

ANÁLISE CRÍTICA DOS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN

Critical analysis of the histological classification of non-Hodgkin's malignant lymphomas

FERNANDO AUGUSTO SOARES¹ VICTOR ARIAS²

A classificação histológica das neoplasias do tecido linfóide é um dos pontos mais complexos em patologia. Os grandes avanços no entendimento da ontogênese dos linfócitos, o desenvolvimento da marcação imunofenotípica em tecidos parafinados e o fato de que o linfócito não é uma célula terminal faz com que este seja um dos mais dinâmicos campos do conhecimento. Múltiplas classificações dos linfomas não-Hodgkin resultaram em dificuldades de seu entendimento tanto por patologistas generalistas e por oncologistas. O presente artigo analisa criticamente as classificações histopatológicas dos linfomas não-Hodgkin mais usadas nos últimos 20 anos, incluindo a proposta ainda não publicada da Organização Mundial de Saúde.

Unitermos: Linfoma não-Hodgkin - Classificação histológica.

Keywords: Non-Hodgkin's malignant lymphomas - Histological classification.

1 - Diretor do Depto de Anatomia Patológica. Centro de Tratamento de Pesquisa, Hospital do Câncer; Fundação Antonio Prudente, São Paulo e Professor Doutor em Patologia Humana pela Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

2 - Médico Titular do Depto de Anatomia Patológica. Centro de Tratamento de Pesquisa, Hospital do Câncer; Fundação Antonio Prudente, São Paulo e Mestre em Patologia Humana pela Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Fernando A. Soares. Departamento de Anatomia Patológica, Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-900 - São Paulo - SP. Telefax: (011) 242-0495. e-mail: fsoares@tecepe.com.br.

Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são neoplasias malignas que têm múltiplas apresentações histológicas. Este espectro de aspectos morfológicos permitiu que diversos sistemas de classificação histológica fossem descritos. A multiplicidade de classificações é prejudicial, pois tem levado a dificuldades de comparação entre casos e entre artigos da literatura. Uma classificação histológica, em qualquer tipo de doença, deve ser o meio de comunicação entre os clínicos e os patologistas. Portanto, é fundamental que ela seja inteligível, prática, reprodutível, de relevância clínica e use uma terminologia acessível e comum. Seu uso deve ser universal, permitindo comparações na evolução e resultados terapêuticos de diferentes grupos de trabalho. O que se tem observado na classificação dos LNH é quase que o oposto destes paradigmas. Mais de uma dúzia de sistemas de classificação já foram propostos, com aceitação variável, resultando em uma confusão generalizada. Isto leva a um prejuízo maior, que é o bloqueio da comunicação entre o clínico e o

patologista. Isto também é verdade para o patologista generalista e o hematopatologista, onde um verdadeiro tabu acerca dos LNH foi criado. Verdade seja dita, esta confusão pode ser parcialmente justificada pelos rápidos e intensos avanços no conhecimento das biológicas das neoplasias linfomatópóieticas e da incorporação de técnicas de marcação imunofenotípica e de biologia molecular, que permitiram uma nova visão e definição dos LNH.

Qualquer classificação dos LNH é obrigatoriamente baseada em aspectos morfológicos. Os LNH são geralmente constituídos por populações razoavelmente monomorfas de células que se parecem com linfócitos, ou os seus precursores, e que as diferenças entre os tipos histológicos são bastante sutis. Para que tais diferenças sejam observadas, a qualidade da amostragem e da preparação histológica é fundamental. Da escolha e retirada do linfonodo suspeito até que a última lâmina de imunoistoquímica seja feita há de ter-se cuidados técnicos extremos e de forma compulsiva. Este ponto tem que ser enfatizado, uma vez que somente o exame anatomicopatológico pode dar o diagnóstico dos LNH. Estes cuidados técnicos e pessoais fazem com que o diagnóstico dos LNH e, especialmente a reprodutibilidade, sejam melhorados. Qualquer erro durante a colheita, amostragem, fixação e processamento técnico pode comprometer seriamente o diagnóstico definitivo.

