

7 LINFOMAS

Jaíne Paulina Sartor

Marine Alage Granemann

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema07>

LINFOMA NÃO HODGKIN

DEFINIÇÃO

É um grupo de neoplasia hematológica que provém do tecido linfoide. Ele é o local onde habitam as células imunológicas como: linfócitos B, linfócitos T e células *Natural Killer*, que, juntas, são responsáveis pela resposta imune (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005; ARMITAGE; GASCOYNE; LUNNING; CAVALLI, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

A frequência do LNH aumenta progressivamente com a idade, sendo mais prevalente em idosos, na faixa de 50-60 anos (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005). Apresentam preferência pelo sexo masculino e pela raça branca (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005). A incidência do LNH vem aumentando nas últimas décadas devido a fatores como a disseminação da AIDS e o aumento dos transplantes de órgãos sólidos (MÜLLER; IHORST; MERTELSMANN; ENGELHARDT, 2005).

FATORES DE RISCO

Sabe-se que a maioria dos linfomas não tem uma etiologia bem definida, porém temos diversos fatores de riscos que influenciam em sua gênese.

> AIDS

A imunodeficiência (queda do CD4) induzida pelo vírus HIV aumenta cerca de 100 vezes o risco de desenvolver LNH. Estudos mostraram que o vírus *Epstein-Barr* tem bastante importância na patogenia do paciente soropositivo com LNH, sendo responsável por infectar os linfócitos B e estimular a proliferação dessas células, todavia, como a imunidade celular está comprometida nesses pacientes, o vírus se replica descontroladamente e acaba permitindo a proliferação exacerbada de linfócitos B, que então podem gerar mutações e desenvolver clones neoplásicos. Como temos o envolvimento dos linfócitos B nesse caso, os linfomas mais comuns seriam originados destes, como: linfoma B difuso de grandes células, tipo imunoblástico (mais comum), linfoma de Burkitt, linfoma primário do SNC, linfoma de cavidades serosas (OMETTO; MENIN; MASIERO *et al.*, 1997; ARVEY; OJESINA; PEDAMALLU *et al.*, 2015; HAMILTON-DUTOIT; REA; RAPHAEL *et al.*, 1993).

> Transplantados

Da mesma forma que no caso da AIDS, teremos o envolvimento de linfócitos B e do vírus *Epstein-Barr*. O risco de 30-60 vezes maior de desenvolver LNH se deve ao fato

de que todo paciente transplantado, conseqüentemente, ficará imunossuprimido. Vão predominar principalmente em transplantes cardíacos e de coração-pulmão (CLARKE; MORTON; LYNCH, 2013).

> Deficiências imunes congênitas

As mais relevantes são: ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência comum variável e Síndrome Linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (KÜPPERS, 2005).

> Agentes infecciosos

- *Epstein-Barr*: tem a capacidade de infectar linfócitos B, originando clones neoplásicos (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- HTLV-1: é um retrovírus (vírus de RNA), que infecta as células T maduras (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- *H. Pylori*: a bactéria induz o aparecimento de LNH devido à lesão que causa na mucosa gástrica do estômago, facilitando a implantação de linfomas do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).
- Herpes 8: está relacionada ao sarcoma de Kaposi (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; ULCICKAS YOOD; QUESENBERRY JR.; GUO *et al.* 2007).

> Doenças autoimunes

- Síndrome de Sjögren: os pacientes são 40 vezes mais suscetíveis de desenvolver LNH quando apresentam a síndrome relacionada. O linfoma é do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; EKSTRÖM SMEDBY; VAJDIC; FALSTER *et al.*, 2008; GOLDIN; LANDGREN, 2009; ANDERSON; GADALLA; MORTON *et al.* 2009).
- Tireoidite de Hashimoto: relacionada aos linfomas do tipo MALT (FALLAH; LIU; JI *et al.* 2014; EKSTRÖM SMEDBY; VAJDIC; FALSTER *et al.*, 2008; GOLDIN; LANDGREN, 2009; ANDERSON; GADALLA; MORTON *et al.* 2009).

Além disso, também encontramos obesidade e exposição a pesticidas agrícolas e a corantes capilares (FRUMKIN, 2003; ZHANG; SANJOSE; BRACCI *et al.*, 2008; ERIKSSON; HARDELL; CARLBERG; AKERMAN, 2008; AGOPIAN; NAVARRO; GAC *et al.*, 2009; LUO; ZHOU; TAO *et al.*, 2016).

CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, dividem-se os linfomas em neoplasias de células B, que são o tipo mais comum, e neoplasias de células T e NK (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Quadro 1 – Classificação dos linfomas não Hodgkin

Neoplasias de Células B Maduras	Neoplasias de Células T e NK Maduras
Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Células Pequenas	Leucemia Prolinfocítica de Células T
Leucemia Prolinfocítica de Células B	Leucemia de Linfócitos T Grandes e Granulados

continua...

