoma. Cancer (Suppl), v.75, n.1, p.370-380, January, 1995.