

Cármino Antonio de Souza

ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA EM LINFOMAS NÃO HODGKIN DO ADULTO
E SUAS CORRELAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

"Tese para obtenção do Grau de
Doutor, pela Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual
de Campinas".

Campinas - São Paulo

1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA Tese de Doutorado Apresentada
Pelo Médico CARMINO ANTONIO DE SOUZA;
CAMPINAS, 09 DE JANEIRO DE 1987.

Prof. Dra. *Irene G. Lorand-Metze*
ORIENTADORA

Cármino Antonio de Souza

Tese de Doutorado

"ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA EM LINFOMAS NÃO HODGKIN DO ADULTO
E SUAS CORRELAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS"

Orientador de Tese: Profa. Dra. Irene G.H. Lorand-Metze

Orientador de Programa: Prof. Dr. Adil Muhib Samara

Co-Orientador para Análises Estatísticas: Prof. Dr. Belmer Garcia Negrillo

Campinas - 1986

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO	1
A medula óssea nos linfomas não Hodgkin	3
II - OBJETIVOS	7
III - CASUÍSTICA E MÉTODO	9
IV - RESULTADOS	22
A. Dados clínicos	22
1. idade e sexo	22
2. diagnóstico	25
3. correlação entre sexo e tipo histológico do linfoma	27
4. estadiamento	27
B. Estudo da medula óssea	27
1. freqüência de acometimento da medula óssea em cada tipo de linfoma	32
2. correlação entre os tipos de linfomas não Hodgkin e achados histopatológicos da medula óssea	32
3. padrões histológicos do acometimento medular	32
4. correlação entre sexo e padrões de acometimento medular	38
5. correlação entre citologia obtida pela técnica do "Imprint" e histologia no acometimento da medula óssea	38
C. Dados hematológicos da sangue periférico	42
D. Velocidade de hemossedimentação (VHS)	44
E. Fosfatase alcalina sérica	48
F. Eletroforese de proteínas	48
V - DISCUSSÃO	52
VI - CONCLUSÕES	62

VII - BIBLIOGRAFIA	64
VIII - RESUMO	74
IX - SUMMARY	76
X - APÊNDICE	77

A meus *Pais*,
pela vida e estímulo constante.

A minha *Família*,
pelo apoio, carinho e incentivo.

A minha esposa *Célia*
pelo amor, dedicação , incentivo
e participação.

A meus filhos *Thiago e Clarissa*,
extensão da minha existência.

AGRADECIMENTOS

O autor deseja agradecer publicamente a quantos o auxiliaram na concretização deste trabalho.

A professora Dra. Irene G.H. Lorand-Metze pioneira e grande lutadora pela criação e perpetuação da Hematologia em nossa Faculdade e que nos orientou nesse trabalho.

Aos companheiros de trabalho e disciplina, Dra. Sara Terezinha Ollala Saad, Dra. Joyce Maria Anichinio, Professor Dr. Antonio Sérgio Ramalho, pela amizade, incentivo, apoio e compreensão durante a elaboração deste trabalho.

A todos os funcionários, médicos, internos e alunos que na convivência pacífica e produtiva têm promovido o desenvolvimento de nossa Disciplina.

Aos amigos do Departamento de Clínica Médica particularmente ao Dr. Rogério Antunes Pereira Filho e Dr. Rogério de Jesus Pedro pelo apoio, colaboração e amizade que sempre demonstraram na convivência diária.

Ao professor Belmer Garcia Negrillo (IMECC) pela colaboração na análise estatística de nossos dados.

A amiga Sandra Doiger Antunes Corrêa Hitner pela revisão ortográfica.

Aos meus colegas patologistas Dra. Miriam Aparecida da Silva Trevisan, Dr. José Vassalo e Dr. Marcelo Alvarenga pelo auxílio indispensável à concretização deste trabalho.

Seja o último agradecimento endereçado aos Professores Dr. Marcelo Pio da Silva e Dr. Adil Muhib Samara pelo carinho, incentivo e dedicação com que nos auxiliaram na fase final de elaboração deste trabalho.

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem um grupo de neoplasias malignas do tecido linfático; são de caráter sistêmico e progressivo, heterogêneos em sua evolução natural, dependendo do tipo histológico e da extensão do acometimento orgânico da doença no momento do diagnóstico (13, 14, 52, 53, 72).

Podem ser divididos em dois grupos: doença de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin.

Os linfomas não Hodgkin representam um grupo importante das doenças onco-hematológicas pouco documentadas na América Latina e com uma caracterização clínica, histológica e de acometimento orgânico, principalmente da medula óssea, ainda obscura em nosso meio.

Quanto à sua classificação, não há consenso universal apesar do grande progresso no conhecimento da fisiopatologia, história natural e relações dos tipos histológicos com o prognóstico. Assim sendo, inúmeras classificações têm sido descritas nas últimas décadas; algumas com características exclusivamente anátomo-patológicas (10, 28, 67); outras, mais recentes, com inclusão dos conhecimentos imunológicos (49, 50, 51, 54, 55) e determinação de grupos prognósticos (47, 63, 88).

A correlação precisa entre estas classificações ainda é muito difícil; não sendo possível, em aproximadamente um quarto dos casos, projetar o tipo histológico diretamente de uma classificação para outra (20, 56).

É fundamental o conhecimento da origem celular dos linfomas e o seu tipo histológico pois, ambos são determinantes da gravidade e do padrão de evolução clínico.

A classificação de Rappaport (67) divide os linfomas não Hodgkin em dois grandes grupos: nodular e difuso. A frequên-

cia relativa entre esses tipos varia na literatura, podendo ter incidência semelhante, predomínio dos nodulares (63) ou dos difusos (19, 24), obedecendo uma variação geográfica.

Nesta classificação, puramente morfológica (67), universalmente adotada não há necessidade de colorações especiais do material, como ocorre nas classificações mais modernas. Embora não corresponda à realidade biológica dos linfomas, ela é simples e nela patologistas e clínicos têm uma longa experiência (89).

Quanto ao prognóstico, os linfomas nodulares e o tipo linfocítico são de melhor evolução comparados aos tipos difuso e histiocítico (1, 21, 24, 25, 41, 68, 72).

É ainda de fundamental importância para o prognóstico a realização do estadiamento, ou seja, a determinação da extensão da doença nos diversos órgãos e tecidos (1, 12, 13, 33, 53). Este fato é de maior relevância na doença de Hodgkin e nos linfomas não Hodgkin de maior agressividade clínica, principalmente nos histiocíticos (52). O estadiamento utilizado em todo o mundo é o da Convenção de Ann Arbor, tanto para a doença de Hodgkin, como para os linfomas não Hodgkin. A realização de laparotomia exploradora com esplenectomia para o estadiamento tem valor duvidoso (29, 69). Os linfomas não Hodgkin de evolução clínica pouco agressiva (baixa malignidade) são freqüentemente de estadios avançados, porém, não têm seu prognóstico decisivamente comprometido por isso (1, 12, 13, 52).

Estadios iniciais são freqüentemente modificados para estadios, mais avançados (IV) após a comprovação de repercussão medular pelo linfoma (5, 23). Ainda com referência ao estadiamento os chamados sintomas B, isto é, anemia, febre e emagrecimento superior a 10% do peso corporal desde o início da doença, têm importância prognóstica (1).

As alterações do sangue periférico nos linfomas não Hodgkin podem variar desde discretas até graves citopenias de um ou mais elementos, podendo ocorrer em até 60% dos pacientes (6). Todos os casos com pancitopenia, bem como 69% deles com neutrófi-

los inferior a $1000/\text{mm}^3$ e 63% com taxa de hemoglobina menor que 10 g/dl apresentam acometimento da MO (6,21).

Vale notar aqui que os valores hematológicos normais não excluem o possível comprometimento da medula óssea que pode ocorrer em cerca de 13% dos casos (6).

A linfopenia que ocorre em 46% dos pacientes (6), e em menor grau, a linfocitose e a plaquetopenia (21) são também sugestivos do envolvimento medular.

Outros dados, tais como a medida da velocidade de hemossedimentação, as alterações das taxas séricas de desidrogenase láctica, fosfatase alcalina e cobre, não estão definitivamente relacionadas ao acometimento da MO nesses linfomas (41, 68).

A Medula Óssea nos Linfomas não Hodgkin

O estudo da MO nos linfomas tem hoje seu lugar de destaque devido às suas implicações prognósticas (5, 9, 12, 13, 23, 35, 68, 69, 85). O acometimento medular influi no prognóstico qual quer seja o tipo histológico do linfoma primário. Este fato é marcante para os linfomas mais indiferenciados e difusos onde a sobrevivida cai intensamente (5, 35, 45, 71).

As técnicas de obtenção da MO, fundamentalmente, são três: a aspiração medular (mielograma), o método de citoinclusão (concentração de partículas da MO obtidas por aspiração e posterior processamento histológico) e a biópsia medular associada ou não ao estudo citológico concomitante. A biópsia de MO, obtida por qualquer técnica, tem sido considerada como mais sensível do que o estudo citológico por aspiração, aposição ("imprint") ou concentração de partículas na avaliação do comprometimento medular (4, 18, 21, 27, 34, 37, 38, 41, 61, 70, 76). Esta diferença é principalmente notada nos casos em que ocorre o acometimento focal ou a fibrose da medula óssea (18, 27, 34, 61).

A realização da biópsia com agulha em ambas as espi-

nhas ilíacas postero superiores eleva a detecção de acometimento da medula óssea em cerca de 10% dos casos (7, 15, 37).

Na conceituação de Rappaport, os tipos nodulares são os que mais acometem a MO (5, 19, 24, 58, 61, 62, 68, 71) com exceção do linfoma linfocítico bem diferenciado difuso, onde a totalidade dos casos apresenta tal acometimento (5, 19, 62, 68, 83). O linfoma linfocítico pobremente diferenciado nodular é o de maior prevalência entre os nodulares e apresenta alta incidência de acometimento da MO, variando entre 60 a 80% dos casos (5, 19, 24, 48, 68, 71). Entre os linfomas difusos, os histiocíticos são os de menor incidência no acometimento medular (2, 21), podendo atingir 20% dos casos (2, 5, 19, 21, 68). No linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso tal ocorrência varia entre 15% (68) e 61% (83), com maior concentração em torno de um terço dos casos (5, 19, 21, 58). É importante excluir o linfoma linfoblástico desse grupo, pois esse tipo de linfoma apresenta acometimento medular mais freqüente, precoce e de padrão difuso, diferente dos anteriores (24, 25, 87). Os linfomas mistos, tanto nodular como difuso, apresentam freqüente acometimento da MO, variando esta incidência entre 40% (5) e 78% (68) dos casos.

Os padrões de acometimento da MO podem ser: focal paratrabecular, focal não-paratrabecular, intersticial e difuso podendo haver concomitância destes padrões. Todos os sub-tipos de linfoma não Hodgkin podem apresentar qualquer padrão de acometimento porém, o focal, principalmente o paratrabecular, é o mais freqüente em todos os grupos, com exceção dos linfomas linfoblástico e indiferenciado (19, 58, 61, 85). Tal padrão de acometimento ocorre com maior freqüência nos linfomas nodulares (19, 58, 61). Para localizar a infiltração focal é necessária, por vezes, a realização de vários cortes histológicos (86).

Os padrões focais são responsáveis por aproximadamente 60% dos acometimentos medulares; o padrão intersticial isolado ou associado aos padrões focais, por 30%, e o difuso, por 10% (58).

No padrão focal não-paratrabecular é fundamental o

diagnóstico diferencial com os nódulos linfóides benignos, que ocorrem em até 8% dos pacientes idosos (3, 78). A presença de 4 ou mais nódulos menores de 0,5 mm por campo microscópico de pequeno aumento (100x), define uma situação de hiperplasia linfóide nodular, cuja significância é obscura (78, 82).

Quanto à extensão do envolvimento medular, poucas referências existem, e a sua quantificação é empírica e expressa grosseiramente em "cruzes". As infiltrações leves e moderadas perfazem 85% dos casos e as extensas 15%, habitualmente de padrão intersticial ou difuso (58).

A morfologia celular da infiltração na medula óssea nem sempre corresponde àquela do linfoma primário. Este fato faz com que a classificação do linfoma através da MO seja difícil e pouco segura e além disso usada excepcionalmente para o diagnóstico (82).

II - OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

Os linfomas não Hodgkin constituem um grupo de neoplasias pouco estudadas no continente sul americano e particularmente em nosso meio. Além disso, não se encontram na literatura referências específicas com relação ao acometimento da medula óssea neste grupo de doenças. Assim sendo, os objetivos do presente trabalho foram:

1. Determinar a freqüência dos vários tipos de linfomas não Hodgkin numa população brasileira.
2. Determinar a distribuição por idade e sexo neste grupo de linfomas.
3. Determinar a freqüência e padrões de acometimento da medula óssea.
4. Correlacionar os padrões e freqüência da infiltração medular aos sub-tipos de linfoma não Hodgkin e aos dados clínicos e laboratoriais obtidos no momento do diagnóstico.
5. Comparar a histologia e citologia na determinação do acometimento medular.

III - CASUÍSTICA E MÉTODO

III - CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados 100 casos consecutivos e não tratados de linfomas não Hodgkin, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de 1980 a 1984. Todos os pacientes eram maiores de 15 anos e o diagnóstico foi realizado por estudo histológico de linfonodo em 82 casos e por estudo de outro tecido ou órgão acometido em 18 casos, inclusive através do exame da MO em 6 casos.

Cada linfonodo ou tecido examinado foi classificado de acordo com Rappaport (67) e analisado por três conservadores. Ao final desse estudo, houve um consenso em relação aos diagnósticos das doenças de base.

Foram excluídos todos os casos de leucemia linfóide crônica clássica (LLC), de leucemia linfóide aguda, de mieloma múltiplo, de doença de Hodgkin, ou de classificação duvidosa.

Os critérios para diferenciação de LLC e LLBD foram os descritos por Rai e col. isto é, o diagnóstico de LLC é feito sempre que o número de linfócitos no sangue periférico é superior a $15000/\text{mm}^3$ e a infiltração medular por linfócitos maduros é superior a 40%.

De cada paciente foram obtidos os seguintes dados: nome, idade, sexo e observação clínica completa, com maior ênfase aos sinais e sintomas "B" que são: anemia, febre e emagrecimento superior a 10% do peso corporal inicial. Ao exame físico atentou-se para a existência de massas tumorais, linfonodomegalia, visceromegalia abdominal, bem como outros dados clínicos sugestivos de presença de linfoma, com o objetivo de realizar o estadiamento clínico e avaliar as funções orgânicas pré-tratamento.

Não foi realizado o estadiamento cirúrgico isto é, a laparotomia exploradora. O tórax foi avaliado por estudo radiológico simples ou planigráfico e o abdome através de Ultrasonogra-

fia ou tomografia computadorizada e eventualmente linfoangiografia . A biópsia hepática foi realizada em pacientes portadores de linfoma de alta malignidade e com suspeita clínica de infiltração.

Os exames complementares, realizados no período pré-tratamento, foram os seguintes: 1) hemograma com contagem de plaquetas, com atenção para a presença de possíveis "células linfomatosas" no sangue periférico. As contagens globais foram realizadas pelo aparelho Coulter S, a contagem diferencial realizada em esfregaços corados pelo Romanovsky, padronizado em nosso serviço. A contagem de plaquetas foi realizada pelo método direto em câmara de Neubauer após diluição com oxalato de amônio a 1%. Tal contagem foi ainda determinada pelo método indireto de Fônio. Ambos os métodos de contagem de plaquetas apresentaram resultados semelhantes; 2) velocidade de hemossedimentação medida pelo método de Wintrobe apenas para a primeira hora; 3) as dosagens da fosfatase alcalina sérica, provas de função renal através das dosagens de uréia e creatinina séricas e as provas que medem a função e integridade do hepatócito, foram realizadas por testes padronizados no Laboratório de Patologia Clínica de nosso hospital (84). Dos 100 pacientes estudados, 66 realizaram as dosagens de transaminases glutâmica e oxalacética e 62 a eletroforese de proteínas séricas dando especial atenção às frações de albumina e gamaglobulina, e observando a existência de possível pico monoclonal na fração gamaglobulina.

Após os exames clínicos e subsidiários, os pacientes foram classificados em estadios clínicos, segundo o esquema proposto em Ann Arbor (74).

A biópsia da MO foi realizada em todos os pacientes com agulha de Jamshidi ou similar do tipo adulto-regular ou ortopédica. Os fragmentos obtidos oscilaram entre 1,5 e 3 cm de comprimento e a biópsia foi unilateral na espinha ilíaca postero-superior.