Alguns aspectos históricos no desenvolvimento das classificações dos linfomas não-Hodgkin

As primeiras descrições de neoplasias do tecido linfóide foram aqueles decorrentes dos trabalhos de *Hodgkin* (13) e *Wilks* (26), sendo o termo linfossarcoma introduzido por *Virchow* (25). A nomenclatura *malignant lymphoma*, utilizada hoje universalmente, foi proposta por *Billroth* em 1871 (2). Ainda no século 19 houve a separação entre a doença de Hodgkin e os LNH (14). Vários nomes adicionais foram utilizados para o reconhecimento dos LNH como reticuloendoteliose (9), reticulose (16), sarcoma de células reticulares (23) e doença de *Brill & Symmers* (4, 24).

O primeiro esboço de classificação dos LNH foi proposto por *Epstein* (1925). Em 1932, *Pilliger* chamou a atenção para as diferenças entre a doença de Hodgkin e outro grupo de doenças similares em sua apresentação, mas com comportamento clínico bastante distinto. A primeira classificação histopatológica dos LNH foi estabelecida por *Robb-Smith* (22). Esta classificação, como quase todas aquelas pioneiras, era confusa, incluía a doença de Hodgkin e os critérios diagnósticos não eram claros. Estes aspectos fizeram com que *Gall & Mallory* avaliassem cerca de 600 doentes e criassem o

Tabela 1 - Classificação dos LNH segundo Rappaport (1966)

Linfocítico bem diferenciado
Linfocítico pouco diferenciado
Misto (linfocítico e histiocítico)
Histiocítico
Indiferenciado

Obs: Todos os linfomas poderiam ser difusos ou nodulares.

primeiro sistema que separava claramente a doença de Hodgkin dos LNH, e com nomes específicos para alguns tipos de LNH como linfoma folicular, linfossarcoma linfocítico, linfossarcoma linfoblástico e sarcoma de células reticulares (10). Nos anos 50 houve o aparecimento de algumas classificações, especialmente impulsionadas pela emergência de protocolos terapêuticos. A necessidade de uma classificação que tentasse correlacionar as diferentes entidades anatomopatológicas com a resposta terapêutica ficou evidente após o trabalho publicado por *Rappaport, Winter & Hicks* (21). Em 1963 *Rappaport* apresentou a primeira classificação clinicamente relevante, sistema este que foi publicado em 1966 (20).

A classificação de *Rappaport* para os LNH pode ser observada na tabela 1. Ela rapidamente ganhou muitos adeptos, pois tinha considerável relevância clínica e foi por um longo tempo o sistema mais utilizado na prática médica. Estas afirmações podem ser facilmente testemunhadas pelo longo tempo de utilização, sendo que não é incomum ainda encontrarmos patologistas generalistas ainda a utilizando. Esta classificação, e todas as demais que se seguiram, teve a preocupação de dividir os LNH em bons e ruins. Na classificação de *Rappaport*, os LNH bons seriam aqueles compostos por células pequenas (linfócitos) e/ou padrão nodular, enquanto que os ruins seriam os de grandes células (histiocitos) e/ou de arranjo difuso (20). Informação adicional seria dada pelo grau de diferenciação e os termos bem ou pouco diferenciados eram incluídos no diagnóstico final.

Rappaport havia proposto sua classificação em uma época onde sabia-se muito pouco acerca da ontogênese do sistema imune. Em nossa opinião, há dois pontos que fizeram a classificação de *Rappaport* diminuir a sua relevância e perder a atualidade. O primeiro deles é definir linfócitos como bem ou pouco diferenciados. Este tipo de nomenclatura é de tanto sucesso nas neoplasias epiteliais porque se refere ao arranjo do tecido e não às células neoplásicas especificamente. Um linfócito é um linfócito! Uma falta de diferenciação do linfócito deve corresponder a precursor em sua maturação e não a uma indiferenciação de formação do tecido linfóide. O segundo ponto é que os histiocitos de *Rappaport*, com o advento da imunofenotipagem, tornaram-se precursores

Tabela 2 - Classificação dos LNH segundo Lukes & Collins (1975)