Neoplasias de Células B Maduras	Neoplasias de Células T e NK Maduras
Linfoma Esplênico da Zona Marginal	Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto
Leucemia de Células Pilosas (<i>Hairy Cell Leukemia</i>)	Linfoma Extranodal de Células NK/T, Tipo Nasal
Linfoma Linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)	Linfoma de Células T Associado à Enteropatia
Doenças de Cadeias Pesadas	Micose Fungoide
Mieloma Plasmocítico (Mieloma Múltiplo)	Síndrome de Sézary
Plasmocitoma	Linfoma de Células T Periféricas
Linfoma Extranodal da Zona Marginal de Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT)	Linfoma Angioimunoblástico de Células T
Linfoma Folicular	Linfoma Anaplástico de Células Grandes, ALK-Positivo
Linfoma de Células do Manto	
Linfoma Difuso de Células B Grandes	
Linfoma de Burkitt	

Fonte: Adaptado de Hoffbrand e Moss (2013).

ASPECTOS CLÍNICOS

A adenomegalia periférica não dolorosa é a manifestação inicial em dois terços dos pacientes. As cadeias mais acometidas são: cervicais, supraclaviculares ou inguinais. Porém, temos um padrão de acometimento dos LNH: o anel de Waldeyer (amígdalas palatinas, faríngeas, lingual e adenoide), os linfonodos epitrocleares e os abdominais (mesentéricos e retroperitoneais) (KRIKORIAN; PORTLOCK; COONEY; ROSENBERG, 1980; MOORMEIER; WILLIAMS; GOLOMB, 1990).

O acometimento mediastinal se apresenta como tosse seca, desconforto torácico e síndrome de compressão da veia cava superior (FILLY; BLAND; CASTELLINO, 1976; VIALA; BÉHIN; MAISONOBE *et al.*, 2008; GRAUS; ARIÑO; DALMAU, 2014).

As características de apresentação das linfadenomegalias se diferem em cada tipo de linfoma. Nos LNH insidiosos, o aparecimento costuma ser mais lento, apresentando regressão em alguns períodos. Já nos LNH agressivos, o surgimento é rápido (KRIKORIAN; PORTLOCK; COONEY; ROSENBERG, 1980; MOORMEIER; WILLIAMS; GOLOMB, 1990).

Os chamados “sintomas B” (febre > 38°C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos seis meses) são encontrados em 40% dos pacientes. Uma característica encontrada em associação com os sintomas B é a velocidade de aparecimento tumoral, ou seja, quanto mais rápido o surgimento do tumor, maior a chance de desenvolver os sintomas B (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982). Pode haver queixas de fadiga, mal-estar e prurido (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982). O derrame pleural ocorre em 10% dos casos (FILLY; BLAND; CASTELLINO, 1976). Além disso, pode haver comprometimento extranodal, principalmente do trato gastrointestinal (que pode ser o sítio primário), dos testículos (principalmente em idosos), da medula óssea, do fígado e da pele, o qual se manifesta como micose fungoide (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982).

DIAGNÓSTICO

Deverá ser realizado por meio de biópsia excisional; entretanto, em condições de emergência ou de fragilidade clínica, a biópsia por *core* poderá ser a escolhida (HEHN; GROGAN; MILLER, 2004; FLORENTINE; STAYMATES; RABADI *et al.*, 2006; HUNTER; SAMIR; EISNER *et al.*, 2006).

O objetivo da biópsia excisional é que seja retirado material suficiente para análise anatomopatológica, imuno-histoquímica e, também, citogenética (HEHN; GROGAN; MILLER, 2004; FLORENTINE; STAYMATES; RABADI *et al.*, 2006; HUNTER; SAMIR; EISNER *et al.*, 2006).

ESTADIAMENTO

Deve ser feito inicialmente por meio de anamnese e exame físico detalhados. A avaliação laboratorial deve abranger hemograma completo, triagem bioquímica com níveis de lactato desidrogenase, albumina, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâ-

mico pirúvica, sorologias para HIV, hepatite B e C e microglobulina- β 2 (BLOOMFIELD; MCKENNA; BRUNNING, 1976; CONLAN; ARMITAGE; BAST; WEISENBURGER, 1991; D'ADDARIO; DIETERLE; TORHORST *et al.*, 2003).

Os exames de imagem que devem ser realizados são: radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e tomografia por emissão de pósitrons (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014; BARRINGTON; MIKHAEEL; KOSTAKOGLU *et al.*, 2014). Em alguns casos, são necessárias biópsias adicionais em locais suspeitos caso eles modifiquem a terapia (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014). Após a realização dos devidos exames, deve-se encaixar o paciente na classificação de Ann Arbor (Quadro 2) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Quadro 2 – Classificação de Ann Arbor

I	Envolvimento de apenas uma região linfonodal (I), ou um único órgão, ou localização extralinfáticos (I ^e).
II	Comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II) ou comprometimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático e uma ou mais regiões linfonodais no mesmo lado do diafragma (II ^e).
III	Comprometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), o qual pode ser acompanhado também pelo comprometimento localizado de um órgão, ou sítio extralinfático (III ^e), ou pelo comprometimento do baço (III ^a), ou ambos (III ^{ae}).
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem a presença de linfonodo aumentado.
A	Sem sintomas "B".
B	Perda de peso inexplicável $\geq 10\%$ do peso corpóreo há seis meses, febre não esclarecida $> 38^{\circ}$ C ou sudorese noturna.