O espécime obtido foi fixado inicialmente em formol a 10%; posteriormente com o aprimoramento técnico do serviço, passou a ser fixado em Bouin e a seguir em formol/álcool/ácido acético. Após a fixa-

ção, o fragmento foi descalcificado em ácido nítrico a 3% e lavado em água corrente por 24 horas. Os blocos foram incluídos em parafina e foram realizados cortes de 3-4 μ corados pela hematoxilina-eosina e em casos de dúvida, completava-se o estudo com a impregnação pela prata e coloração pelo giemsa. Cada fragmento recebeu tantos cortes quanto necessário podendo-se esgotar o bloco de parafina com o propósito da definição diagnóstica. Foram analisadas as várias estruturas histológicas tais como: tecido ósseo, tecido adiposo, vasos, nervos, suporte reticulínico e colágeno. No tecido hematopoético avaliou-se a celularidade global e a de cada série. Com especial atenção foram analisadas os elementos do tecido linfático.

Os achados do estudo histopatológico da MO foram divididos em quatro sub-grupos: 1) MO normal; 2) MO acometida pelo linfoma; 3) MO hipocelular sem alterações específicas; e 4) MO com anormalidades inespecíficas, tais como: mastocitose, eosinofilia, plasmocitose, alterações de fibras de reticulina sem acometimento linfomatoso, mesmo em colorações complementares.

Os padrões do acometimento medular por linfoma foram divididos em 6 grupos: 1) focal paratrabecular (foto e esquema nº 2); 2) focal não-paratrabecular (foto e esquema nº 3); 3) focal paratrabecular e não-paratrabecular (foto e esquema nº 4); 4) intersticial (foto e esquema nº 5); 5) focal e intersticial (foto e esquema nº 6); 6) difuso (foto e esquema nº 7) (25).

A diferenciação entre o foco linfomatoso e o nódulo linfóide benigno obedeceu aos seguintes critérios: 1) foco linfomatoso - assim considerado nos padrões paratrabecular, intersticial ou difuso; 2) nódulo linfóide benigno - sempre não-paratrabecular de diâmetro menor que 0,5 mm, com centro germinativo, com padrão típico de reticulina, com algumas células reticulares, plasmócitos, e mastócitos entre os linfócitos e presença de arteríola central ou adipócitos no interior do tecido linfático (45, 46, 47).

Após essa análise, foram obtidos os dados de frequência, os padrões e a intensidade do acometimento medular.

Foram comparados os dados de acometimento medular com

a citologia obtida pela técnica de "imprint".

Os vários tipos de linfoma foram correlacionados a distribuição por faixa etária, ao sexo, ao acometimento medular, ao hemograma, a velocidade de hemossedimentação, aos dados bioquímicos e imunológicos.

A análise estatística foi realizada utilizando os testes de Cochran, para observações relacionadas (30) e testes, para independência e homogeneidade (90).

ESQUEMAS DOS PADRÕES DE ACOMETIMENTO MEDULAR NOS LINFOMAS NÃO HODGKIN

Os números de 1 a 4 representam as estruturas histológicas da medula óssea: 1) Trabécula Óssea; 2) Tecido Adiposo; 3) Parênquima Medular; e 4) Infiltrado Linfomatoso.

Observação: Os esquemas apresentados a seguir não correspondem exatamente a micro fotografia exposta na parte superior das páginas. Elas visam dar ao leitor uma visão panorâmica dos padrões de acometimento medular equivalente a um aumento aproximado de 100 vezes.

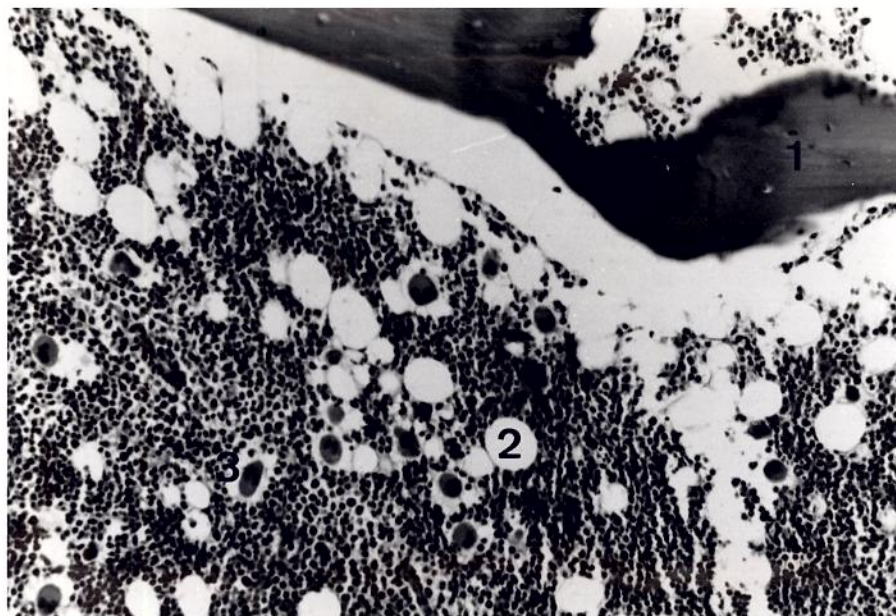
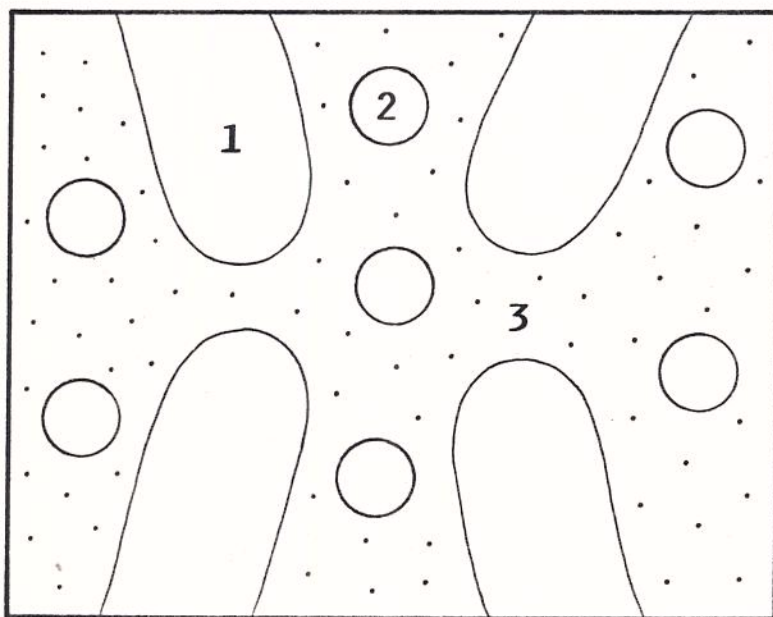


FOTO 1 - Padrão Normal - não há qualquer aglomerado celular anormal.



ESQUEMA 1 - PADRÃO NORMAL

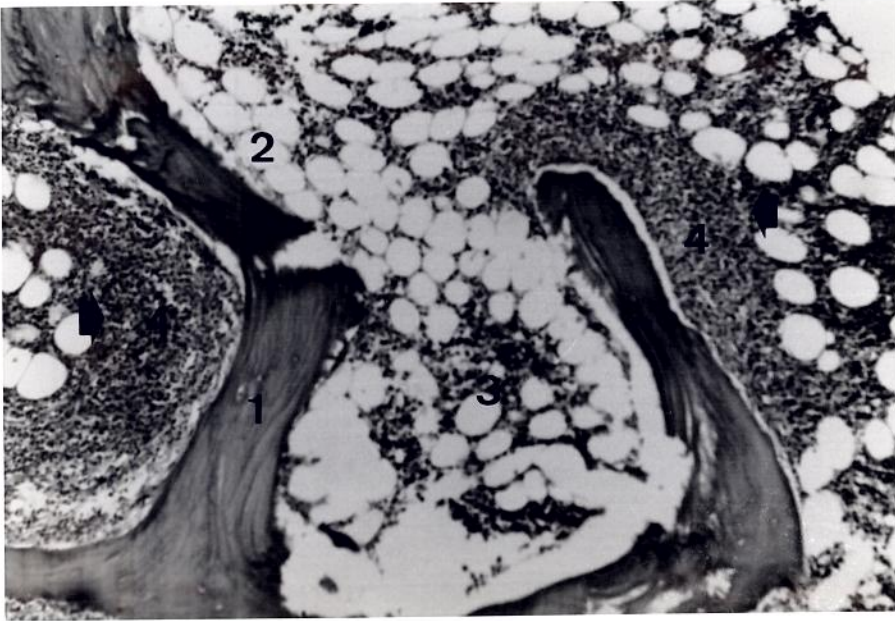
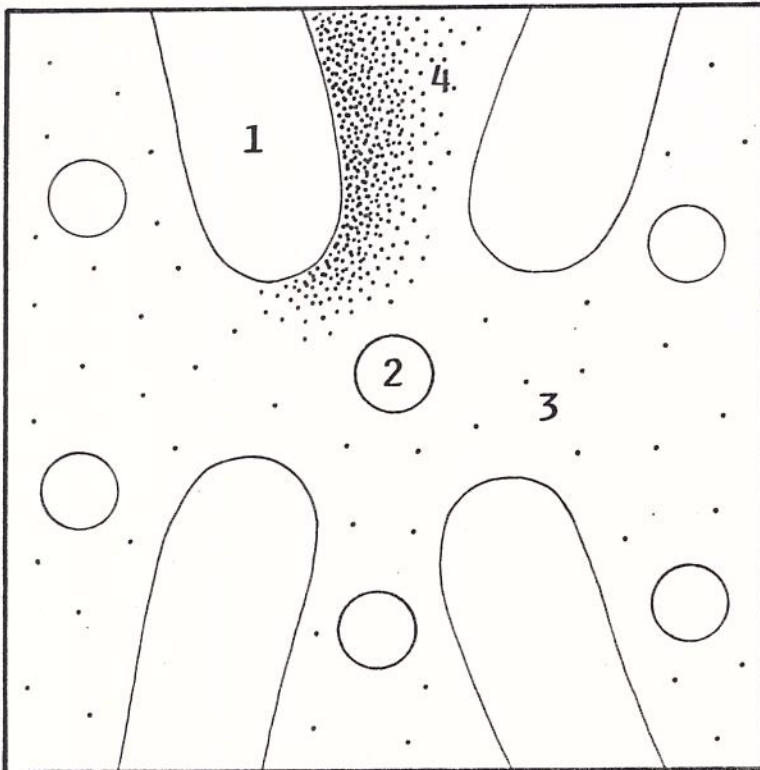


FOTO 2 - Em duas trabéculas ósseas apresentadas no campo microscópio há infiltração paratrabecular assinaladas pelo nº 4 e setas.



ESQUEMA 2 - PADRÃO FOCAL PARATRABECULAR

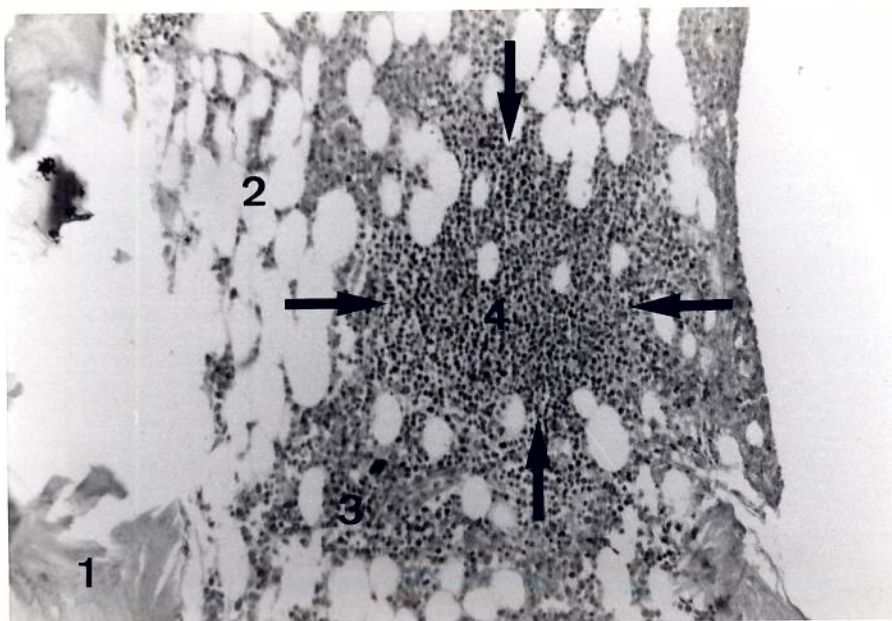
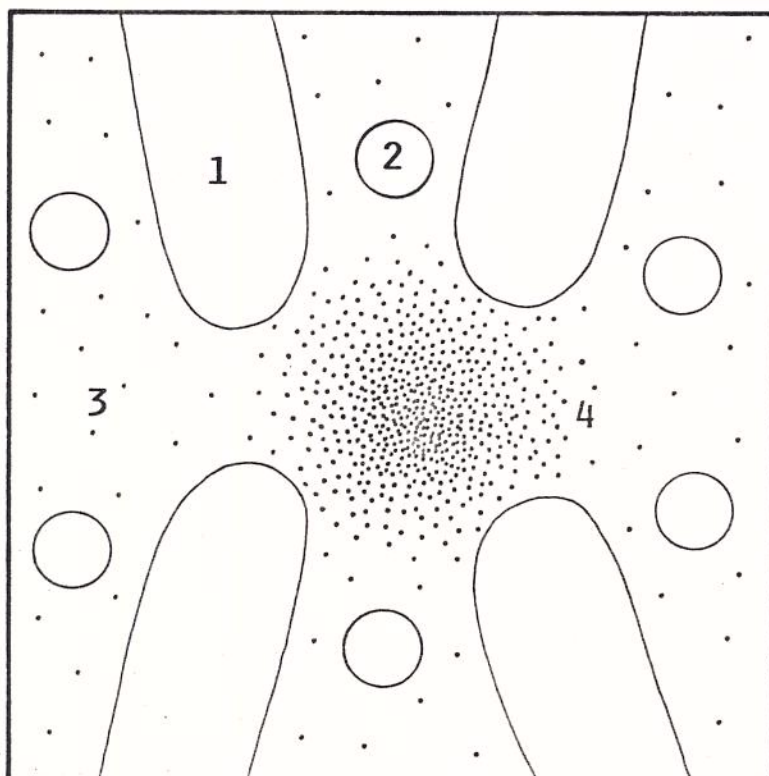


FOTO 3 - Grande foco central de acometimento medular assinalado pelo nº 4 e setas. Está ressaltado o aspecto infiltrativo adjacente e a região paratrabecular livre de infiltração.