CÉLULAS B	Outros	CÉLULAS T
Pequenos linfócitos		Pequenos linfócitos
Linfócitos plasmocitóides		Linfócitos convolutos
Células Centro-foliculares a. pequenas células clivadas b. grandes células clivadas c. pequenas células não-clivadas d. grandes células não-clivadas		
Sarcoma imunoblástico		Sarcoma imunoblástico
		Síndrome de Sèzary/ Micose fungóide
		Linfoma linfoepitelióide (Linfoma de Lennert)
	Histiocítico verdadeiro	
	Não classificável	

linfocitários, células do centro germinativo, a ponto de hoje sabermos que os linfomas histiocíticos verdadeiros são raridades, se é que eles existem. De modo algum estamos diminuindo a importância deste patologista fantástico, mas é que os avanços do conhecimento científico acerca da biologia dos LNH e do tecido linfóide tornaram esta classificação obsoleta.

No final da década de 60 e nos anos 70 tornaram-se mandatárias novas abordagens. A separação de duas grandes populações linfocitárias, células B e T, e a descoberta que os linfócitos podiam se desdiferenciar em células blásticas, tiveram repercussão intensa sobre o reconhecimento dos diferentes tipos de LNH. A partir de então dois grandes e importantes grupos tomaram conta dos avanços na classificação dos LNH. Nos Estados Unidos, Lukes e col. (17), com o uso de técnicas morfológicas acuradas, e em Kiel (Alemanha) o grupo liderado pelo Dr. Lennert com o uso de técnicas e uma coloração histoquímica basicamente nuclear (Giemsa) identificaram que os nódulos de Rappaport eram, na verdade, centros germinativos (foliculares) abortivos e que portanto as células centro-foliculares eram participantes primárias na gênese dos LNH (15). Também foram identificados LNH originados de células T. Quase que simultaneamente estes dois grupos lançaram suas propostas de classificação dos LNH. As duas classificações são similares e equivalentes, mas utilizam nomenclatura diferente. Há outras discrepâncias mais sutis, como a divisão em graus histológicos de malignidade na classificação de Kiel. Outra diferença é que a classificação de Kiel aceita as neoplasias originadas em células B ou T, enquanto que na classificação de Lukes & Collins os linfomas são clas-

sificados em células B, T ou indeterminadas.

A classificação dos linfomas não-Hodgkin pelo sistema de Lukes & Collins

A classificação dos LNH de Lukes & Collins foi publicada em 1975 (17). Suas principais características são a separação dos linfomas de células B ou T, a inclusão dos linfomas histiocíticos verdadeiros e o mérito de reconhecer que há linfomas inclassificáveis. A partir da idéia de que os LNH teriam origem em células do centro germinativo, eles caracterizaram as pequenas e grandes células, clivadas ou não-clivadas, criando quatro grandes grupos de LNH. Reconheceram também uma célula grande, que seria resultado da desdiferenciação da célula grande não-clivada,

que deixaria o centro germinativo e se transformaria em imunoblasto, elemento este que poderia vir a se diferenciar, dando origem aos plasmócitos e células B de memória, e suas respectivas neoplasias. A classificação de Lukes & Collins pode ser vista na tabela 2.

O grande criticismo que pode ser feito à classificação de Lukes & Collins está nos termos clivado e não-clivado. Este termos claramente fazem referência ao núcleo e não à célula, e portanto são semanticamente inapropriados. Além disso, esta clivagem nem sempre é fácil de se observar em preparações usuais e pode gerar dúvidas. Outro aspecto esquecido pela classificação de Lukes & Collins é a separação em graus de malignidade. Finalmente, esta classificação não faz menção aos linfomas linfoblásticos, neoplasias de precursores celulares das células B ou T. Esta classificação foi amplamente utilizada nos Estados Unidos, sendo que a grande maioria dos trabalhos desta época valeu-se de seu uso.

A classificação dos linfomas não-Hodgkin pelo sistema de Kiel

A classificação de Kiel foi descrita em 1974, depois melhor divulgada em 1975, e publicada com modificações em 1978, fruto do trabalho de patologistas europeus liderados pelo dr. Karl Lennert (11, 15). Em sua essência, esta classificação dos LNH é muito semelhante ao sistema de Lukes & Collins, mas tem diferenças importantes. Em nossa opinião, a classificação de Kiel é ainda hoje o mais preciso sistema de classificação dos LNH.