Fonte: Adaptado de German Hodgkin Study Group (2018c).

PROGNÓSTICO

1. O prognóstico depende muito do tipo histológico do LNH e também do IPI (*International Prognostic Index*), que levam em consideração os seguintes fatores (ZIEPERT; HASENCLEVER; KUHNT *et al.*, 2010):

- Idade > 60 anos;
- LDH elevado;
- *Status performance* ≥ 2
- Estágio clínico Ann Harbor III ou IV;
- Acometimento extranodal >1.

» Baixo risco: nenhum ou apenas um fator de risco. Apresenta resposta completa em 87% dos casos e sobrevida em cinco anos de 73%.

» Risco intermediário baixo: dois fatores de risco. Apresenta resposta completa em 67% dos casos e sobrevida em cinco anos de 51%.

» Risco intermediário alto: três fatores de risco. Apresenta resposta completa em 55% dos casos e sobrevida em cinco anos de 43%.

» Risco alto: quatro fatores de risco. Apresenta resposta completa em 44% dos casos e sobrevida em cinco anos de 26% (ZIEPERT; HASENCLEVER; KUHNT *et al.*, 2010).

SUBTIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NÃO HODGKIN

LINFOMAS B INDOLENTES

LINFOMA FOLICULAR

Corresponde a 70% dos linfomas de células B indolentes e, por isso, é o segundo LNH mais comum (MORTON; WANG; DEVESA *et*

al., 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010). É mais prevalente na faixa etária dos 60 anos e no sexo feminino (A CLINICAL..., 1997; JUNLÉN; PETERSON; KIMBY *et al.*, 2015). A linfadenomegalia tem início insidioso e os períodos de remissão são muito comuns, sendo mais acometidos os linfonodos cervicais, supraclaviculares, axilares e inguinais (ANDERSON; CHABNER; YOUNG *et al.*, 1982; SOLAL-CÉLIGNY; ROY; COLOMBAT *et al.*, 2004; MARTIN; WEISENBURGER; CHAN *et al.*, 1995; FERNÁNDEZ DE LARREA; MARTÍNEZ-POZO; MERCADAL *et al.*, 2011; RASMUSSEN; COUPLAN; FINGER *et al.*, 2014). A hepatoesplenomegalia ocorre em metade dos casos (SOLAL-CÉLIGNY; ROY; COLOMBAT *et al.*, 2004; MARTIN; WEISENBURGER; CHAN *et al.*, 1995; FERNÁNDEZ DE LARREA; MARTÍNEZ-POZO; MERCADAL *et al.*, 2011; RASMUSSEN; COUPLAN; FINGER *et al.*, 2014). Há envolvimento medular em 60-70% dos casos, com aparecimento de linfócitos neoplásicos no sangue periférico (CANIONI; BRICE; LEPAGE *et al.*, 2004).

> **Histopatologia**

Esse linfoma tem aspecto de uma infiltração linfocítica de padrão folicular (SWERDLOW; CAMPO; HARRIS *et al.*, 2008). É composto por uma mistura de centrócitos e centroblastos, cujo primeiro é prevalente (SWERDLOW; CAMPO; HARRIS *et al.*, 2008). De acordo com a presença de tais células, temos uma classificação (HARRIS; JAFFE; DIEBOLD *et al.*, 1999; MANN; BERARD, 1983; HARRIS; JAFFE; STEIN *et al.*, 1984; OTT; KATZENBERGER; LOHR *et al.*, 2002):

- » GRAU 1: folicular centrocítico (0-5 centroblastos por campo).
- » GRAU 2: folicular misto (6-15 centroblastos por campo).
- » GRAU 3: folicular de grandes células (mais de 15 centroblastos por campo).

> Imunofenotipagem

Expressa os marcadores do tipo CD10 e CD43, além dos marcadores universais de linfócitos B (CD19, CD20 e CD79) (BARRY; JAFFE; KINGMA *et al.*, 2002; FLENGHI; BIGERNA; FIZZOTTI *et al.*, 1996).

> Citogenética

A translocação do t(14;18) está presente em 85% dos casos (KORSMEYER, 1992).

> Tratamento

Pelo surgimento insidioso dos linfomas indolentes e por apresentarem um menor potencial curativo, o princípio terapêutico consiste em garantir uma boa qualidade de vida ao paciente e iniciar a quimioterapia quando: sintomático, presença de massa bulky, esplenomegalia, risco compressivo, citopenias autoimunes, comprometimento medular, progressão. Para a doença localizada, a radioterapia é uma opção terapêutica (FRIEDBERG; TAYLOR; CERHAN *et al.*, 2009; MARTIN; BYRTEK; DAWSON *et al.*, 2013; ARDESHNA; QIAN; SMITH *et al.*, 2014).