ESQUEMA 3 - PADRÃO FOCAL NÃO-PARATRABECULAR

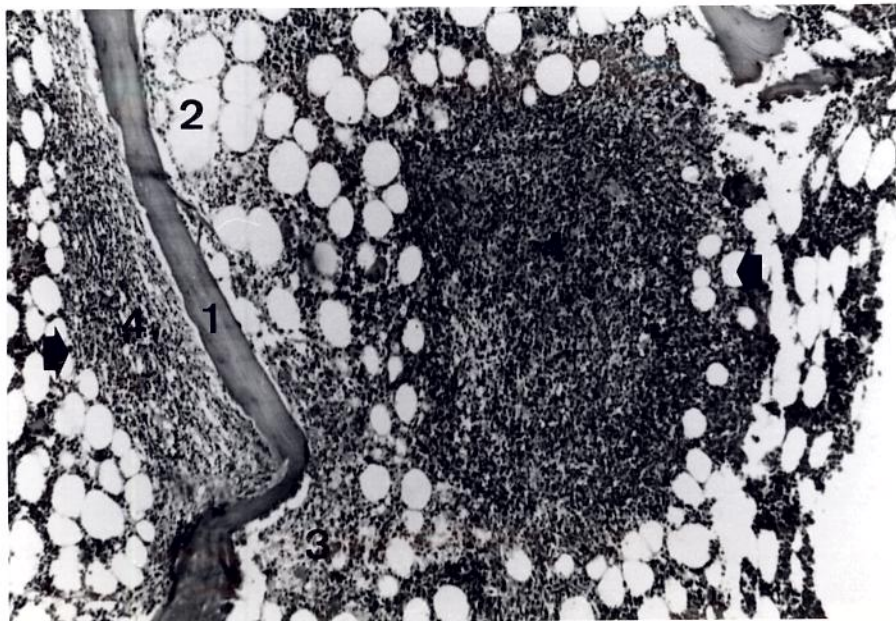
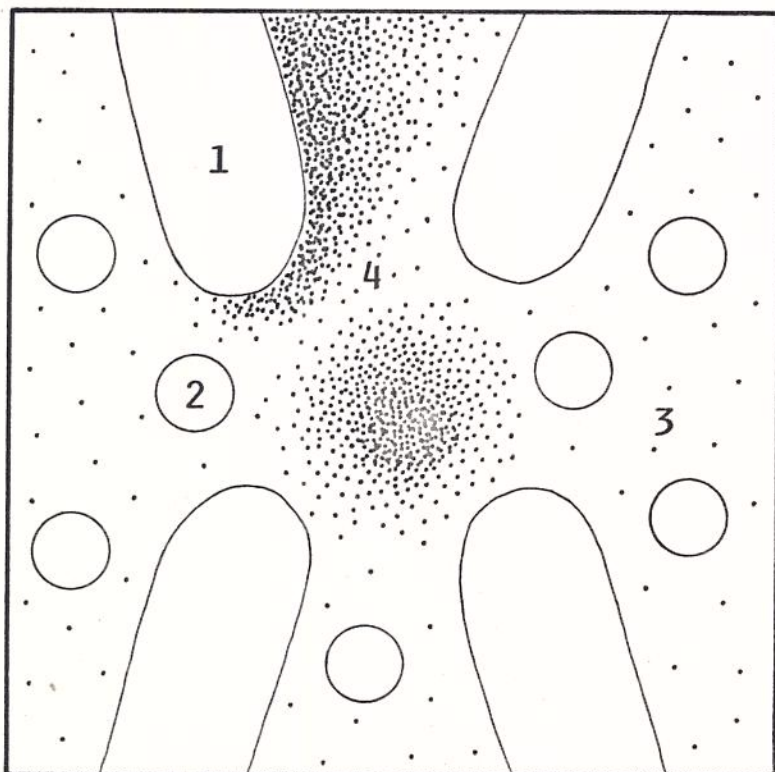


FOTO 4 - Presença de infiltração paratrabeular e central assinaladas pelo nº 4 e setas.



ESQUEMA 4 - PADRÃO FOCAL PARATRABECULAR E
TAMBÉM NÃO-PARATRABECULAR

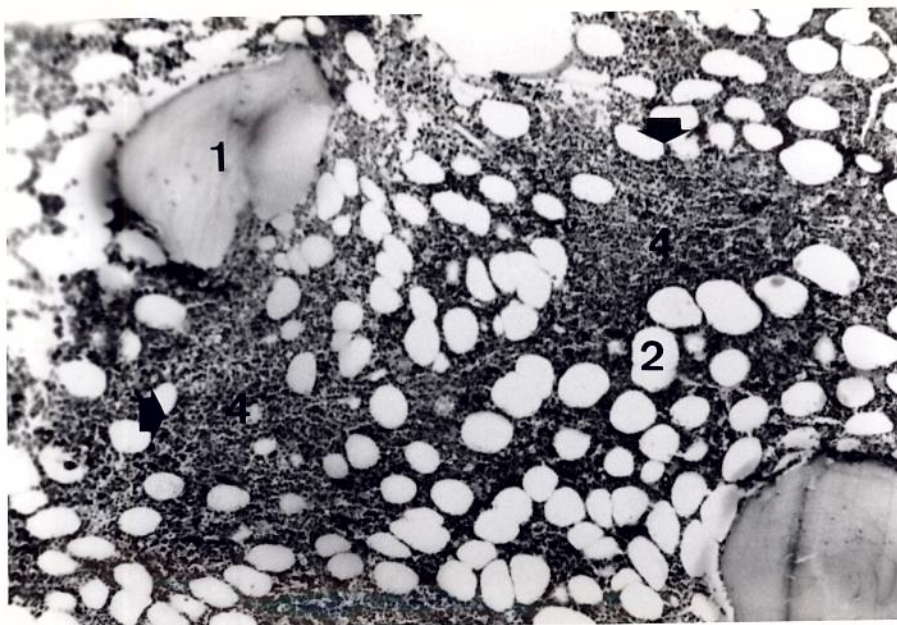
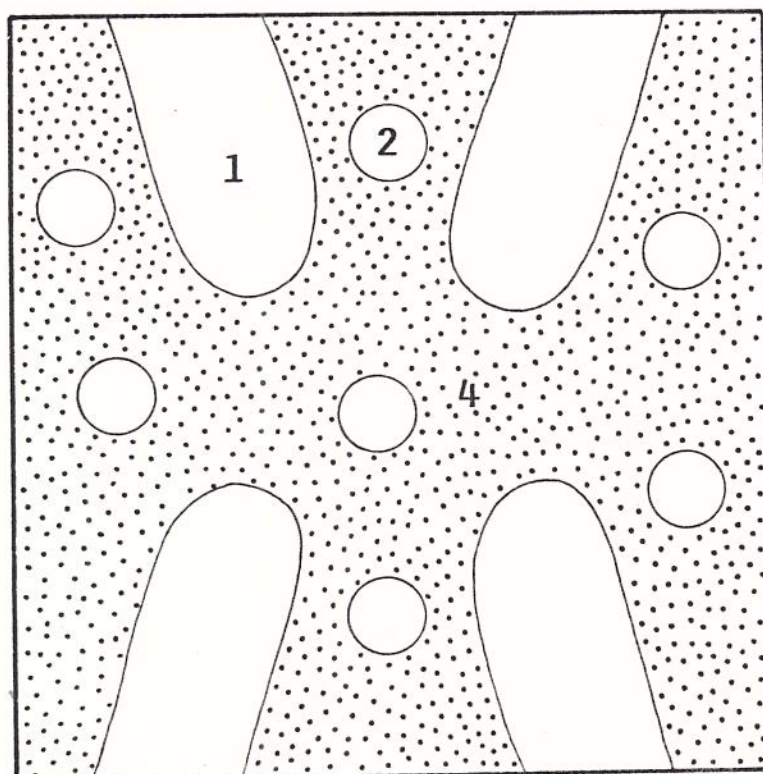


FOTO 5 - Infiltração intersticial da medula óssea assinalada pelo nº 4.



ESQUEMA 5 - PADRÃO INTERSTICIAL

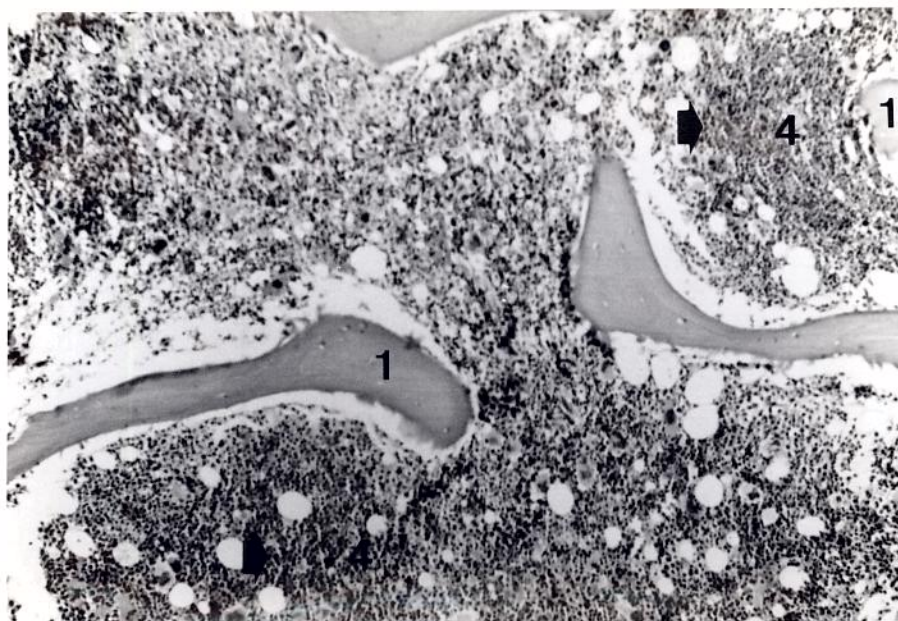
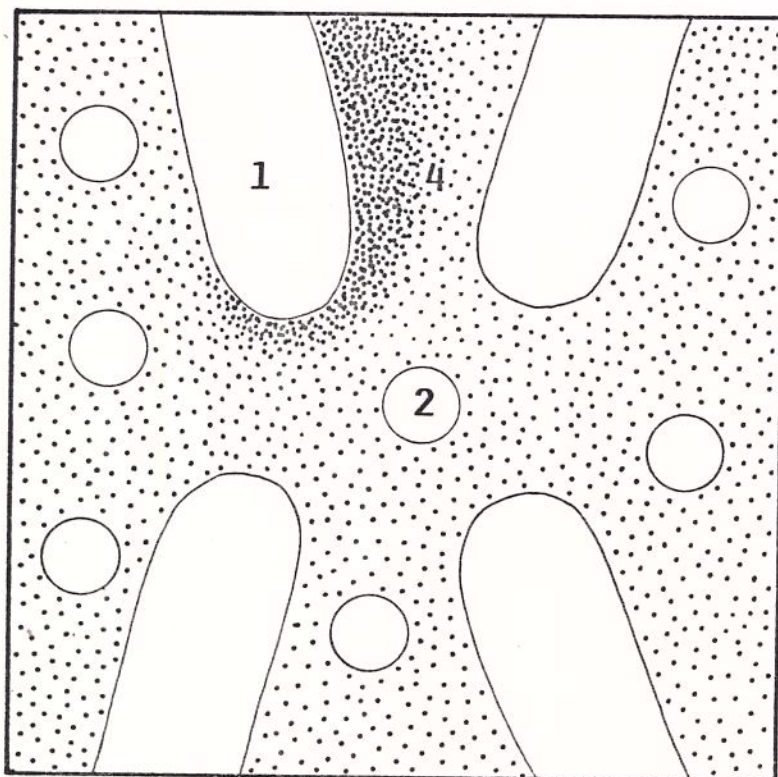


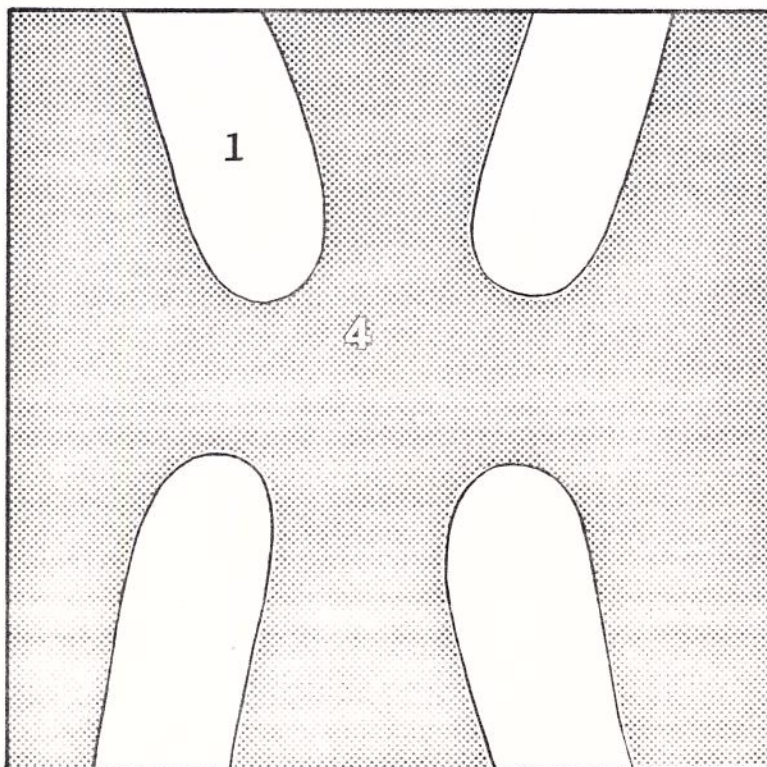
FOTO 6 - Padrão misto paratrabeolar e intersticial. Deve ser notado a concentração celular paratrabeolar assinalada pelo nº 4 e seta. Além disso há infiltração intersticial assinalada pelo nº 4.



ESQUEMA 6 - PADRÃO INTERSTICIAL E FOCAL



FOTO 7 - Acometimento difuso da medula óssea assinalado pelo nº 4. Deve ser observado a total perda da estrutura medular; não há nela tecido adiposo ou células hematopoéticas.



ESQUEMA 7 - PADRÃO DIFUSO

IV - RESULTADOS

IV - RESULTADOS

A. Dados Clínicos

1. Idade e Sexo

A distribuição por sexo mostra que 56% dos pacientes eram do sexo masculino e 44% do sexo feminino. A figura 1 e a tabela I, referentes à incidência por faixas etárias, mostram uma maior frequência da doença na sexta e na sétima décadas.

Na análise do número total de casos distribuídos por sexo e faixas etárias, usando testes estatísticos de independência entre esses dados, obteve-se o valor do $x^2 = 10,64$; GL = 6; $p < 0,10$ (vide tabela do x^2).

Quando os casos foram agrupados em faixas etárias de 15 a 40 anos e de 41 anos ou mais, obteve-se o $x^2 = 2,70$, GL = 1; $p < 0,10$.

Como o valor de x^2 imediatamente anterior foi muito significativo, analisou-se três grupos etários: 15-30 anos, 31-40 anos e 41 anos ou mais. O valor calculado foi; $x^2 = 4,662$; GL = 2; $p < 0,10$.

Considerando-se agora, apenas o grupo acima de 41 anos, com quatro faixas etárias de 10 anos, obteve-se valor $x^2 = 0,4607$; GL = 2; $p < 0,10$. Portanto, a análise estatística demonstra que na faixa de 15 a 30 anos há maior acometimento pelos linfomas não Hodgkin no sexo masculino; de 31-40 anos, ainda prevalece a mesma situação, e acima de 41 anos, a incidência da doença mostra-se independente do sexo.

A média de idade para o sexo masculino foi de 46,4 anos, significativamente menor que a do feminino, que foi de 58,5

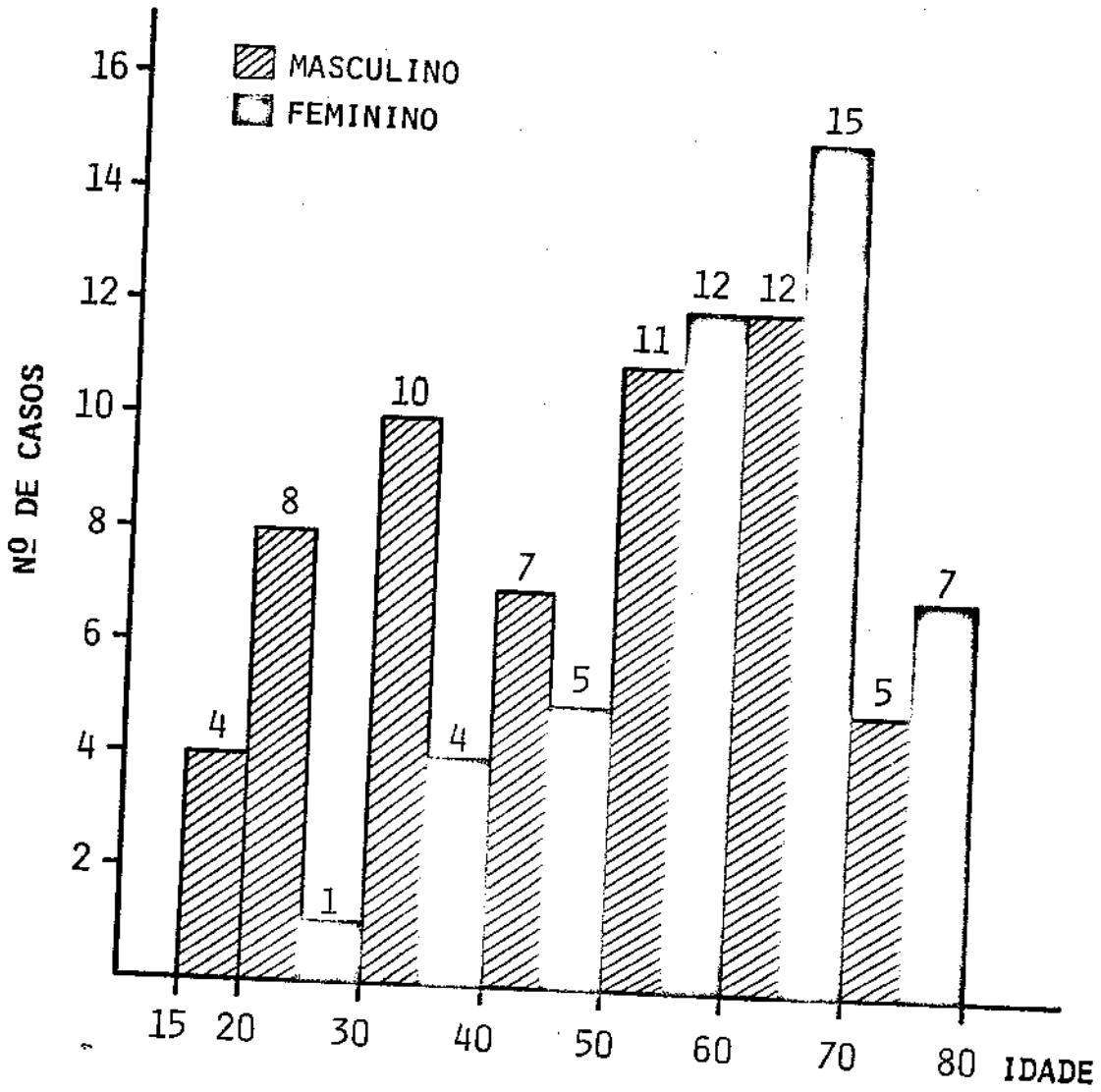


FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO POR IDADE E SEXO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO POR FAIXAS ETÁRIAS E MÉDIAS DE IDADE DO TOTAL
DOS CASOS ESTUDADOS NOS SEXOS MASCULINO, FEMININO E AMBOS

Faixa Etária	Sexo		Masculino + Feminino	Masculino	Feminino
	Masculino	Feminino			
15 - 20			4	4	0
21 - 30			9	8	1
31 - 40			14	10	4
41 - 50			12	7	5
51 - 60			23	11	12
61 - 70			27	12	15
maior de 71			12	5	7
Média (\bar{x}) anos			52,5	46,4	58,5
Total			100	56	44

anos com $t_0 = 3,822$; $t_{98} = 1,658$; $p < 0,05$. Tal diferença se deve ao maior número de pacientes masculinos portadores de linfomas não Hodgkin, abaixo dos 40 anos. A média de idade, considerados ambos os sexos, foi de 52,5 anos.