Tabela 3 - Classificação dos LNH segundo Kiel, modificada (1977)

BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma linfocítico/ Leucemia linfóide crônica de células B ou T</i>
<i>Tricoleucemia</i>
<i>Micose fungóide/síndrome de Sèzary</i>
<i>Linfoma de Zona T</i>
<i>Linfoma linfoplasmacítico/linfoplasmocitóide (imunocitoma)</i>
<i>Linfoma plasmacítico</i>
<i>Linfoma centrocítico</i>
<i>Linfoma centroblástico centrocítico, folicular, folicular ou difuso, ou difuso com ou sem esclerose</i>
ALTO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma centroblástico</i>
<i>Linfoma linfoblástico</i>
<i>Linfoblástico de células B, tipo Burkitt</i>
<i>Linfoblástico T, tipo células convolutas</i>
<i>Inclassificável (inclui LLA)</i>
<i>Linfoma imunoblástico</i>
<i>Com diferenciação plasmoblástica/plasmocítica de células B</i>
<i>Sem diferenciação plasmoblástica/plasmocítica de células T</i>

Na classificação de Kiel, os termos centrocito e centroblasto foram introduzidos para identificar as células do centro germinativo. Estes termos são muito mais apropriados para identificar as células clivadas e não-clivadas de Lukes & Collins, pois definem a célula e não só o aspecto morfológico do núcleo. Além disso incluiu os sufixos cito e blasto, indicando diferenças biológicas entre as células pequenas e grandes. Esta diferenciação é a base da divisão de linfomas de baixo e alto graus de malignidade, uma separação de inquestionável valor clínico. É muito importante realçar que estes graus de malignidade são histológicos e não decorreram da correlação clínico-patológica. Também incluiu os linfomas linfoblásticos e definiu claramente os linfomas centrocíticos, uma entidade clínica particular. Na tabela 3 pode-se ver a classificação de Kiel, já em sua primeira modificação publicada em 1977. Na tabela 5 observa-se a mais recente modificação ocorrida em 1990, com a correlação com o sistema Working Formulation.

A classificação de Kiel é, em nossa opinião, um sistema bastante apropriado para separar-se os LNH. Ela é morfológica, facilmente inteligível para clínicos e patologistas, tem relevância clínica para o estabelecimento da terapia e prognóstico, é reproduzível e os termos utilizados são cientificamente corretos. Seus críticos são geralmente hematopa-

Tabela 4 - Classificação dos LNH segundo a Working Formulation (1982)

BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE
A. <i>Linfoma linfocítico de linfócitos pequenos</i> <i>Compatível com leucemia linfóide crônica</i> <i>Plasmocitóide</i>
B. <i>Linfoma folicular predominantemente de pequenas células clivadas</i> <i>Com áreas difusas ou com esclerose</i>
C. <i>Linfoma folicular misto de pequenas células clivadas e grandes células</i> <i>Com áreas difusas ou com esclerose</i>
GRAU INTERMEDIÁRIO DE MALIGNIDADE
D. <i>Linfoma folicular predominantemente de grandes células</i> <i>Com áreas difusas ou com esclerose</i>
E. <i>Linfoma difuso de pequenas células clivadas</i> <i>Com esclerose</i>
F. <i>Linfoma difuso misto, de pequenas e grandes células</i> <i>Com esclerose ou com componente de células epitelióides</i>
G. <i>Linfoma difuso de grandes células</i> <i>De células clivadas, de células não-clivadas ou com esclerose</i>
ALTO GRAU DE MALIGNIDADE
H. <i>Linfoma de grandes células, imunoblástico</i> <i>Plasmocitóide, de células claras, polimorfo e com componente de células epitelióides.</i>
I. <i>Linfoma linfoblástico</i> <i>De células convolutas, de células não-convolutas</i>
J. <i>Linfoma de pequenas células não-clivadas</i> <i>tipo Burkitt, ou com áreas foliculares.</i>
MISCELÂNEA
<i>Composto</i>
<i>Micose fungóide</i>
<i>Histiocítico verdadeiro</i>
<i>Plasmocitoma extramedular</i>
<i>Não-classificado</i>
<i>Outros</i>

tologistas americanos, que preferem o uso do sistema Working Formulation. A maior crítica cabível ao sistema de Kiel é que ele foi idealizado para LNH nodais, sendo pouco prática para LNH extranodais. A atualização de 1990 tentou, ainda que timidamente, cobrir este campo (tabela 5). Todavia não há nenhum criticismo argumentado publicado.