LINFOMAS B AGRESSIVOS

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGCB)

Corresponde a mais de 90% dos linfomas agressivos e a 30% de todos os LNH (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). É derivado dos linfócitos B que já tiveram contato antigênico (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et*

al., 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). É representado pelos centroblastos (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). A faixa etária mais prevalente varia entre 40-70 anos, com um predomínio discreto no sexo masculino (VAN LEEUWEN; TURNER; JOSKE *et al.*, 2014; SMITH; HOWELL; PATMORE *et al.*, 2011; SHIRLEY; SAYEED; BARNES *et al.*, 2013). Manifesta-se, geralmente, com acometimento de linfonodos cervicais ou abdominais (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). Em 40% dos casos, teremos o acometimento extranodal na apresentação, principalmente em órgãos gastrointestinais (estômago, delgado ou cólon) (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). Sintomas B aparecem em aproximadamente 40% dos casos (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). O envolvimento extranodal no decorrer da doença é observado em 70% dos casos (HUI; PROCTOR; DONALDSON *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; A CLINICAL..., 1997). A medula óssea encontra-se infiltrada em apenas 10-20% dos casos, diferente dos LNH indolentes, cuja infiltração medular ocorre na maioria dos casos (SEHN; SCOTT; CHHANABHAI *et al.*, 2011). O IPI pode ser alto devido ao LDH estar elevado e pelo acometimento extranodal (A CLINICAL..., 1997; SEHN; SCOTT; CHHANABHAI *et al.*, 2011).

> **Histopatologia**

Apresenta-se como uma infiltração linfocítica difusa (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005). Os linfócitos são centroblastos típicos, apresentando um núcleo grande com três ou mais nucléolos (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005). Imunoblastos podem ser observados (DE PAEPE; ACHTEN; VERHOEF *et al.*, 2005).

> Imunofenotipagem

Possui o marcador CD45 expresso, além dos marcadores universais dos linfócitos B (CD19, CD20, CD79), sendo negativo para CD10, CD5 e CD23 (OTTENSMEIER; STEVENSON, 2000; SLACK; STEIDL; SEHN; GASCOYNE, 2014) e LKLK.

> Tratamento

A escolha do tratamento será guiada pelo estadiamento, fatores prognósticos e *status* performance do paciente. Diferente dos linfomas indolentes, o objetivo dos linfomas agressivos é atingir a cura (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008). Para a doença localizada, pode-se iniciar com quimioterapia seguida ou não de radioterapia (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008). Nos casos avançados, usamos o tratamento isolado com quimioterapia (MILLER, 2004; BALLONOFF; RUSTHOVEN; SCHWER *et al.*, 2008).

LINFOMAS B ALTAMENTE AGRESSIVOS

LINFOMA DE BURKITT

É o segundo linfoma mais comum da criança, com 30% de todos os casos, e o segundo mais comum em pacientes adultos portadores de HIV. É altamente agressivo, com crescimento tumoral rápido e acometimento extranodal, porém possui chances de cura com a poliquimioterapia. Divide-se em forma esporádica, forma endêmica africana e forma em pacientes HIV positivos. Evolui com massa de crescimento rápido, sintomática, e com manifestações compressivas e LDH elevado. A chance de cura é de 60% (MAGRATH, 2012; MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; GUECH-ONGEY; SIMARD; ANDERSON *et al.*, 2010).

A forma esporádica possui idade média de apresentação de três anos, com prevalência em sexo masculino (3:1). Associado à doença extranodal abdominal, acomete o trato gastrointestinal, em especial a região ileocecal. As manifestações clínicas são dor abdominal, ascite e massa abdominal palpável. Também podem ocorrer anorexia, náuseas, vômitos, alteração do hábito intestinal e sangramentos. Rins (massa renal), SNC (meningite linfomatosa), a medula óssea e as gônadas também podem ser acometidos. Sintomas B são incomuns e possuem pouca associação com o vírus *Epstein Barr* (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

O linfoma de Burkitt Símile é uma variante histologia do linfoma de Burkitt, predominante em adultos com idade média de 55 anos. Manifesta-se com acometimento linfonodal da nasofaringe, do trato gastrointestinal, da medula óssea e do SNC (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

> Tratamento

Mesmo esquema para o tratamento de LLA, com profilaxia no SNC, após indução da remissão (MORTON; WANG; DEVESA *et al.*, 2006; SANT; ALLEMANI; TEREANU *et al.*, 2010; ARMITAGE; WEISENBURGER, 1998; LAURINI; PERRY; BOILESEN *et al.*, 2012).

LINFOMA DE HODGKIN

DEFINIÇÃO

Neoplasia linfoide de origem B composta por células de Hodgkin-Reed-Sternberg. As células HRS são características da doença,

porém não fazem o diagnóstico sozinhas, pois outras doenças podem apresentar células gigantes semelhantes. Representa 1% de todas as neoplasias e 30% de todos os linfomas. É curável em 75% dos casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017; RIES; KOSARY; HANKEY *et al.*, 1997).