Ainda na figura 1 é apresentada a distribuição etária para os sexos masculino e feminino. O número de casos foi crescente, com exceção da quinta década, onde houve discreta redução em relação à 4ª e à 6ª décadas. Esta distribuição se manteve quando analisamos os pacientes do sexo masculino. Porém, os do sexo feminino apresentaram distribuição distinta sempre crescente, com exceção daqueles com mais de 71 anos, onde fatores próprios da idade e expectativa de vida em nosso meio, devem também influenciar.

2. Diagnóstico

O diagnóstico da doença foi feito pelo estudo do linfonodo ou tecido extra nodal acometido. Além dos casos próprios de nosso serviço, alguns pacientes foram encaminhados de outros serviços já com diagnóstico; entretanto, as lâminas e/ou blocos com fragmentos anátomo-patológicos foram reanalisados. Todo o material histológico foi revisto por três observadores e reclassificados, segundo Rappaport (67).

Dos 100 casos estudados, 86 foram linfomas do tipo difuso e apenas 14 do tipo nodular. A tabela II mostra a distribuição dos tipos nodulares e difusos e seus vários sub-tipos.

O estudo dos três grupos de maior incidência, isto é, os linfomas linfocítico pobremente diferenciado (LLPD), histiocítico e misto mostra que estatisticamente há grande predomínio nos dois primeiros dos tipos difusos sobre os nodulares. Tal análise é demonstrada estatisticamente por um Z de - 4,10 para os LLPD e de - 5,3 para os histiocíticos, com Z limite de - 1,65 e $p < 0,10$. Porém, os linfomas misto, tanto nodular quanto difuso, foram estatisticamente semelhantes mostrando Z = - 1,146 para Z limite de - 1,65 e $p < 0,10$.

TABELA II

DIAGNÓSTICO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN: DISTRIBUIÇÃO DOS VÁRIOS TIPOS NAS FORMAS
NODULARES E DIFUSAS (RAPPAPORT, 1966)

	Nodular	Difuso	Total
LLBD *	0	6	6
LLPD *	6	31	37
Misto	7	12	19
Histiocítico	1	31	32
Linfoblástico	0	2	2
Burkitt	0	2	2
Micose Fungóide	0	2	2
Total	14	86	100

* LLBD - linfoma linfocítico bem diferenciado

* LLPD - linfoma linfocítico pobremente diferenciado

A distribuição por faixas etárias, sexo e sub-tipos histológicos, está apresentada na Tabela III.

3. Correlação entre Sexo e Tipo Histológico do Linfoma

A tabela IV apresenta a distribuição dos linfomas nodulares e difusos em ambos os sexos. Deve-se ressaltar a frequência elevada dos linfomas nodulares no sexo feminino e o predomínio dos difusos no sexo masculino.

4. Estadiamento

Ainda do ponto de vista clínico, todos os casos foram estadiados segundo a Convenção de Ann Arbor (vide Apêndice) (74) e apresentados na Tabela V. Nesta tabela, observa-se que 46% dos casos apresentavam MO acometida, colocando-os automaticamente no estadio IV. Ao todo foram observados 13 casos no estadio IV A e 33 no estadio IV B com MO acometida. Apenas dois casos no estadio IV A e quatro no estadio IV B não mostraram acometimento medular.

B. Estudo da Medula Óssea

Os achados do estudo histopatológico da MO foram divididos em quatro sub-grupos: a) MO normal; b) MO acometida por linfoma; c) MO hipocelular sem sinal de neoplasia; d) MO com anormalidades inespecíficas.

Na tabela VI estão apresentados os achados acima descritos separando os tipos nodulares e difusos.

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS MAIS COMUNS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN
DE ACORDO COM O SEXO E A IDADE ACIMA E ABAIXO DOS 40 ANOS

Idade	Sexo	LLBD	LLPD	LM	LH	Total
< 40a	M	1	7	4	7	19
	F	1	2	0	2	5
≥ 40a	M	3	13	6	11	33
	F	1	15	9	12	37
Total		6	37	19	32	94

LLBD - linfoma linfocítico bem diferenciado

LLPD - linfoma linfocítico pobremente diferenciado

LM - linfoma misto linfocítico/histiocítico

LH - linfoma histiocítico

M - masculino

F - feminino

TABELA IVDISTRIBUIÇÃO DOS LINFOMAS NODULARES E DIFUSOS NOS SEXOS
MASCULINO E FEMININO

	Nodular	Difuso	Total
Masculino	4	52	56
Feminino	10	34	44
Total	14	86	100

TABELA V

ESTADIAMENTO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN SEGUNDO A CONVENÇÃO DE ANN ARBOR

	Número	Total	%
I A	13	13	14%
I B	1	1	
II A	21	21	24%
II B	3	3	
III A	4	4	10%
III B	6	6	
IV A	13	13	15%
M -	2	2	
IV B	33	33	37%
M -	4	4	
	100	100	100%

M + : Medula óssea acometida por linfoma

M - : Medula óssea não acometida por linfoma

TABELA VI

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS RELATIVOS AO ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA

	Hipoplasia Leve ou Moderada sem Neoplasia	Normal	Acometido por Linfomas	Anormalidades inespecíficas	Total
Nodular	0	5	8	1	14
Difuso	4	34	38	10	86
Total	4	39	46	11	100

1. Freqüência de Acometimento da Medula Óssea em Cada Tipo de Linfoma

A freqüência do acometimento da medula óssea nos vários tipos de linfomas não Hodgkin está apresentada na tabela VII.

2. Correlação Entre os Tipos de Linfomas Não Hodgkin e Achados Histopatológicos da Medula Óssea

Estes dados encontram-se apresentados na tabela VIII.

3. Padrões Histológicos do Acometimento Medular

Dos 100 casos estudados, 46 apresentaram acometimento medular por tecido linfomatoso. A tabela IX apresenta a distribuição dos vários padrões de acometimento medular bem como sua freqüência e percentuais. Nela foi evidenciado que 17% dos 100 casos apresentaram o padrão focal; 15% o padrão intersticial e 14% o padrão difuso que correspondem respectivamente a 36%, 37,8% e 31,2% dos 46 casos com infiltração medular. Note-se que o acometimento focal paratrabecular foi o mais comum em seu grupo, representando 12 de 17 casos (70%).

As tabelas X e XI apresentam a correlação entre os vários tipos de linfomas e os padrões de acometimento da medula óssea.

No grupo de linfomas nodulares, dos oito casos com medula óssea comprometida, sete (87%) foram do tipo focal e apenas um caso com acometimento difuso (13%). Porém, no grupo dos linfomas difusos, 28 de 38 casos (73%) apresentaram um padrão diferente do focal, isto é, distribuídos nos grupos intersticial, intersticial com áreas focais e difuso. A análise estatística comprova a dependência entre os tipos de linfomas nodulares e o acometimento

TABELA VII

FREQUÊNCIA E PERCENTUAL DO ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA NOS VÁRIOS SUB TIPOS HISTOLÓGICOS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN

	Acometidos em Total	Percentual
LLBD-difuso	cinco em seis	83,3%
LLPD-nodular	cinco em seis	83,3%
LLPD-difuso	onze em trinta e um	35,4%
Misto nodular	três em sete	42,8%
Misto difuso	oito em treze	61,5%
Histiocítico nodular	zero a um	0
Histiocítico difuso	onze em trinta	36,6%
Linfoblástico	um em dois	50%
Burkitt	um em dois	50%
Micose fungóide	um em dois	50%

LLBD - linfoma linfocítico bem diferenciado

LLPD - linfoma linfocítico pobremente diferenciado

TABELA VIII

CORRELAÇÃO ENTRE TIPOS DE LINFOMAS E ACHADOS HISTOLÓGICOS DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

	Normal	Acometida por linfoma	Hipoplasia sem neoplasia	Anormalidades inespecíficas	Percentual (%)
LLBD-D	1	5			6
LLPD-N	1	5			6
LLPD-D	14	11	3	3	31
Misto-N	4	3	0	0	7
Misto-D	2	8	-	3	13
Histiocítico-N	-	-	-	1	1
Histiocítico-D	14	11	1	4	30
Linfoblástico	1	1	-	-	2
Burkitt	1	1	-	-	2
Micose Fungóide	1	1	-	-	2
Total	39	46	4	11	100

D - difuso

N - nodular

LLBD - linfoma linfocítico bem diferenciado

LLPD - linfoma linfocítico pobremente diferenciado

TABELA IX

DISTRIBUIÇÃO DOS VÁRIOS PADRÕES DE ACOMETIMENTO MEDULAR, SUAS FREQUÊNCIAS E PERCENTUAIS

	Total	%
Normal	39	39%
Focal	10	17%
Focal Paratrabeccular	5	
Focal Não Paratrabeccular	2	
Focal Paratrabeccular e Não Paratrabeccular	9	15%
Intersticial	6	
Não Focal	14	14%
Misto Focal + Intersticial	4	15%
Difuso	11	
Hipoplasia sem linfoma		
Alterações inespecíficas		
Total	100	100%

TABELA X

CORRELAÇÃO ENTRE LINFOMAS NODULARES E DIFUSOS E PADRÕES DE
ACOMETIMENTO MEDULAR

Tipos de Linfoma Padrões de Acometimento Medular	Nodular	Difuso	Total
Focal	7	10	17
Não Focal	1	28	29
Total	8	38	46

TABELA XI

CORRELAÇÃO ENTRE OS TIPOS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN E PADRÕES DE ACOMETIMENTO MEDULAR

	Focal					Não Focal		Total
	Paratrabecular	Não-Paratrabecular	Paratrabecular e Não-Paratrabecular	Intersticial	Focal+Intersticial	Difuso		
LLBD-D	0	0	0	2	1	2	5	
LLPD-N	2	1	1	0	0	1	5	
LLPD-D	2	2	0	4	1	2	11	
Misto Nodular	3	0	0	0	0	0	3	
Misto Difuso	2	0	1	2	3	0	8	
Histiocítico-N	0	0	0	0	0	0	0	
Histiocítico-D	1	1	0	1	0	8	11	
Linfoblástico	1	0	0	0	0	0	1	
Burkitt	0	0	0	0	0	1	1	
Micose Fungóide	0	0	0	0	1	0	1	
Total	10	5	2	9	6	14	46	

LLBD - linfoma linfocítico bem diferenciado

LLPD - linfoma linfocítico pobremente diferenciado

D - difuso

N - nodular

focal, bem como, a dependência dos difusos e o acometimento não focal com $x^2 = 10,61$; GL = 1; $p < 0,05$.

Correlação entre Sexo e Padrões de Acometimento Medular

Quando analisamos o padrão de acometimento medular por sexo, encontramos os dados especificados na tabela XII.

A análise estatística para dependência entre sexo, tipo de linfoma e tipo de acometimento da MO mostrou uma correlação entre sexo feminino, linfomas nodulares e padrão focal da medula óssea com $x^2 = 3,84$; GL = 1; $p < 0,05$.

Correlação entre Citologia Obtida pela Técnica do "Imprint" e Histologia no Acometimento da MO.

Foram analisados 46 casos de material citológico adequado obtidos a partir do fragmento de biópsia de medula óssea, sendo 27 do sexo masculino (58,6%) e 19 do feminino (41,4%). A média de idade foi de 50 anos.

Este grupo mostrou grande predomínio dos linfomas difusos sobre os nodulares, respectivamente 43 (93,5%) difusos e três (6,5%) nodulares.

As tabelas XIII e XIV apresentam o estudo comparativo do tipo de acometimento medular histológico e citológico pelo "imprint". entre pacientes que apresentavam acometimento focal de qualquer tipo, apenas três em 11 (27%) tinham tal acometimento reconhecido no estudo citológico. Porém, naqueles de acometimento intersticial ou difuso, 14 de 15 casos (93%) tinham a infiltração medular diagnosticada pela citologia.

O estudo estatístico, comparando os dois métodos no total de casos, mostrou significante superioridade da biópsia so-

TABELA XII

CORRELAÇÃO ENTRE PADRÕES DE ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA E SEXO

	Focal	Não Focal	Não Acometidos	Total	%
Masculino	3 (5,3%) *	16 (28,7%) *	37 (66%) *	56	100%
Feminino	14 (31,8%) *	13 (29,7%) *	17 (38,5%) *	46	100%
Número Total	17	29	54	100	--

* % calculado para os sexos feminino e masculino separadamente.

TABELA XIII

TABELA COMPARATIVA ENTRE A BIÓPSIA MEDULAR COMPROMETIDA E O IMPRINT CORRESPONDENTE

	Biópsia Medular Comprometida	
	+	-
Focal Paratrabeccular	5	3
Focal Não-Paratrabeccular	1	1
Intersticial	4	0
Focal e Intersticial	3	3
Difuso	10	1
Focal e áreas difusas	1	0
Focal Misto	2	1
Total	26	9

+ acometimento medular reconhecido pelo Imprint

- acometimento medular não reconhecido pelo Imprint

TABELA XIV

COMPARAÇÃO DO COMPROMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA RECONHECIDO PELO
"IMPRINT" NOS PADRÕES FOCAL, INTERSTICIAL E DIFUSO

	Imprint	Biópsia	Percentual de Concordância
Focais	3	11	27%
Difusos	10	11	91%
Intersticiais	4	4	100%

bre a citologia com $x^2 = 8,0$; GL = 1; $p < 0,05$, fato que também ocorreu quando houve o acometimento focal com $x^2 = 7,99$; GL = 1; $p < 0,05$. Por outro lado, nos tipos de infiltração intersticial ou difusa, os métodos foram equivalentes com $x^2 = 2,2$; GL = 1; $p < 0,05$.

C. Dados Hematológicos do Sangue Periférico

Para análise dos dados hematológicos os 100 casos foram divididos em dois grupos: MO acometida por linfoma e não acometida por linfoma. A tabela XV demonstra, no sexo masculino, um valor médio de hemoglobina, em caso de medula óssea acometida, de 12,3 g/dl (normal - 14 - 18 g com $\bar{x} = 16$ g/dl) e no sexo feminino, $\bar{x} = 10,8$ g/dl (normal - 12 - 16 g/dl com $\bar{x} = 14$ g/dl). Os valores normais foram adotados segundo Wintrobe (86). Os casos com MO não acometida revelaram, no sexo masculino, $\bar{x} = 13,7$ g/dl e no feminino, $\bar{x} = 12,6$ g/dl.