EPIDEMIOLOGIA

Possui dois picos de incidência: o primeiro entre 20-30 anos, e o segundo entre 50-60 anos. Há predomínio entre o sexo masculino (1,3:1) (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Esse tipo de linfoma possui alta chance de cura (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

CLASSIFICAÇÃO

O tipo esclerose nodular é o mais comum (70%). Ele acomete mais o sexo feminino. Manifesta-se, geralmente, com adenopatia cervical e/ou mediastinal assintomática em mulheres ou homens jovens. Possui bom prognóstico (LUKES; BUTLER, 1966; LUKES; BUTLER; HICKS, 1966).

O tipo celularidade mista é o segundo mais comum (25%), prevalente em adultos masculinos e crianças. Em relação ao tipo anterior, os sintomas B são mais frequentes, e no momento do diagnóstico ele costuma estar mais avançado. O acometimento abdominal é bastante comum. Está associado ao vírus *Epstein Barr* (em 70% dos casos) e é o subtipo mais comum relacionado a pacientes HIV positivos (LUKES; BUTLER; HICKS, 1966). O tipo rico em linfócitos está presente em apenas 5% dos casos e possui o melhor prognóstico (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O tipo de pleção linfocitácia é o menos comum e de pior prognóstico. Altamente agressivo e rapidamente fatal, apresenta-se com quadros de febre, pancitopenia, linfocitopenia e alterações hepáticas.

Mais prevalente em idosos, em HIV positivos e está associado ao vírus *Epstein Barr* (NEIMAN; ROSEN; LUKES, 1973; LUKES; BUTLER; HICKS, 1966; KLIMM; FRANKLIN; STEIN *et al.*, 2011).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Sua manifestação mais frequente é a adenomegalia. Os linfonodos acometidos são geralmente móveis e de consistência elástica, maiores que 1,5-2 cm e persistentes. Em decorrência da fibrose, podem se encontrar endurecidos (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

As cadeias cervicais e a supraclavicular são as mais acometidas. Esse acometimento ocorre de maneira centrípeta (diferente do LNH) e, em 90% dos casos, por contiguidade (PETERS; ALISON; BUSH, 1966; KAPLAN, 1980).

Pode haver esplenomegalia devido ao baço ser considerado um órgão linfoide. Os sintomas B (febre persistente de > 38°C, sudorese noturna e perda ponderal de >10% do peso) também podem estar presentes (CHESON; FISHER; BARRINGTON *et al.*, 2014). A febre de Pel-Ebstein é bastante sugestiva do linfoma: dias de febre alta, alternado com dias sem febre (GOOD; DINUBILE, 1995). Outros sintomas podem incluir prurido e dor nos linfonodos, desencadeados pela ingestão de bebidas alcoólicas (BOBROVE, 1983). É um importante diagnóstico diferencial das adenomegalias periféricas cervicais e das massas mediastinais (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Geralmente há achados inespecíficos, como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, linfopenia, monocitose, eosinofilia e trombocitose (HOFFBRAND; MOSS, 2013). O VHS, o LDH sérico e os níveis de beta2-microglobulina estão elevados, especialmente em estágios mais avançados, podendo ser usados como fatores prognósticos e no acompanhamento do tratamento (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito por meio do histopatológico dos linfomas acometidos. Para isso, o linfonodo deve ser totalmente retirado e uma biópsia de tecido é necessária para a confirmação e o diagnóstico final. Em casos duvidosos, procede-se à imuno-histoquímica, que irá trazer o padrão CD15, CD30 (WU; THOMAS; FROMM, 2016; VON WASIELEWSKI; MENGEL; FISCHER *et al.*, 1997).

ESTADIAMENTO

O prognóstico e o tratamento estão intimamente ligados ao estadiamento (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c), que é feito conforme a Classificação de Ann Arbor, descrita no Quadro 2.

FATORES DE RISCO

Com base nos critérios estabelecidos pelo *German Hodgkin Study Group* (GHSg), o sistema de classificação do grupo de risco divide-se em: Primeiros Estágios, Etapas Intermediárias e Etapas Avançadas (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

Conforme o GHSg, os fatores de risco são: massa medistinal superior a um terço do diâmetro torácico, doença extranodal, envolvimento de três ou mais áreas nodais; VHS maior ou igual a 50mm/h (se sintomas B ausentes) ou maior ou igual a 30mm/h (se sintomas B presentes) (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

Primeiros estágios:

- IA ou IB e IIA ou IIB de acordo com Ann Arbor sem fatores de risco.

Etapas intermediárias:

- IA ou IB e IIA com um ou mais fatores de risco;

- IIB se uma alta ESR e/ou se três ou mais áreas de linfonodos estão envolvidas como fatores de risco presentes.

Etapas avançadas:

- IIB se a doença for extranodal (lesões E) e/ou se uma grande massa mediastinal estiver presente como fator de risco;
- Fase IIIA ou IIIB;
- Estágio IVA ou IVB (GERMAN HODGKIN STUDY GROUP, 2018c).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A escolha do tratamento deve levar em conta o estágio da doença, o estado clínico do paciente e a presença de outras patologias associadas (CARBONE; KAPLAN; MUSSHOF *et al.*, 1971). Nos pacientes com doença localizada, usa-se quimioterapia associada ou não à radioterapia, dependendo do estadiamento. Nos pacientes com doença avançada, o tratamento de base é quimioterápico. Nos pacientes com doença refratária ou recorrente, utiliza-se quimioterapia de resgate, seguida de transplante autólogo (MOSKOWITZ; NADEMANEE; MASSZI *et al.*, 2015).