Na avaliação da série branca, foi correlacionado o número global de leucócitos, de células linfóides e de neutrófilos em pacientes com MO normal assim como aqueles com acometimento nos vários padrões. Os resultados são apresentados na Tabela XVI.

Os pacientes com MO normal ou MO acometida no padrão focal mostraram número médio de leucócitos, de células linfóides e de neutrófilos, normal. Porém, nos pacientes com MO acometida no padrão difuso ou no padrão intersticial, apenas o número de neutrófilos estava normal. O número global de leucócitos e de células linfóides, com características morfológicas anormais, mostrou-se significativamente acima do normal. Nesse grupo houve reconhecimento em nove de 28 casos (32,1%) de células linfomatosas no sangue periférico.

A contagem de plaquetas apresentada na tabela XV e realizada por método direto (câmara) ou indireto (Fônio) revelou, nos casos de MO acometida e sexo masculino, \bar{x} de 267×10^3 e feminino, \bar{x} de 227×10^3 . Nos casos de MO não acometida por linfo-

TABELA XV

VARIAÇÃO DA Hb (g/dl) E PLAQUETAS ($\times 10^3/\text{mm}^3$) NOS PACIENTES COM MEDULA ÓSSEA ACOMETIDA E NÃO ACOMETIDA POR LINFOMA

	Medula Óssea Acometida		Medula Óssea Não-Acometida	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Hemoglobina	$\bar{x} = 12,3$	$\bar{x} = 10,8$	$\bar{x} = 13,7$	$\bar{x} = 12,6$
g/dl				
Plaquetas $\times 10^3$	$\bar{x} = 267$	$\bar{x} = 227$	$\bar{x} = 267$	$\bar{x} = 282$

ma, a contagem de plaquetas apresentou \bar{x} de 267×10^3 no sexo masculino e 282×10^3 no feminino. O número normal de plaquetas é de $140 - 440 \times 10^3$ (± 2 SD) (86).

Quando separamos os pacientes em três grupos com base no acometimento da medula óssea nos padrões focal e não focal e o grupo de pacientes sem acometimento medular, obtivemos os dados apresentados na tabela XVI.

A análise estatística desses dados sobre a variância provou haver diferença significativa entre o grupo com acometimento não focal e os demais.

O teste das médias obtidas nos três grupos, considerando o resultado anterior, demonstrou diferença significativa entre eles, com $x^2 = 8,746$; GL = 2; $p < 0,05$.

A partir dos dados acima apresentados justifica-se porque os 10 casos com plaquetopenia isolada apresentaram acometimento de MO. Além disso, os quatro casos com pancitopenia também apresentaram tal anormalidade.

D. Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

A VHS foi determinada na primeira hora, e analisada em três grupos: MO não acometida; acometida com padrão focal e acometida com padrão não focal. A tabela XVIII resume os achados da VHS.

A análise estatística destes dados revela que a VHS está significativamente mais acelerada nos casos de MO acometida, independente do padrão de acometimento com $x^2 = 10,78$; GL = 2; $p < 0,05$. Quando comparados os grupos de acometimento focal e não focal, não houve diferença com $x^2 = 0,48$; GL = 2; $p < 0,05$.

TABELA XVI

ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE PLAQUETAS E O
ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA

	Medula Óssea Normal	MO Acometida no Padrão Focal	MO Acometida no Padrão Não-Focal
Nº de pacientes	54	17	29
\bar{x}	269,02	282,94	219,68
SD	74,37	99,57	146,12
Me	270	272	216

\bar{x} = média

SD = desvio padrão

Me = mediana

MO = medula óssea

nº = número

TABELA XVII

CORRELAÇÃO DA LEUCOMETRIA GLOBAL, NÚMERO DE CÉLULAS LINFÓIDES E NEUTRÓFILOS
NOS PACIENTES COM MEDULA ÓSSEA NORMAL E ACOMETIDA

Medula Óssea	Leucócitos x 10 ³ /mm ³	Neutrófilos x 10 ³ /mm ³	Linfócitos x 10 ³ /mm ³
Normal	$\bar{x} = 8,04$	$\bar{x} = 5,15$	$\bar{x} = 1,85$
Acometida no Padrão Focal	$\bar{x} = 6,97$	$\bar{x} = 4,4$	$\bar{x} = 1,3$
Acometida nos Padrões Intersticial e Difuso	$\bar{x} = 18,9$	$\bar{x} = 6,9$	$\bar{x} = 12,8$

Valor Normal (Wintrobe): Leucócitos = 4,0 - 10,0 x 10³/mm³

Neutrófilos = 1,7 - 7,0 x 10³/mm³

Linfócitos = 1,5 - 3,5 x 10³/mm³

TABELA XVIII

**CORRELAÇÃO ENTRE A VELOCIDADE DE HEMOSSIEDIMENTAÇÃO (VHS) E O ACOMETIMENTO DA
MEDULA ÓSSEA E RESPECTIVOS PERCENTUAIS**

	VHS Acelerado	VHS Normal	Total
MO não acometida	28 (51,8%)	26 (48,2%)	54 (100%)
MO acometida no padrão focal	14 (77,7%)	4 (22,3%)	18 (100%)
MO acometida nos padrões não focais	24 (85,7%)	4 (14,3%)	28 (100%)
Total	66	34	100

VHS normal: até 10 mm na primeira hora

E. Fosfatase Alcalina Sérica (FA)

Os valores da FA foram correlacionados com os padrões de acometimento da medula óssea, conforme apresentação da tabela XIX.

A análise estatística mostrou significantes elevações nos níveis de FA, nos casos de MO acometida com $x^2 = 9,59$; GL = 2; $p < 0,05$. (Cumpra salientar que apenas um paciente apresentava elevação de transaminases. A função hepática apresentou-se normal em todo o grupo com FA elevada).

F. Eletroforese de Proteínas

Em 62 casos o estudo eletroforético de proteínas séricas revelou níveis normais de albumina em 53 casos e hipoalbuminemia em 9 casos.

Quanto aos níveis de gamaglobulina, encontramos 19 casos (30,5%) com hipogamaglobulinemia; 38 com níveis normais e 6 com hipergamaglobulinemia. Apenas dois casos apresentaram gamopatia monoclonal, que correspondiam aos LLBD com diferenciação plasmocitária. Estes dados estão expostos na tabela XX.

TABELA XIX

**CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE FOSFATASE ALCALINA SÉRICA E OS PADRÕES DO
ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA**

medula óssea	fosfatase alcalina normal	fosfatase alcalina aumentada	total
MO não acometida	48 (88,8%)	6 (11,2%)	54 (100%)
MO acometida no padrão focal	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (100%)
MO acometida nos padrões intersticial e difuso	17 (60,7%)	11 (39,9%)	28 (100%)
Total	77	23	100

TABELA XX

FRACÇÕES ALBUMINA E GLOBULINAS EM MG% OBTIDAS PELA ELETROFORESE DE
PROTEÍNAS - DESTAQUE NOS CASOS COM GAMOPATIA MONOCLONAL

	Albumina		Gamaglobulina		Gamopatia Monoclonal	Total
Valores em mg%	Até 2,8	> 2,8	<1,0	1,0 - 1,8	> 1,8	0
Número	9	53	19	38	6	62
%	(14,5%)	(85,5%)	(30,5%)	61%	8,5%	(3,2%)
						100%

V - DISCUSSÃO

V - DISCUSSÃO

Os linfomas não Hodgkin são neoplasias do sistema linfático, bastante heterogêneos e ainda não bem definidos quanto à sua classificação e ao conhecimento clínico dos seus vários sub-tipos. Várias classificações desses linfomas foram propostas nos últimos anos, principalmente a partir da classificação morfológica de Gall e Mallory em 1942 (28). Nessa classificação foram considerados dois grandes grupos: o reticulossarcoma e o linfosarcoma. As classificações foram se desenvolvendo até àquela sugerida por Rappaport (67), que continua sendo utilizada em todo o mundo, apesar de ser apenas morfológica e não ter incorporado os conhecimentos atuais de imunologia e biologia do tecido linfático. Porém, tal classificação apresenta algumas impropriedades de nomenclatura, não refletindo a real origem das células em alguns sub-tipos destes linfomas, como é o caso do linfoma histiocítico, que agrupa várias entidades clínicas distintas. Entretanto, é classificação útil na prática médica e de fácil assimilação. Além disso, é a classificação mais utilizada nas publicações sobre linfomas, o que permite a comparação dos resultados com os da literatura mundial. Mais recentemente foram descritas outras classificações, que levam em conta não apenas os aspectos morfológicos como também importantes conhecimentos imunológicos, além de determinar graus de malignidade. As classificações mais conhecidas são as de Lukes e Collins (24, 54, 55, 56) e de "Kiel" (49, 50, 51), ambas com fundamentos imunológicos; e a da "Working Formulation", onde são integrados dados clínicos, morfológicos e imunológicos (47, 88, 89) (vide apêndice). Há dificuldade porém em correlacionar diretamente estas classificações, pois há significativa margem de discordância entre elas (47).

Acreditamos serem necessários novos estudos sobre a incidência e distribuição dos vários tipos histológicos dos linfomas não Hodgkin utilizando critérios imunopatológicos, que permitam a correlação entre os dados de nossa população e as publicações que refiram as classificações imunológicas mais recentes (24, 47, 49, 50, 51, 55, 56, 88, 89).

A distribuição dos vários tipos histológicos dos linfomas não Hodgkin apresentada na literatura mostra um nítido predomínio dos tipos linfocíticos sobre os histiocíticos (3, 19, 68, 83). Em nossa amostra, a incidência do tipo histiocítico foi mais elevada do que a geralmente relatada alcançando 32% dos pacientes. Um fato importante no estudo de nossos casos foi o acentuado predomínio dos linfomas difusos sobre os nodulares, com 86% para os primeiros e 14% para os últimos. Alguns trabalhos mostram predomínio dos tipos nodulares (21,68) e outros dos tipos difusos, até em percentuais semelhantes aqueles por nós encontrados (19). É importante ressaltar que não há qualquer referência que questione as eventuais razões para a variabilidade na incidência dos diversos tipos de linfoma não Hodgkin. É possível admitir influências geográficas, nutricionais, entre outras que justifiquem tais variações. A alta incidência de linfomas histiocíticos e dos tipos difusos em nossa casuística implicam, provavelmente, numa situação de pior prognóstico dos doentes.

Quanto a distribuição por faixa etária, foi diferente para os sexos masculino e feminino. Foi notada nos pacientes do sexo masculino maior frequência abaixo dos 40 anos, o que não ocorre no caso das mulheres. Além disso, no sexo masculino houve uma distribuição de tendência bimodal semelhante a distribuição referida na literatura para a Doença de Hodgkin. O número de casos de linfoma não Hodgkin no sexo feminino se elevou nitidamente quando acima dos 40 anos. É importante salientar o achado de uma maior incidência dos linfomas nodulares nesse sexo. Tal fato aliás já foi referido na literatura sobretudo em relação ao LLPD-N que ocorre com maior incidência em pacientes do sexo feminino, principalmente em idades avançadas (49, 50, 54, 55, 63, 88, 89).

O estadiamento nos linfomas tem papel fundamental em termos de prognóstico tanto na Doença de Hodgkin como nos linfomas não Hodgkin de alta malignidade (1, 12, 13, 52).

Os resultados do estadiamento em nossa casuística demonstraram que 52% dos casos foram de estadio IV; 15%, IV A e 37%, IV B. Dos 52 casos com estadio IV, 46 (88,5%) apresentavam MO acometida, sendo 13(28%) sem sinais B e 33 (72%) com sinais B. Por-

tanto, em nossa amostra, mais da metade dos casos estavam no estadio IV, sendo que grande número deles apresentavam sinais B e MO acometida. Esses dois dados significam pior evolução clínica, principalmente nos linfomas não Hodgkin de alta malignidade. A análise dos pacientes de estadios I, II e III, mostra que no total de 48 casos, apenas 10 (20,8%) apresentavam sintomas B. Existe, portanto, nítida relação desses sintomas com o estadio IV, fato já demonstrado pela literatura (1, 12, 13, 52). Dos 10 casos no estadio III, seis também apresentaram sintomas B, reforçando a relação entre estadios avançados e tais sintomas.

O estudo hematológico do sangue periférico é de real importância a fim de diagnosticar citopenias que poderiam ser evidências indiretas da invasão medular, e também para detectar "células linfomatosas" circulantes. As anormalidades descritas na literatura são diversas e de intensidade variável. Aproximadamente dois terços dos casos apresentam algum tipo de alteração hematológica periférica, desde discreta anemia até grave pancitopenia (6, 21). A relação entre intensidade das alterações hematológicas e acometimento da MO tem sido igualmente demonstrada (6, 21, 58, 71, 81, 83, 85). Um exame hematológico normal não exclui o acometimento medular (6, 71, 83). Entre as anormalidades hematológicas, as que refletem a possível invasão medular podem ser a pancitopenia, o aparecimento de "células linfomatosas", a anemia, a leucopenia com neutropenia e finalmente a plaquetopenia de causa não imunológica (6, 58, 83).

Em nosso estudo alguns fatos merecem ser assinalados. Quanto às taxas de hemoglobina, os pacientes com acometimento de MO apresentaram média inferior aos da normalidade. Quando a MO não se apresentava acometida, a média das taxas de hemoglobina foi normal, independente do sexo. Tais dados sugerem que o aparecimento de anemia, sem fatores hemorrágicos ou hemolíticos associados, pode estar relacionado também ao acometimento medular. Quanto ao estudo dos leucócitos, nos pacientes que apresentavam MO não acometida, ou acometida no padrão focal, não foram observados quaisquer tipos de anormalidades. Porém, os que apresentavam acometimento intersticial ou difuso da MO pelo linfoma, tiveram significativa elevação do número médio de leucócitos devido à

elevação das células linfóides. Apenas nesse grupo ocorreu transformação leucêmica com o reconhecimento de "células linfomatosas" pela simples observação do sangue periférico. Quanto aos neutrófilos, não houve alteração significativa na média normal nos vários grupos, isto é, de MO não acometida, acometida no padrão focal, intersticial e difuso.

Quanto à contagem de plaquetas, a média numérica dos casos com MO normal e acometida mostrou-se semelhante. Porém, 10 casos com plaquetopenia isolada e quatro casos com pancitopenia periférica, mostraram medula comprometida, tal qual foi referido na literatura (6, 83).

Fica pois demonstrado que os dados do sangue periférico que indicaram acometimento medular com grande sensibilidade em nossa amostra foram a presença de "células linfomatosas", plaquetopenia isolada e pancitopenia. A presença de anemia também sugeriu tal acometimento.

Quanto à velocidade de hemossedimentação (VHS) nos linfomas não Hodgkin, não há na literatura um estudo sistemático. Em nossa amostra verificou-se aumento significativo da VHS nos pacientes com acometimento de MO independente do padrão de infiltração. A VHS, apesar de sua inespecificidade, no caso dos linfomas não Hodgkin, tem sua real importância quando em níveis normais. Tal fato sugere não haver comprometimento da MO.

Os níveis da FA nos linfomas não Hodgkin não têm a mesma expressão quando comparados aos da doença de Hodgkin, onde, segundo Ribas Mundo e Rosenberg (68), a infiltração visceral e medular elevam intensamente estes níveis (68). Em nossa amostra, apenas 23 dos 100 casos apresentaram FA elevada, dos quais 17 com comprometimento medular. Assim sendo, apenas quando a FA está elevada é possível prever o acometimento medular, independente do possível padrão de infiltração.

No estudo eletroforético das proteínas séricas, especial atenção deve ser dada à fração gamaglobulina. Dos 62 casos submetidos a este estudo, 61% apresentaram-se normais; 30,5%, com

hipogamaglobulinemia e 8,5%, com hipergamaglobulinemia. Apenas dois casos (3,2%) incluídos no grupo de hipergamaglobulinemia apresentaram fração monoclonal de IgG e correspondiam a casos de LLBD-D. Desse modo, apesar de dois terços dos pacientes apresentarem fração de gamaglobulina normal, obtivemos alguns casos com hipergamaglobulinemia e apenas dois deles com componente monoclonal (LLBD-D com componente plasmocitário). Não houve correlação entre taxas de proteínas séricas e padrões de acometimento medular.