O *German Hodgkin Study Group* define o prognóstico favorável como: pacientes com não mais do que dois sítios da doença; sem extensão extranodal; nenhuma massa mediastinal medindo um terço do diâmetro torácico máximo ou maior e VHS inferior a 50mm/h (inferior a 30 mm/h se os sintomas B estiverem presentes) (ENGERT; PLÜTSCHOW; EICH *et al.*, 2010).

A Doença de Hodgkin possui alta letalidade se não houver tratamento. No entanto, com a terapia disponibilizada atualmente e dependendo do estadiamento, o linfoma possui grandes chances de cura (CARBONE; KAPLAN; MUSSHOF *et al.*, 1971).

REFERÊNCIAS

- A CLINICAL evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Blood**, v. 89, n. 11, p. 3909-3918, 1997.
- AGOPIAN, J.; NAVARRO, J. M.; GAC, A. C. *et al.* Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. **J. Exp. Med.**, v. 206, p. 1473, 2009.
- ANDERSON, L. A.; GADALLA, S.; MORTON, L. M. *et al.* Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. **Int. J. Cancer**, v. 125, p. 398, 2009.
- ANDERSON, T.; CHABNER, B. A.; YOUNG, R. C. *et al.* Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. **Cancer**, v. 50, p. 2699, 1982.
- ARDESHNA, K. M.; QIAN, W.; SMITH, P. *et al.* Rituximab versus watch-and-wait approach in patients with asymptomatic and non-bulky follicular lymphoma: an open randomized phase 3 study. **Lancet Oncol.**, v. 15, p. 424, 2014.
- ARMITAGE, J. O.; WEISENBURGER, D. D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of major histological subtypes. Non-Hodgkin lymphoma classification design. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, p. 2780, 1998.
- ARMITAGE, J. O.; GASCOYNE, R. D.; LUNNING, M. A.; CAVALLI, F. Non-Hodgkin Lymphoma. **Lancet**, v. 390, p. 298-310, 2017.
- ARVEY, A.; OJESINA, A. I.; PEDAMALLU, C. S. *et al.* The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. **Blood**, v. 125, p. e14, 2015.
- BALLONOFF, A.; RUSTHOVEN, K. E.; SCHWER, A. *et al.* Outcomes and effect of radiotherapy in patients with stage I or II diffuse large B-cell

lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 72, p. 1465, 2008.

BARRINGTON, S. F.; MIKHAEEL, N. G.; KOSTAKOGLU, L. *et al.* Role of imaging in the assessment of lymphoma staging and response: consensus of the Working Group of the International Conference on Imaging of Malignant Lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 32, p. 3048, 2014.

BARRY, T. S.; JAFFE, E. S.; KINGMA, D. W. *et al.* CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 118, p. 589, 2002.

BLOOMFIELD, C. D.; MCKENNA, R. W.; BRUNNING, R. D. Significance of hematological parameters in non-Hodgkin's lymphomas. **Br. J. Haematol.**, v. 32, p. 41, 1976.

BOBROVE, A. M. Alcohol-related pain and Hodgkin's disease. **West J. Med.**, v. 138, p. 874, 1983.

CANIONI, D.; BRICE, P.; LEPAGE, E. *et al.* Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. **Br. J. Haematol.**, v. 126, p. 364, 2004.

CARBONE, A.; TIRELLI, U.; GLOGHINI, A. *et al.* Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. **J. Clin. Oncol.**, v. 11, p. 1674, 1993.

CARBONE, P. P.; KAPLAN, H. S.; MUSSHOF, K. *et al.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res.**, v. 31, p. 1860, 1971.

CHESON, B. D.; FISHER, R. I.; BARRINGTON, S. F. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and

non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **J. Clin. Oncol.**, v. 32, p. 3059, 2014.

CLARKE, C. A.; MORTON, L. M.; LYNCH, C. *et al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. **Br. J. Cancer**, v. 109, p. 280, 2013.

CONLAN, M. G.; ARMITAGE, J. O.; BAST, M.; WEISENBURGER, D. D. Clinical significance of haematological parameters in non-Hodgkin's lymphoma in diagnosis. **Cancer**, v. 67, p. 1389, 1991.

D'ADDARIO, G.; DIETERLE, A.; TORHORST, J. *et al.* HIV testing and newly diagnosed malignant lymphomas. The SAKK 96/90 registration study. **Leuk Linfoma**, v. 44, p. 133, 2003.

DE PAEPE, P.; ACHTEN, R.; VERHOEF, G. *et al.* Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, p. 7060, 2005.

EKSTRÖM SMEDBY, K.; VAJDIC, C. M.; FALSTER, M. *et al.* Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis with in the Inter Lymph Consortium. **Blood**, v. 111, p. 4029, 2008.

ENGERT, A.; PLÜTSCHOW, A.; EICH, H. T. *et al.* Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 363, p. 640, 2010.

ERIKSSON, M.; HARDELL, L.; CARLBERG, M.; AKERMAN, M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. **Int. J. Cancer**, v. 123, p. 1657, 2008.

FALLAH, M.; LIU, X.; JI, J. *et al.* Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. **Ann. Oncol.**, v. 25, p. 2025, 2014.

- FERNÁNDEZ DE LARREA, C.; MARTÍNEZ-POZO, A.; MERCADAL, S. *et al.* Initial features and outcome of cutaneous and non-cutaneous primary extranodal follicular lymphoma. **Br. J. Haematol.**, v. 153, p. 334, 2011.
- FILLY, R.; BLAND, N.; CASTELLINO, R. A. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **Radiologia**, v. 120, p. 277, 1976.
- FLENGHI, L.; BIGERNA, B.; FIZZOTTI, M. *et al.* Monoclonal antibodies PG-B6a and PG-B6p recognize, respectively, a highly conserved and a formol-resistant epitope on the human BCL-6 protein amino-terminal region. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 148, p. 1543, 1996.
- FLORENTINE, B. D.; STAYMATES, B.; RABADI, M. *et al.* The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. **Cancer**, v. 107, p. 406, 2006.
- FRIEDBERG, J. W.; TAYLOR, M. D.; CERHAN, J. R. *et al.* Linfoma folicular nos Estados Unidos: primeiro relato do estudo nacional LymphoCare. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, p. 1202, 2009.
- FRUMKIN, H. Agent Orange and cancer: an overview for clinicians. **C. A. Cancer J. Clin.**, v. 53, p. 245, 2003.
- GERMAN HODGKIN STUDY GROUP. **Disease Stages and Risk Factors.** Hodgkin Lymphoma. [S.l.: s.n.], 2018c.
- GOLDIN, L. R.; LANDGREN, O. Autoimmunity and lymphomagenesis. **Int. J. Cancer**, v. 124, p. 1497, 2009.
- GOOD, G. R.; DINUBILE, M. J. Images in clinical medicine. Cyclic fever in Hodgkin's disease (Pel-Ebstein fever). **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p. 436, 1995.

GRAUS, F.; ARIÑO, H.; DALMAU, J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. **Blood**, v. 123, p. 3230, 2014.

GUECH-ONGEY, M.; SIMARD, E. P.; ANDERSON, W. F. *et al.* AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? **Blood**, v. 116, p. 5600, 2010.

HAMILTON-DUTOIT, S. J.; REA, D.; RAPHAEL, M. *et al.* Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. Correlation of lymphoma phenotype with three distinct patterns of viral latency. **Am. J. Pathol.**, v. 143, p. 1072, 1993.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; DIEBOLD, J. *et al.* Classification of the World Health Organization of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the meeting of the Clinical Advisory Committee - Airlie House, Virginia, Novembro de 1997. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, p. 3835, 1999.

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; STEIN, H. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Sangue**, v. 84, p. 1361, 1984.

HEHN, S. T.; GROGAN, T. M.; MILLER, T. P. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, p. 3046, 2004.

HOFFBRAND, V.; MOSS, P. **Fundamentos em Hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HUI, D.; PROCTOR, B.; DONALDSON, J. *et al.* Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. **Leuk Lymphoma**, v. 51, p. 1658, 2010.

HUNTER, S.; SAMIR, A.; EISNER, B. *et al.* Diagnosis of renal lymphoma by percutaneous image guided biopsy: experience with 11 cases. **J. Urol.**, v. 176, p. 1952, 2006.

JUNLÉN, H. R.; PETERSON, S.; KIMBY, E. *et al.* Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. **Leukemia**, v. 29, p. 668, 2015.

KAPLAN, H. S. **Hodgkin's Disease**. 2nd ed. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.

KERSTEN, M. J.; KLEIN, M. R.; HOLWERDA, A. M. *et al.* Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cell responses in HIV-1 infection: different kinetics in patients progressing to opportunistic infection or non-Hodgkin's lymphoma. **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 1525, 1997.

KLIMM, B.; FRANKLIN, J.; STEIN, H. *et al.* Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. **J. Clin. Oncol.**, v. 29, p. 3914, 2011.

KORSMEYER, S. J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. **Blood**, v. 80, p. 879, 1992.

KRIKORIAN, J. G.; PORTLOCK, C. S.; COONEY, P.; ROSENBERG, S. A. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. **Cancer**, v. 46, p. 2093, 1980.

KÜPPERS, R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. **Nat. Rev. Cancer**, v. 5, p. 251, 2005.

LARSSON, S. C.; WOLK, A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. **Eur. J. Cancer**, v. 47, p. 2422, 2011.

LAURINI, J. A.; PERRY, A. M.; BOILESEN, E. *et al.* Classification of non-Hodgkin's lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. **Blood**, v. 120, p. 4795, 2012.

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

LUKES, R.; BUTLER, J.; HICKS, E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. **Cancer**, v. 19, p. 317, 1966.