O conhecimento da histopatologia da MO tem-se desenvolvido nos últimos anos. A importância propedêutica da biópsia e exame histológico da medula óssea tem sido demonstrada em doenças hematológicas malignas ou benignas (9, 22, 23); carcinomas (7, 22, 23, 31, 59); doenças inflamatórias, principalmente granulomatosas (31, 44). A presença do acometimento medular nas neoplasias não-hematológicas é um fator de mau prognóstico dos mais importantes e reflete a situação sistêmica nessas doenças com redução marcante da sobrevida (5, 22, 23, 31, 59). Por outro lado, nas neoplasias hematológicas não primitivas do tecido mielóide, principalmente nos linfomas, a biópsia de MO tem também seu valor prognóstico inestimável. A doença de Hodgkin tem a sobrevida acentuadamente reduzida quando a MO encontra-se envolvida (8, 9, 23, 24). Nos linfomas não Hodgkin a relação do acometimento medular e prognóstico é clara, porém, varia de acordo com os tipos histológicos. Assim sendo, os linfomas de alta malignidade, como o linfoma histiocítico, o linfoblástico e o de Burkitt, têm seu prognóstico definitivamente comprometido quando há acometimento medular. Tal fato não ocorre nos linfomas de baixa malignidade, onde apesar da alta frequência de acometimento medular, a evolução clínica pode ser favorável (3, 5, 12, 13, 34, 35, 43, 64, 68, 71). Convém notar que detalhes técnicos podem assumir importância relevante como por exemplo a técnica de obtenção do fragmento a ser estudado. Inúmeros trabalhos têm demonstrado que a biópsia por agulha ou a céu aberto é superior ao aspirado de medula óssea e às técnicas de concentração de partículas (4, 18, 27, 34, 36, 38, 41, 48, 70, 76, 86). Isto é devido a dois aspectos histopa-

tológicos do acometimento medular, que só podem ser identificados por histologia, que são a fibrose e o padrão focal de acometimento (18, 34, 86). Alguns trabalhos demonstram que a biópsia bilateral em espinha ilíaca postero-superior eleva em torno de 10% a possibilidade de diagnóstico do acometimento medular (7, 15, 37, 86) podendo, em poucos casos, haver variação no padrão de acometimento no mesmo paciente. Foi realizado em nossos pacientes a biópsia com agulha, unilateral em espinha ilíaca postero-superior. Tão importante quanto a coleta bilateral é a obtenção de um fragmento de boa qualidade. Além disso, a realização de colorações complementares, principalmente a impregnação pela prata, é de fundamental importância, quando se trata de infiltração focal (27). É necessária, freqüentemente, a realização de vários cortes buscando tal acometimento (86).

Nos linfomas não Hodgkin o aspecto citomorfológico e histológico do acometimento medular pode diferir daquele encontrado no linfonodo. Em alguns casos, a biópsia de MO permite o diagnóstico, desde que não haja outros tecidos para o exame adequado (2, 3). Em nossa casuística chegamos ao diagnóstico de linfoma não Hodgkin pela biópsia de MO em apenas seis casos (6%), que correspondiam a cinco casos de LLBD e um caso de linfoma histiocítico. Isto ocorreu pela ausência de linfonodo ou outro tecido acessível para o diagnóstico da doença de base.

A incidência do acometimento medular nos linfomas não Hodgkin tem sido apresentada com grande variação nas publicações de trabalhos oscilando, tal acometimento, entre 16% e 75%. Isto se deve a alguns fatores conceituais tais como a inclusão de neoplasias não consideradas linfoma (por exemplo, a leucemia linfóide crônica), a realização de biópsia unilateral, além de outros fatores médicos ou técnicos menos relevantes. Como foi apresentado anteriormente, foram estudados apenas pacientes adultos e realizou-se a biópsia de medula óssea unilateralmente. Com estes critérios, a incidência do acometimento medular foi de 46% em nossa casuística, 11% dos casos tiveram alterações sugestivas porém não definitivas de acometimento, apesar de repetidos cortes e colorações complementares. Os linfomas nodulares em nossos pacientes significaram apenas 14% do total, tendo incidência de

acometimento medular de 57%. Por outro lado, os linfomas difusos, que representaram 86% do total, tiveram acometimento medular de 44%. Em nossa casuística houve um predomínio marcante dos linfomas difusos em relação aos nodulares. Em contrapartida, os linfomas nodulares apresentaram uma freqüência de acometimento medular maior que os difusos, fatos que se associam a descrições anteriores (5, 19, 58, 68, 71, 83). Os tipos histológicos com maior percentual de acometimento da MO foram LLPD-N e LLBD (83,3%). Em relação ao linfoma histiocítico difuso, nossa casuística revelou alta freqüência de acometimento medular. Esse dado se contrapõe aos da literatura, onde tal ocorrência é pouco freqüente e sempre inferior a 20% (5, 19, 68, 71, 83). No linfoma misto difuso, também se obteve elevada freqüência de acometimento da medula óssea, igualmente superior aquele que foi encontrado na revisão bibliográfica. Apenas Ribas Mundo e Rosemberg (68) apresentaram freqüência semelhante a de nossa casuística. Não foi possível determinar os motivos dessas elevadas incidências de acometimento medular nos diferentes sub-tipos de linfoma. É possível supor que o diagnóstico tardio, bem como, fatores geográficos pudessem estar envolvidos nesta maior disseminação orgânica dos linfomas.

Quanto à distribuição dos casos, segundo os padrões de infiltração, obtivemos um discreto predomínio do tipo focal, sendo o padrão paratrabecular o mais freqüente em 12 de 17 casos (70%). Alguns autores citaram o predomínio do tipo focal de acometimento medular porém com maior freqüência em relação ao nosso (15, 19, 24, 37, 56). O acometimento focal é mais comum ainda em amostras onde predominam os linfomas nodulares (58). Em oposição a estas afirmações estão os trabalhos com grande número de crianças. Vale notar que nessa faixa etária predomina o linfoma linfoblástico cujo padrão de acometimento medular é freqüentemente difuso (19, 24).

O acometimento focal foi o mais comum nos linfomas nodulares; de oito casos, sete foram focais. Tal fato não ocorreu nos linfomas difusos, onde de 38 casos, apenas 10 tiveram este padrão e 28 mostraram padrão diferente do focal. Apesar do acometimento focal ter sido pouco mais freqüente que o intersticial e o difuso, ele predominou apenas nos linfomas nodulares. Esse acha

do contrapõem-se a alguns dados da literatura, onde o acometimento focal é o mais comum em todos os tipos histológicos (15, 19, 24). Os acometimentos intersticial e difuso tiveram aproximadamente a mesma frequência sendo 15 intersticiais e 14 difusos. Três fatos na distribuição dos padrões de acometimento medular chamaram a atenção: 1º) a forma difusa do acometimento medular predominou no linfoma histiocítico; 2º) o acometimento intersticial de medula predominou nos LLPD-D e misto difuso, porém de forma menos frequente; 3º) os cinco casos de LLBD tiveram infiltrações medular intersticial ou difusa não havendo acometimento focal nesse grupo. Portanto, nessa amostra, encontrou-se uma nítida dependência entre os linfomas nodulares e acometimento focal e entre os linfomas difusos com o acometimento não-focal da MO. Além disso, o linfoma histiocítico mostrou nítida tendência ao acometimento difuso; e os LLPD-D e misto difuso, ao acometimento intersticial, fatos estes de importância marcante para a evolução clínica.

O valor prognóstico dos padrões de acometimento medular depende principalmente do tipo de linfoma. Os linfomas de alta malignidade e com acometimento medular intersticial ou difuso têm prognóstico ruim. Quando o acometimento é focal, nestes linfomas, a evolução também está comprometida, porém em menor grau. Ao contrário, nos linfomas de baixa malignidade não se observa tal correlação, mesmo quando a infiltração medular é difusa. Nessa amostra, não foi possível analisar a evolução a longo prazo, o que será certamente feito em estudos futuros.

Na análise de correlação entre sexo, tipo de linfoma e o acometimento da MO observou-se que o sexo feminino apresentou uma maior incidência de linfomas nodulares e uma acentuada frequência do acometimento focal da medula. Já na correlação entre sexo e incidência do acometimento medular observou-se que aproximadamente dois terços dos pacientes do sexo feminino apresentaram comprometimento da medula óssea, enquanto que isso ocorreu em apenas um terço dos pacientes masculinos. Tal observação é extremamente importante e deverá ser objeto de estudos posteriores com ampliação de nossa experiência e comparação com outros serviços de nosso meio.

O estudo citológico da MO pelo "imprint" também re-

velou resultados importantes. Como se sabe, os estudos histopatológicos da MO são superiores aos citológicos, principalmente devido a dois aspectos que são a presença de fibrose e do acometimento focal (4, 8, 27, 34, 36, 38, 41, 48, 76, 86). Não obstante a fibrose não seja observada com freqüência no momento do diagnóstico dos linfomas não Hodgkin, o acometimento focal é amiúde, particularmente nas formas nodulares. A análise estatística dos nossos casos demonstrou uma superioridade da histologia sobre a citologia da medula para o diagnóstico do acometimento focal. Porém, quando analisados os linfomas difusos, comprovou-se uma semelhança dos métodos tanto para linfoma histiocítico quanto para o linfocítico pobremente diferenciado; o que não ocorreu com linfoma misto. Assim, o "imprint" demonstrou ser um bom método para o diagnóstico do acometimento medular nos padrões intersticial e difuso. Tal fato deve ocorrer devido a uma maior sobrecarga tumoral medular, dispersa em todo o parênquima, podendo assim ser facilmente reconhecida em técnicas de citologia. Por outro lado, o padrão focal de acometimento é restrito, acompanhado por um aumento de fibras reticulínicas, não difundido pelo parênquima e de proporções pequenas em relação ao tecido hematopoético normal. Tais fatos dificultam esse reconhecimento, qualquer que seja a técnica de análise citológica.

Finalmente os dados clínicos observados juntamente com os hematológicos; bioquímicos; histopatológicos e citológicos dos linfonodos e da MO, bem como suas correlações, permitiram algumas definições sobre este importante grupo de neoplasias do adulto, que são os linfomas não Hodgkin. Cumpre, pois, ressaltar que a forma pela qual estas doenças se comportam clinicamente poderá servir para uma abordagem diagnóstica e prognóstica mais segura e auxiliar na escolha terapêutica mais eficaz.

Além disso, acreditamos que este estudo contribuirá para avaliar adequadamente o valor propedêutico das diversas provas laboratoriais na definição, extensão e prognóstico desse grupo de doenças.

VI - CONCLUSÕES

VI - CONCLUSÕES

I. A incidência de linfomas difusos foi acentuadamente superior aos nodulares.

II. O linfoma histiocítico se apresentou, em nossa casuística, com frequência maior àquela referida na literatura.

III. Pacientes do sexo feminino mostraram maior incidência de linfomas nodulares e de acometimento da medula óssea, principalmente nos padrões focais.

IV. A distribuição etária na incidência dos linfomas mostrou curva gráfica diferente para cada sexo. No sexo masculino, a curva teve aspecto bimodal. No sexo feminino, a incidência se elevou com a idade apresentando maior concentração de casos acima dos 50 anos.

V. Os sinais e sintomas "B"; presença de "células linfomatosas" circulantes; plaquetopenia; pancitopenia; níveis elevados da alcalina sérica e VHS acelerado, revelaram-se marcadores clínicos e laboratoriais indiretos do acometimento da medula óssea por linfoma.

VI. Não houve predomínio significativo de qualquer padrão de acometimento medular em nossa amostra.

VII. O padrão focal de acometimento da medula óssea teve importante correlação com os linfomas nodulares, enquanto que os padrões não-focais mostraram correlação com os linfomas difusos.

VIII. O estudo histológico da MO foi superior ao citológico no reconhecimento do acometimento medular por linfoma, principalmente no padrão focal.

VII - BIBLIOGRAFIA

VII - BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON, T.C.; YOUNG, R.B.C.; GARVIN, A.J.; SIMON, R.; de VITA, V. "Malignant Lymphomas: I - The histology and staging of 473 patients of The National Institute". Cancer, 50: 2699, 1982.
2. BARONE, O.D.; MANENTE, D.; OCCHIONECC, M.; MARZIULLO, A.; MADERNELLI, R.; BRANGUIR, C.: "Involvement of the bone marrow by non Hodgkin lymphomas: incidence, histology, and pathologic correlations". Tumori, 67 (3): 191, 1981.
3. BARTL, R.: "Assesment of bone marrow histology in the malignant lymphomas: correlations with clinical factors for diagnosis, prognosis, classification and staging". Br. J. Haematol., 51: 511, 1982.
4. BEARDEN, J.D.; RATKIN, G.A.; COLTMAN, C.A.: "Comparasion of the diagnostic value of bone marrow biopsy and bone marrow aspiration in neoplastic disease". J.Clin. Pathol., 27: 738, 1974.
5. BLOOMFIELD, C.D.: "The prognostic implications of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphomas". Abstracts (275) 69, 1973.
6. BLOOMFIELD, C.D.: "Significance of haematological parameters in the non Hodgkin's malignant lymphomas". Br. J. Haematol 32 (1): 41, 1976.
7. BRUNNING, R.D.: "Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphomas and other neoplastic diseases". Ann. Intern. Med., 82: 365, 1975.
8. BRUNNING, R.D.: "Bone marrow manifestations of malignant lymphoma and lymphoma-like conditions". in: Sommer, Rosen, Pathology Annual, part I, 1, 1979.

9. BURKHARDT, R.; TRISCH, B.; BARTH, R.: "Bone marrow biopsy in haematological disorders". J. Clin. Pathol, 35(3): 257, 1982.
10. BURKHARDT, R.; TISCH, B.; BARTH, R.: "Bone marrow and bone tissue" in: Colour atlas of clinical histopathology, Springer, Berlin, 1971.
11. CAMPUZANO, G.; BEDOYA, V.: "Utilidad de la biopsia medular en la classification clinica de los lymphomas". Medicina (Buenos Aires) 41, Supp, 22, 1981.
12. CANELLOS, J.: "Staging in non-Hodgkin's Lymphomas". in: Clin. Hematol, 8: 645, 1976.
13. CHABNER, B.A.; JOHNSON, R.E.; YOUNG, R.C.: "Staging of non Hodgkin's lymphoma". Semin Oncol, 7: 285, 1980.
14. CRIS DE WOLF-PEETERS: "Reproducibility and prognostic value of different non-Hodgkin's lymphoma classifications: study based on the clinicopathologic relations found in the EORTC trial (20751)". Eur. J. Cancer Clin. Oncol, 21(5): 579, 1985.
15. COLLER, B.S.: "Frequencies and patterns of bone marrow involvement in the non-Hodgkin's lymphomas: observation on the value of bilateral biopsies". Am. J. Hematol, 3: 105, 1979.
16. CUSTER, R.P.: "Studies on the structure and function of bone marrow. II - Variations in cellularity in various bones with advancing of life and their relative response to stimuli". J. Lab. Clin. Med., 17: 960, 1923.
17. De BRUYN: "Structural substrates of bone marrow function". Semin Hematol, 18: 179, 1981.
18. DEE, J.M.: "Comparison of the efficacies of closed Trepine needle biopsy, aspirated paraffin-embedded clot section,

- and smear preparation in diagnosis of bone marrow involvement by lymphoma". Am. J. Clin. Pathol., 65: 183, 1976.
19. DICK, F.: "Incidence cytology and histopathology of non Hodgkin's lymphomas in the bone marrow". Cancer, 33: 1382, 1974.
20. DORFMAN, R.F.: "Classification of non-Hodgkin's lymphoma". Lancet, 1: 1295, 1974.
21. DUHAMELL, G.; DEBRAY, J.; GERIN, N.C.; NAJMAN, A.; DELOUX, J.; BONAL, T.; ANDRE, R.: "Modifications de la moelle osseuse dans les sarcomes". Sem. Hôp. Paris, 50: 2317, 1974.
22. ELLIS, L.D.; JENSEN, W.N.; WESTERMANN, M.P.: "Needle biopsy of bone marrow". Arch. Intern. Med., 14: 2313, 1964.
23. ELLMAN, L.: "Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma. Carcinome and Granulomatous disorders". Am. J. Med., 60 (3)1, 1976.
24. FOUCAR, K.: "Incidence and patterns of bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification". Blood, 54: 1417, 1982.
25. FOUCAR, K.; Mc KENNA, R.W.; FRIZZEVA, G.; BRUNNING, R.D.: "Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification". Cancer 49(5): 888, 1982.
26. FRISCH, B.; BARTH, R.; BURKHARDT, R.; "Bone marrow biopsy in clinical Medicine: An overview". Haematologia (budap), 15 (3): 345, 1982.
27. FOADI, M.D.: "Bone marrow appearances in Reticulum cell Sarcoma". Acta Haematol, 54: 1, 1975.
28. GALL, E.A.; MALLORY, T.B.: "Malignant Lymphoma: clinico-pathologic survey of 618 cases". Am. J. Pathol., 18: 381, 1942.

29. GOFFINET, D.R.: "Staging laparotomies in un selected previously untreated patients with non-Hodgkin's lymphomas". Cancer, 32: 672, 1973.
30. A. GONOVER, W.J.: "Practical non parametric statistics". in: John Wiley e sous inc. New York, 197, 1971.
31. GOPAL, R.: "Bone marrow in non-Hæematologic malignancies". Indian J. Cancer, 17: 245, 1980.
32. GORIN, N.C.; DUHAMEL, G.; NAJMAN, A.; ANDRE, R.: "Mise an point sur les lymphomes non-Hodgkinies". Bulletins of memoires de la Societé Medicale de Hospitux de Paris, n° 2, 1977.
33. GÜLLER, R.: "The value of bone marrow and liver biopsy in malignant lymphomas". Praxis, 62: 1583, 1974.
34. GUNTHER, C.; HELBIG, W.; PUSCHEL, W.; HOFMANN, F.A.: "Value of Beckenkann Histobiopsy in the diagnosis of malignant lymphoma infiltrates in bone marrow". Z. Gesamte Inn Med. 37(14): 445, 1982.
35. GUNTHER, C.; HELBIG, W.; PUSCHEL, W.; HOFMANN, F.A.; SCHWENKW, H.; KUBEL, M.; SCHULTZE, W.: "Prognostic significance of histobiopsy findings in bone of malignant lymphomas in adults". Z. Gesamte Inn Med. 37(15): 491, 1982.
36. HENNEKEUSER, H.H.; MOBIOUS, W.; OBRECHT, P.; SIMON, A.; SLANINA, J.: "Knochenmarkebefunde bei malignen Lymphomen". Klin. Wochenschr., 52: 118, 1974.
37. HERNANDES NIETO, L.; BRITO FARROSO, M.I.; GONZALES BRITO, G.: "Discordance in bilateral biopsies of the histological pattern of bone marrow invasion in non-Hodgkin's Lymphoma". Sandre, 26(4): 516, 1981.
38. IOMIDES, K.: "Bone marrow aspiration and biopsy". Ann Intern. Med., 83(2): 282, 1975.

39. JAMES, L.P.; STASS, S.A.; SCHUMACHER, H.R.: "Value of imprint preparations of bone marrow biopsies in hematologic diagnosis". Cancer, 46: 173, 1980.
40. JAMSHIDI, K.: "Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device". J. Lab. Clin. Med., 77: 335, 1972.
41. JONES, S.E.; ROSENBERG, S.A.; KAPLAN, H.S.: "Non-Hodgkin's Lymphomas-I: bone marrow involvement". Cancer, 29: 54, 1972.
42. JONES, S.E.; ROSENBERG, S.A.; KAPLAN, H.S.: "Non-Hodgkin's Lymphoma. IV Clinicopathologic Correlation in 405 cases". Cancer, 31: 806, 1973.
43. KOZINER, B.: "Lymphoma presenting as bone marrow failure". Cancer, 35(5): 1426, 1975.
44. KRAUSE, J.R.; KAPLAN, H.S.: "Bone marrow finding in infectious mononucleosis and mononucleosis-like diseases in the older adult". Scand H. Haematol, 28(1): 15, 1982.
45. KRAUSE, J.R.; KAPLAN, H.S.: "An appraisal of the value of bone marrow biopsy in the assessment of proliferative lesions of the bone marrow". Histopathology, 17(5): 626, 1983.
46. KRAUSE, J.R.; KAPLAN, H.S.: "Lymphoid nodules in bone marrow biopsy". in: bone marrow biopsy. Churchill Livingstone, 109, 1981.
47. KRUEGER, G.R.F.: "A new working Formulation of non-Hodgkin's lymphomas". A retrospective study of the NCI classification proposal in comparison to Rappaport and Kiel classifications". Cancer, 52: 833, 1983.
48. KUN, T.L.: "The superiority of histologic sections of aspirated bone marrow in malignant lymphomas (review of 1124 examinations)". Cancer, 27: 618, 1971.

49. LENNERT, K.: "Classification of malignant lymphoma (European concept)". in: Progress in Lymphology-A. Rüttimann, Thiene, Stuttgart, 103, 1967.
50. LENNERT, K.: "The histopathology of malignant lymphoma". Br. J. Haematol, 31: (Suppl) 193, 1975.
51. LENNERT, J.: "Histopathology of non-Hodgkin's lymphoma (based on the Kiel Classification)". in: Springer, Berlin, 1981.
52. LEONARD, R.C.F. (Oxford lymphoma group): "Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma: the importance of symptomatic stage as an adjunct to the Kiel histopathological classification". Br. J. Cancer., 47: 91, 1983.
53. LEYSER, S.; VARIAKOJIS, D.; MINTZ, D.; VARDIMAN, J.W.; ULTMANN, J.B.: "Multiple histologic sub types of non-Hodgkin lymphoma: clinical and pathologic features". Cancer, 48(9): 2063, 1981.
54. LUKES, R.J.; COLLINS, R.D.: "Imunologic characterization of human malignant lymphomas". Cancer, 34: 1488, 1974.
55. LUKES, R.J.: "The pathologic picture of the malignant lymphomas". In: Proceeding of the International Conference on Leukemia-Lymphoma, ed. Zaratonetis, C.; Lee and Febiger, Philadelphia (USA), 333, 1968.
56. LUKES, R.J.; COLLINS, R.D.: "New approaches to the classification of the lymphomata". Br. J. Cancer, 31(2): 1, 1975.
57. Mc FALLAND, W.; DAMESHEK, W.: "Biopsy of bone marrow with Vim-Silvermann needle". Jama, 166: 1464, 1958.
58. Mac KENNA, R.W.: "Nodular lymphoma: bone marrow and blood manifestations". Cancer, 36(2): 428, 1975.
59. MILLS, A.E.: "A study of the value of closed bone marrow biopsy". S. Afr. Med. J., 50(48): 1928, 1976.

60. MOHANDAS, M.: "Three-dimensional model of bone marrow". Blood 51: 633, 1978.
61. MOHAMOOD, T.: "Significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma". Bibl. Haematol., 45: 65, 1978.
62. MONTALBAN, C.; RIVAS, M.C.; CLIVA, H.: "Cytological and anatomico-pathological study of the bone marrow in non Hodgkin's lymphomas evaluated according to the Kiel classification". Rev. Clin. Esp., 171(1): 31, 1983.
63. NATIONAL CANCER INSTITUTE SPONSORED STUDY OF CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: SUMMARY AND DISCRPTION OF A WORKING FORMULATION FOR CLINICAL USAGE. Cancer, 49: 2212, 1982.
64. NAVONE, R.; NOVEJRE, F.; VIGLIANI, R.; PICH, A.; GIORDANO, G.: "Interessamento del midollo osseo da parte di linfomi maligni non Hodgkin". Studio di una casistica biopsica. Patologica, 75 (1030): 619, 1983.
65. PARAYANI, S.B.: "Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II". Cancer, 52: 2300, 1983.
66. PETERSON, L.C.: "Morfology of CLL and its relationship to survival". Am. J. Med., 59: 316, 1975.
67. RAPPAPORT, H.: "Tumors of the hematopoetic system". In: Atlas of tumor pathology, section 3, fasc. 8, Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 91, 1966.
68. RIBAS MUNDO, M.; ROSENBERG, S.A.: "The value of sequential bone marrow biopsy and laparotomy and splenectomy in a series of 200 consecutive untreated patients with non-Hodgkin's lymphoma". Eur. J. Cancer, 15: 941, 1979.
69. ROSENBERG, S.A.: "The value of sequential bone marrow biopsy and laparotomy and splenectomy in a series of 127 consecu-

81. SOUZA C.A.; FERRARI, M.L.L.; METZE, I.G.H.L.; SAAD, S.T.O.; ALVARENGA, M.; NEGRILLO, B.G.: "Correlação da Citologia obtida pela técnica do "imprint" e histologia da MO por biópsia de agulha nos linfomas não Hodgkin". Boletim: Revista da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, vol. VII (133), 89, 1985.
82. STAPHES, W.G.; GETAZ, E.P.: "Bone marrow involvement in malignant lymphoma without peripheral lymphadenopathy". S. Afr. Med. J., 52(2): 60, 1977.
83. STEIN, R.S.: "Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma. Implications for staging and therapy". Cancer, 37: 629, 1976.
84. TOOD - SANFORD: in "Clinical diagnosis by laboratory methods". Ed. Panamericana, 1981.
85. VINCIGUERRA, V.; SILVER, R.T.: "The importance of bone marrow biopsy in the staging of the patients with lymphosarcoma". Blood, 41: 913, 1973.
86. WESTERMANN, M.P.: "Bone marrow needle biopsy: an evaluation and critique". Seminars in Hematology 18(4): 293, 1981.
87. WINTROBE, M.W.: in: "Clinical Hematology", Lea e Febiger, 8ª ed., Philadelphia USA: 1885, 1981.
88. WORKING FORMULATION: The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification group. NCI sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Cancer, 49: 2115, 1982.
89. WORKING FORMULATION: "Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Reproducibility of major classification system. NCI non-Hodgkin's classification project writing committee. Cancer, 55(1): 91, 1985.
90. YOMONE, T.: in "Estatística", Harla, 3ª ed., México, 89: 396, 1974.

91. YONEKURA, S.: "A study of correlation between histological staging classification and prognosis of malignant lymphoma". Tokai J. Exp. Clin. Med., 9(2): 87, 1984.

VIII - RESUMO

VIII. RESUMO

Foram estudados 100 pacientes brasileiros em seqüência, atendidos pela "Disciplina de Hematologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas" - UNICAMP, portadores de linfoma não Hodgkin, com idade superior a 15 anos e de ambos os sexos.

O estudo revelou predominância dos linfomas difusos sobre os nodulares. O linfoma histiocítico teve maior incidência em relação à descrita na literatura. No sexo masculino houve uma distribuição etárea bimodal e maior freqüência de linfomas difusos enquanto que, no feminino, houve predomínio de casos em idade avançada com elevado número de linfomas nodulares.

Os dados indiretos que sugeriram o acometimento da MO foram: os sintomas B; plaquetopenia; pancitopenia; presença de células linfóides anormais e elevação da fosfatase alcalina sérica.

Os achados histopatológicos demonstraram 46% de acometimento medular, sendo o padrão focal o mais comum deles (17%) seguido do padrão difuso (14%), intersticial puro (9%) ou associado ao padrão focal (6%). Os padrões de acometimento focal predominaram nos linfomas nodulares. Os padrões intersticial ou difuso predominaram no linfoma linfocítico e histiocítico difuso, sendo que no linfoma misto difuso não houve diferença estatística entre os padrões de acometimento.

A comparação entre o estudo histológico e citológico pelo "imprint" revelou a superioridade do primeiro a fim de identificar o acometimento focal. Nos casos onde o acometimento medular foi intersticial ou difuso, tais técnicas foram igualmente sensíveis.

IX - SUMMARY

IX. SUMMARY

The author studied 100 consecutive cases of non-Hodgkin lymphomas in adult patients (above the age of 15), seen at the Discipline of Hematology of the State University of Campinas. Rappaport's classification for non-Hodgkin lymphomas was used for diagnosis. Special attention was given to bone marrow histology and cytology at diagnosis, and its clinical and hematological correlations were analysed.

A high incidence of diffuse lymphomas, specially histiocytic type, was found. Nodular lymphomas were more frequently found in females. There was a different age distribution of cases in male and female patients, probably due both to a different incidence of the various types of lymphomas in both sexes, and to a different age distribution for the presence of each lymphoma.

B symptoms, thrombocytopenia, pancytopenia, circulating lymphoma cells, as well as erythrocyte sedimentation rate and alkaline phosphatase level correlated with bone marrow involvement.

There was no clear predominance of any pattern of bone marrow involvement, but focal pattern correlated well with nodular lymphomas and interstitial and diffuse pattern correlated with diffuse lymphomas, except for the diffuse mixed type where all patterns were equally frequent.

A comparison between bone marrow biopsy and imprint showed that for the focal pattern biopsy was clearly superior in detecting marrow involvement. However for the other two patterns both methods showed similar efficacy.

X - APÊNDICE

RESUMO DOS 100 CASOS ESTUDADOS DE LINFOMA NÃO-HODGKIN

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	MO	Hb g/dl	Leucócitos mm ³ x 10 ³	Ne/mm ³ x 10 ³	Linf./mm ³ x 10 ³	Plaq./mm ³ x 10 ³
1	J.B.C.	28	M	LLPD-D	massa mesentérica	II A	Normal	10.9	6.6	3.4	2.6	370
2	E.D.S	68	F	LLPD-D	Linfonodomegalia Cervical	IV B	+ focal central	10.8	11.1	7.2	3.1	274
3	J.B.B.	57	M	LLPD-D	Linfonodomegalia Cervical	II A	Hipoceular	13.2	8.8	4.5	2.7	240
4	M.J.M.	35	F	LLPD-N	Infiltração de pele, linfonodos, fígado, baço, pulmão	IV B	+ focal Paratrabecular e Central	11.4	7.5	3.8	2.9	390
5	J.C.	64	M	Histiocítico difuso	Linfonomegalia generalizada, baço e fígado	IV A	+ Intersticial	12.2	8.4	4.8	2.5	390
6	A.M.M.O.	62	F	Histiocítico difuso	Extranodal orbital e ósseo	I A.E.	Normal	13.3	4.6	2.7	1.6	203
7	J.A.C.	59	F	Histiocítico difuso	Linfonodomegalia Cervical	I A	Hipoceular	14.4	4.8	3.1	1.3	200
8	G.J.	38	M	Misto difuso	Tumor ósseo, Linfonodomegalia	IV A.E.	Normal (áreas suspeitas)	13.2	4.2	3.2	0.5	210
9	A.M.	62	M	LLPD-D	Linfonodomegalia generalizada, pulmão	IV B	+ difuso	13.5	9.9	5.6	3.5	560
10	A.O.	65	M.	LLPD-D	Linfonodomegalia generalizada, baço, fígado e pulmão	IV B	+ difuso	12.9	6.1	4.4	0.9	193

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	M0	Hb g/dl	Leucócitos mm ³ x 10 ³	Ne/mm ³ x 10 ³	Linf./mm ³ x 10 ³	Plaq./mm ³ x 10 ³
11	A.V.	65	M	Micose fungói de	pele linfonodomegalia, baço	III B	hipocelular	14.5	8.6	3.3	2.9	210
12	J.B.	70	M	LLPD-N	linfonodomegalia generalizada, baço	IV A	+ focal para trabecular e intersticial	14.0	5.5	3.8	1.4	250
13	N.I.S.	58	F	Histiocítico difuso	massa abdominal, linfonodomegalia inguinal	IV B	+ difuso	8.7	12.1	10.3	1.5	280
14	M.J.S.	52	F	Micose fungói de	pela apenas	IV A	+ focal cen- tral e in- tersticial	14.8	166.0	19.8	129	300
15	G.R.	50	M	LLPD-D	massa retroperi- tonial	II A	hipocelular	14.0	9.0	6.5	1.6	230
16	E.M.A.	55	F	Misto nodular	linfonomegalia supra-clavicular	IV E.A	+ focal para trabecular	12.0	8.3	5.9	1.6	330
17	K.D.C.	47	F	LLPD-D	linfonomegalia cervical	IV A	+ focal não- paratrabecu- lar	14.1	5.6	3.0	1.4	270
18	J.A.G.S	35	M	Histiocítico difuso	massa cervical, fígado	IV A	normal	14.3	7.5	4.0	0.4	250
19	M.N.A.	60	M	Misto difuso	linfonomegalia, fígado e baço	IV B	+ intersti- cial	12.5	61.8	6.1	55.2	165
20	J.B.R.	31	M	LLPD-N	linfonomegalia cervical e axilar	IV B	+ difuso	15.8	5.8	3.7	1.8	320
21	A.H.P.	28	M	LLPD-D	linfonodomegalia generalizada, fígado e baço	IV B	+ difuso	12.8	6.4	1.2	4.2	10
22	R.M.G.	42	F	LLPD-D	linfonodomegalia generalizada, pleura	IV A	+ intersti- cial	11.9	6.6	4.4	1.8	280