LUO, D.; ZHOU, T.; TAO, Y. *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. **Sci. Rep.**, v. 6, p. 25768, 2016.

MAGRATH, I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. **Br. J. Haematol.**, v. 156, p. 744, 2012.

MANN, R. B.; BERARD, C. W. Criteria for cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. **Hematol. Oncol.**, v. 1, p. 187, 1983.

MARTIN, A. R.; WEISENBURGER, D. D.; CHAN, W. C. *et al.* Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. **Blood**, v. 85, p. 3671, 1995.

MARTIN, P.; BYRTEK, M.; DAWSON, K. *et al.* Delivery schedules of chemoimmunotherapy for patients with follicular lymphoma in the United States: results from the National LymphoCare Study. **Cancer**, v. 119, p. 4129, 2013.

MILLER, T. P. The limits of limited stage lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, p. 2982, 2004.

MOORMEIER, J. A.; WILLIAMS, S. F.; GOLOMB, H. M. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. **Semin. Oncol.**, v. 17, p. 43, 1990.

MORTON, L. M.; WANG, S. S.; DEVESA, S. S. *et al.* Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. **Blood**, v. 107, p. 265, 2006.

MOSKOWITZ, C. H.; NADEMANEE, A.; MASSZI, T. *et al.* Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 385, p. 1853, 2015.

MÜLLER, A. M.; IHORST, G.; MERTELSMANN, R.; ENGELHARDT, M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Ann. Hematol.**, v. 84, p. 1, 2005.

NEIMAN, RS.; ROSEN, P. J.; LUKES, R. J. Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. **N. Engl. J. Med.**, v. 288, p. 751, 1973.

OMETTO, L.; MENIN, C.; MASIERO, S. *et al.* Molecular profile of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus type 1-related lymphadenopathies and lymphomas. **Blood**, v. 90, p. 313, 1997.

OTT, G.; KATZENBERGER, T.; LOHR, A. *et al.* Cytomorphological, immunohistochemical and cytogenetic profile of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. **Sangue**, v. 99, p. 3806, 2002.

OTTENSMEIER, C. H.; STEVENSON, F. K. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. **Blood**, v. 96, p. 2550, 2000.

PETERS, M. V.; ALISON, R. E.; BUSH, R. S. Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. **Cancer**, v. 19, p. 308, 1966.

RASMUSSEN, P. K.; COUPLAND, S. E.; FINGER, P. T. *et al.* Ocular adnexal follicular lymphoma: a multicenter international study. **JAMA Ophthalmol.**, v. 132, p. 851, 2014.

RIES, L. A.; KOSARY, C. L.; HANKEY, B. F. *et al.* (Eds). **SEER cancer statistics review: 1973-1994**. NIH publ. 97-2789. Bethesda: National Cancer Institute, 1997.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; TEREANU, C. *et al.* Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: HAEMACARE project results. **Blood**, v. 116, p. 3724, 2010.

SEHN, L. H.; SCOTT, D. W.; CHHANABHAI, M. *et al.* Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. **J. Clin. Oncol.**, v. 29, p. 1452, 2011.

SHIRLEY, M. H.; SAYEED, S.; BARNES, I. *et al.* Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. **Br. J. Haematol.**, v. 163, p. 465, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **CA Cancer J. Clin.**, v. 67, p. 7, 2017.

SLACK, G. W.; STEIDL, C.; SEHN, L. H.; GASCOYNE, R. D. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. **Br. J. Haematol.**, v. 167, p. 608, 2014.

SMITH, A.; HOWELL, D.; PATMORE, R. *et al.* Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **Br. J. Cancer**, v. 105, p. 1684, 2011.

SOLAL-CÉLIGNY, P.; ROY, P.; COLOMBAT, P. *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. **Blood**, v. 104, p. 1258, 2004.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L. *et al.* (Eds.). **World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon, France: IARC Press, 2008.

ULCICKAS YOOD, M.; QUESENBERRY JR., C. P.; GUO, D. *et al.* Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. **Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 107-112, 2007.

VAN LEEUWEN, M. T.; TURNER, J. J.; JOSKE, D. J. *et al.* Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. **Int. J. Cancer**, v. 135, p. 2146, 2014.

VIALA, K.; BÉHIN, A.; MAISONOBE, T. *et al.* Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? **J. Neurol. Neurosurg Psychiatry**, v. 79, p. 778, 2008.

VON WASIELEWSKI, R.; MENGEL, M.; FISCHER, R. *et al.* Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. **Am. J. Pathol.**, v. 151, p. 1123, 1997.

WU, D.; THOMAS, A.; FROMM, J. R. Reactive T cells by flow cytometry distinguish Hodgkin lymphomas from T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. **Cytometry B. Clin. Cytom**, v. 90, p. 424, 2016.

ZHANG, Y.; SANJOSE, S. D.; BRACCI, P. M. *et al.* Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. **Am. J. Epidemiol.**, v. 167, p. 1321, 2008.

ZIEPERT, M.; HASENCLEVER, D.; KUHNT, E. *et al.* Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. **J. Clin. Oncol.**, v. 28, p. 2373, 2010.