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	MO	Hb g/dl	Leucócitos mm ³ x 10 ³	Ne/mm ³ x 10 ³	Linf./mm ³ x 10 ³	Plaq./mm ³ x 10 ³
23	M.D.O.	21	F	histió cítico difuso	linfonodomegalia fígado, baço e pulmão	IV B	+ focal paratra becular	5.4	14.1	12.7	0.2	240
24	G.B.C.S.	59	F	LLPD-D	linfonodomegalia cervical e lin- gua	II E.A.	hipocelu lar	12.2	5.4	3.9	1.1	308
25	L.C.	51	M	misto difuso	massas cervicais axilares e ingui- nais, pulmão	IV E.B.	+ focal e intersti- cial	11.7	24.0	20.0	2.8	290
26	J.P.S.	44	M	misto difuso	linfonodomegalia generalizada, fí- gado e baço	IV B	+ focal paratra becular	12.0	2.0	1.4	0.4	530
27	A.S.A	56	F	histió cítico difuso	pulmão, tireóide e S.N.C.	IV B	+ difuso	12.4	7.8	5.6	1.1	292
28	O.G.	68	F	histió cítico difuso	linfonodomegalia generalizada, fí- gado e baço	IV B	+ difuso	12.1	7.5	5.5	1.8	200
29	I.K.	76	M	LLPD-D	tumor palpebral	I E.A.	normal	13.3	6.1	3.9	1.6	230
30	O.M.S.	31	M	histió cítico difuso	linfonodomegalia cervical	IV B	+ difuso	10.0	18.9	3.7	13.5	128
31	J.L.F.	64	M	LLBD-D	linfonodomegalia cervical e baço	IV B	+ focal e intersticial	10.1	27.7	7.7	19.9	150
32	R.M.S.	64	F	histió cítico difuso	massa inguinal	II A	normal	11.8	7.0	6.0	0.7	220
33	A.M.	37	F	histió cítico difuso	linfonodomegalia cervical	II E.A.	normal (á- reas suspei- tas)	13.0	7.2	2.9	4.0	300
34	A.C.	43	M	misto difuso	linfonodomegalia axilar	I A	normal	14.8	5.3	3.1	2.0	305

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	Mo	Hb g/dl	Leucócitos $\text{mm}^3 \times 10^3$	Ne/ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Linf./ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Plaq./ $\text{mm}^3 \times 10^3$
35	V.I.	61	F	linfoblastico	linfonodomegalia generalizada, fígado e baço	IV B	+ focal paratrabecular	13.9	6.1	3.5	2.1	120
36	M.A.C.G.	54	F	LLPD-N	tumor abdominal	IV E.A.	+ focal paratrabecular	10.0	5.5	3.9	1.1	192
37	L.A.A	76	M	LLPD-D	massa abdominal	II A	normal	14.2	10.0	8.0	1.2	270
38	M.C.N.	69	F	misto nodular	linfonodomegalia cervical e axilar	II A	normal	13.2	8.2	4.1	3.1	228
39	M.A.S	29	M	LLPD-D	massa abdominal	II E.A	normal	14.6	15.9	13.1	1.7	150
40	A.M.B.	55	M	histiocítico difuso	estômago	I E.A.	normal	13.4	11.0	5.2	2.6	190
41	E.A.C.	71	F	LLPD-D	massa abdominal	I E.A.	normal	14.4	7.7	6.0	1.0	190
42	L.L.O	38	F	LLPD-D	linfonodomegalia generalizada, fígado e baço	IV B	normal	12.1	20.0	16.1	2.0	280
43	J.G.	24	M	misto difuso	massa abdominal	II A	normal	12.7	7.5	5.2	1.4	270
44	M.C.	20	M	Burkitt	linfonodomegalia generalizada, fígado e baço	IV B	+ difuso	6.5	11.0	1.1	8.8	10
45	J.B.S.	54	M	histiocítico difuso	massa abdominal	IV B	+ focal não paratrabecular	12.6	8.3	6.5	1.1	300
46	O.N.C.	62	F	LLPD-D	massa abdominal e baço	IV A	+ intersticial	10.7	7.3	5.6	1.4	216
47	E.M.A.	79	F	LLPD-N	linfonodomegalia axilar	IV A	+ focal paratrabecular	12.0	8.3	5.7	1.5	330
48	G.P.S.	34	M	LLPD-N	tumor inguinal	I A	normal	14.1	11.5	6.5	3.6	350
49	J.R.W.A.	71	F	LLPD-N	linfonodomegalia axilar e cervical	IV E.A.	+ focal central	12.8	5.0	3.1	1.4	235

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	MO	Hb g/dl	Leucócitos mm ³ x 10 ³	Ne/mm ³ x 10 ³	Linf./mm ³ x 10 ³	Plaq./mm ³ x 10 ³
50	E.M.	76	F	histiocítico difuso	tumor maxilar	II E.A.	normal	12.9	8.0	3.9	1.9	301
51	J.B.S.	36	M	LLPD-D	tumor de ceto	IV A	+ focal para trabecular e intersticial	14.9	6.0	3.1	1.7	272
52	E.T.M.	65	M	LLPD-D	tumor toráxico	III E.A.	normal	13.7	5.6	4.0	1.3	280
53	B.A.S.	66	F	LLPD-D	tumor gástrico	I E.B.	normal	15.3	15.3	7.0	6.4	360
54	F.C.	43	M	LLPD-D	tumor axilar	II I A	normal	12.0	6.8	5.8	0.5	260
55	J.P.	18	M	linfoblástico	massa mediastinal	I A	normal	14.4	4.1	2.3	1.1	466
56	E.K.G.G.	77	F	LLPD-D	linfonodomegalia generalizada	III B	normal	10.7	2.2	1.4	0.6	466
57	A.P.I.	55	F	misto difuso	linfonodomegalia cervical	IV A	+ focal para trabecular	11.0	4.1	2.1	1.4	340
58	V.S.	28	M	histiocítico difuso	tumor de fêmur	IV A	+ difuso	12.5	7.0	4.9	1.1	600
59	J.A.	49	M	histiocítico difuso	linfonodomegalia inguinal	I A	normal	13.0	6.2	3.2	2.6	283
60	A.P.B.	62	F	histiocítico difuso	tumor abdominal, baço	II E.B.	normal	11.2	6.4	2.6	2.6	450
61	L.A.A.	76	M	LLPD-D	massa abdominal	II A	normal	14.2	10.0	8.0	1.2	270
62	Z.P.S.	69	F	misto difuso	massa abdominal, fígado	IV E.B.	+ focal e intersticial	9.6	21.4	15.6	4.6	280
63	E.D.S.	68	F	LLPD-D	tumor cervical e amígdala	IV A	+ focal central	9.6	4.0	3.0	0.6	200

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	MO	Hb g/dl	Leucócitos $\text{mm}^3 \times 10^3$	Ne/ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Linf./ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Plaq./ $\text{mm}^3 \times 10^3$
64	R.C.	57	M	histiocí- tico no- dular	tumor abdominal testículo	IV B	normal	12.8	9.7	8.5	0.7	197
65	H.S.M.	69	M	histiocí- tico di- fuso	tumor abdominal	III A	normal	14.5	11.1	6.8	3.2	520
66	E.F.S.	31	M	LLPD-D	linfonodomegalia cervical e anel de Waldeyer	I E.A.	normal	17.0	10.7	9.5	1.1	241
67	L.P.T.	54	M	LLBD-D	linfonodomegalia abdominal	III A	normal	12.1	3.0	1.9	0.3	190
68	A.B.	58	M	LLPD-D	linfonodomegalia inguinal	II E.A.	hipocel- lar	12.6	5.9	3.7	1.5	360
69	J.A.S.	36	M	LLPD-D	baço	II A	normal	15.0	20.0	11.2	4.4	350
70	B.M.	71	M	LLPD-D	massa abdominal	III B	normal (á- reas suspei- tas)	10.3	8.1	4.6	2.5	280
71	I.A.B.	49	F	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia cervical e figa- do	IV B	normal	10.6	4.0	3.3	0.3	230
72	C.F.	67	M	LLPD-D	linfonodomegalia generalizada	III B	normal	14.0	6.3	3.7	1.3	173
73	S.B.G.	58	F	LLPD-D	tumor abdominal	IV B	+ intersti- cial	10.5	22.5	8.8	11.5	430
74	J.C.	51	M	histiocí- tico di- fuso	massa cervical	I A	hipocelular	14.0	5.5	4.0	1.1	260
75	J.J.C.	35	M	misto di- fuso	tumor de media _s tino	III B	normal	15.8	11.4	8.3	2.2	300
76	A.D.M.	71	F	misto di- fuso	linfonodomegalia generalizada	IV A	+ intersti- cial	10.2	11.8	9.7	1.1	270

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	M0	Hb g/dl	Leucócitos mm ³ x 10 ³	Ne/mm ³ x 10 ³	Linf./mm ³ x 10 ³	Plaq./mm ³ x 10 ³
77	R.A.G.	24	M	Burkitt	tumor retro-peri- tonial	II A	normal	14.6	7.3	4.9	1.4	280
78	D.D.M.L.	49	F	histiocí- tico di- fuso	tumor cervical, in- guinal e fígado	IV B	normal	13.0	6.7	5.5	0.9	240
79	S.B.S.	48	M	histiocí- tico di- fuso	massa abdominal	II E.A	normal	12.5	2.9	1.5	0.7	172
80	M.S.Z.	65	F	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia generalizada, fí- gado e baço	IV B	normal	11.5	7.2	5.1	1.3	230
81	J.D.V.	56	M	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia cervical e axilar	II A	normal	14.9	10.8	5.6	3.9	269
82	W.L.G.	18	M	histiocí- tico di- fuso	massa retro-peri- tonial	IV B	+ difuso	11.6	5.3	3.6	0.6	305
83	W.J.S.M.	23	M	histiocí- tico di- fuso	tumor S.M.C. e cervical	IV B	+ difuso	15.1	12.2	9.3	2.0	210
84	J.A.M.	46	F	linfoblás- tico	linfonodomegalia generalizada	IV B	+ focal misto	10.3	5.4	4.6	0.7	270
85	M.G.M.	64	F	LIPD-D	linfonodomegalia generalizada, fí- gado e baço	IV B	+ intersti- cial	8.1	14.8	2.6	11.1	53
86	O.M.	33	M	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia generalizada	III B	normal (á- reas suspei- tas)	15.9	8.4	6.2	1.4	270
87	S.I.Z.	60	F	misto di- fuso	massa abdominal, fígado	IV B	+ focal misto	15.9	8.4	7.3	1.2	112
88	J.A.C.	28	M	histiocí- tico difu- so	linfonodomegalia axilar	IA	normal	14.3	7.9	3.1	4.0	250

Nº	Nome	Idade	Sexo	Diagn.	Quadro Clínico	Estadiamento	M0	Hb g/dl	Leucócitos $\text{mm}^3 \times 10^3$	Ne/ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Linf./ $\text{mm}^3 \times 10^3$	Plaq./ $\text{mm}^3 \times 10^3$
89	A.M.S.	19	M	misto di- fuso	massa abdominal	II A	normal	15.0	7.1	5.0	1.7	320
90	J.P.F.R.	66	M	micose fungóide	pele, fígado e baço	IV A	normal	13.5	8.9	4.3	4.2	270
91	R.V.	59	M	LLBD	baço	IV B	+ intersti- cial	9.8	1.1	0.3	0.4	40
92	J.J.F.	65	M	histiocí- tico di- fuso	massa abdominal	II B	normal	11.2	7.0	5.2	1.4	270
93	A.B.R.	74	F	misto no- dular	linfonodomegalia supra-diafragmá- tica	II E.A.	normal	12.0	7.0	5.6	1.0	270
94	E.M.C.	55	F	misto no- dular	linfonodomegalia generalizada	IV B	+ focal pa- ratrabecular	11.0	8.7	6.1	1.3	240
95	R.P.	64	F	LLBD	baço	IV B	+ difuso	14.0	3.7	2.2	1.1	117
96	M.C.D.	53	F	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia generalizada	IV B	+ difuso	10.0	8.1	3.2	2.7	132
97	J.S.C.	66	M	histiocí- tico di- fuso	linfonodomegalia cervical	II B	normal	11.9	4.9	3.3	1.0	280
98	M.J.C.	36	F	LLBD	baço	IV B	+ intersti- cial	8.6	3.7	1.9	1.0	76
99	A.Z.	73	M	LLPD-D	massa cervical, fígado e baço	IV B	+ focal pa- ratrabecular	13.2	6.2	3.7	1.5	146
100	A.C.	68	F	misto no- dular	linfonodomegalia supra-clavicular	I A	normal	12.2	6.9	4.8	1.2	320

CLASSIFICAÇÃO DE RAPPAPORT PARA OS LINFOMAS NÃO
HODGKIN, 1966 MODIFICADO 1976

linfoma linfocítico bem diferenciado, com ou sem diferenciação
plasmocitóide

linfoma linfocítico pouco diferenciado

NODULAR

DIFUSO

linfoma misto histiocítico - linfocítico

NODULAR

DIFUSO

linfoma histiocítico

NODULAR

DIFUSO

linfoma linfoblástico

linfoma indiferenciado

BURKITT

PLEOMÓRFICO

CLASSIFICAÇÃO DE "KIEL" PARA OS LINFOMAS NÃO
HODGKIN, 1978

Baixo grau de malignidade

linfocítico: B -LLC

T -LLC

zona T

"Hairy-cell" leukemia

linfomas cutâneos de células T

Imunocitomas: linfoplasmocítico

linfoplasmocitóide

linfoplasmocitóide polimorfo

Centroclítico

Centroclítico/Centroblástico: folicular

difuso

Alto grau de malignidade

Centroblástico

linfoblástico: Burkitt

não Burkitt

células T convolutas e

outras não classificadas

Imunoblástico

CLASSIFICAÇÃO DE LUKES E COLLINS PARA OS LINFOMAS
NÃO HODGKIN, 1979

linfoma indiferenciado

Células B: linfocítico pequeno linfócito

linfocítico plasmocitóide

células centro germinativo folicular e difuso

pequeno linfócito clivado

grande linfócito clivado

grande linfócito não clivado

pequeno linfócito não clivado

Sarcoma Immunoblástico

Células T: linfocítico pequeno linfócito

linfocítico convoluto

linfocítico cerebriforme

células linfoepitelióide

Histiocítico

**CORRELAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES "WORKING
FORMULATION" E DE RAPPAPORT PARA OS LINFOMAS NÃO HODGKIN**

Código	"Working formulation"	Rappaport
<u>Baixo grau de malignidade</u>		
A	linfoma maligno de pequeno linfócito LLC plasmocítico	linfoma linfocítico bem diferenciado difuso com ou sem diferenciação plasmocitóide
B	folicular de pequenas células clivadas áreas difusas esclerose	linfocítico pobremente diferenciado nodular
C	folicular de grandes e pequenas células clivadas áreas difusas	misto nodular - linfocítico e histiocítico
<u>Intermediário grau de malignidade</u>		
D	folicular de grandes células áreas difusas esclerose	histiocítico nodular
E	difuso de pequenas células clivadas esclerose	linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso
F	difuso misto - pequenas e grandes células esclerose componente de células epitelióides	difuso misto - linfocítico e histiocítico
G	difuso grandes células clivadas não clivadas esclerose	histiocítico difuso
<u>Alto grau de malignidade</u>		
H	difuso de grandes células - Imunoblástico plasmocitóide células claras polimorfo componente células epitelióides	histiocítico difuso
I	linfoblástico célula convoluta célula não convoluta	linfoblástico difuso com ou sem conclusões
J	pequenas células não clivadas BURKITT áreas foliculares	BURKITT difuso indiferenciado

ESTADIAMENTO SEGUNDO A CONVENÇÃO DE ANN ARBOR

Estadio I - Acometimento de uma única região linfonodal ou um único órgão ou sítio extranodal (Ie).

Estadio II - Acometimento de mais de uma região linfonodal no mesmo lado do diafragma ou uma ou mais regiões linfonodais e acometimento localizado em órgão ou sítio extranodal (IIe) do mesmo lado do diafragma.

Estadio III - Acometimento de regiões linfonodais de ambos os lados do diafragma que pode ser acompanhado pelo envolvimento do baço (III_s) ou pelo acometimento de órgãos ou sítios extralinfáticos (III_e) ou ambos (III_{SE}).

Estadio IV - Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou sítios extralinfáticos com ou sem envolvimento linfonodal.

A - Sem sintomas clínicos B.

B - Emagrecimento superior a 10% nos últimos seis meses, febres inexplicáveis com temperatura acima de 38° C, sudorese noturna e anemia (Hb < 10g%).