A classificação dos linfomas não-Hodgkin pelo sistema Working Formulation (WF)

Ao final da década de 70, não apenas as classificações de

Tabela 5 - Classificação dos LNH por Kiel atualizada, com o correspondente Working Formulation

LINFOMAS DE CÉLULAS B
BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma linfocítico/ Leucemia linfóide crônica (WF-A)</i>
<i>Linfoma linfoplasmocítico/linfoplasmocitóide (WF-A, WF-F)</i>
<i>Linfoma plasmocítico (WF-A)</i>
<i>Linfoma centrocítico (WF-E, WF-G)</i>
<i>Linfoma centroblastico centrocítico (WF-B, WF-C, WF-D, WF-F, WF-G)</i>
<i>Linfoma monocitóide</i>
ALTO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma centroblastico (WF-D, WF-G)</i>
<i>Linfoma linfoblástico (WF-I)</i>
<i>Linfoma de Burkitt (WF-J)</i>
<i>Linfoma imunoblástico (WF-H)</i>
<i>Anaplásico de grandes células CD30+ (WF-H)</i>
LINFOMAS DE CÉLULAS T
BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma linfocítico, tipo leucemia linfóide crônica (WF-A)</i>
<i>Linfoma de células cerebriiformes, tipo MF/Síndrome de Sézary (WF-miscelânea)</i>
<i>Linfoma linfoepitelióide (WF-H)</i>
<i>Linfoma tipo linfadenopatia angioimunoblástica (WF-H)</i>
<i>Linfoma da zona T (WF-H)</i>
<i>Linfoma pleomorfo de pequenas células (WF-A)</i>
ALTO GRAU DE MALIGNIDADE
<i>Linfoma imunoblástico (WF-H)</i>
<i>Linfoma pleomorfo de médias e grandes células (WF-H)</i>
<i>Linfoma anaplásico de grandes células CD30+ (WF-H)</i>
<i>Linfoma linfoblástico (WF-J)</i>

Lukes & Collins e de Kiel estavam em circulação no mundo dos LNH. Outras modificações da classificação de Rappaport estavam circulando e criando certa confusão. Podemos citar quatro sistemas que tiveram a sua importância relativa: a modificação feita pelo próprio dr. Rappaport (3), a classificação de Dorfman (6, 7), a da Organização Mundial de Saúde (18) e o sistema utilizado pela British National Lymphoma Investigation (1). Ou seja, entre 1974 e 1978, havia 6 classificações dos LNH, sem que nenhuma houvesse sido testada e por conseguinte criando uma verdadeira Torre de Babel nas neoplasias linfóides. Por este motivo, o National Institute of Health (Bethesda, EUA) patrocinou um estudo multinacional que começou em 1975 e publicou os seus resultados em 1982

(19). Participaram deste estudo os drs. Dorfman (Stanford, EUA), Lennert (Kiel, Alemanha), Lukes (UCLA, EUA), O'Connor (OMS), Rappaport (Duarte, EUA), Berard (Memphis, EUA), Hartsock (Pittsburg, EUA), Henry (Londres, Inglaterra), Kruger (Colônia, Alemanha), Nanba (Kure, Japão), Robb-Smith (Oxford, Inglaterra) e Sacks (Beer-Sheva, Israel). O grupo separou 1.175 casos de LNH, todos bem caracterizados do ponto de vista clínico. A primeira, e muito importante conclusão, é que todas as 6 classificações vigentes eram compatíveis, de relevância clínica e nenhuma era francamente superior às outras. A conclusão do estudo foi a publicação da Working Formulation for Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage, a qual pode ser vista na tabela 4. O objetivo daquela publicação era uniformizar e traduzir para os clínicos uma única linguagem dos LNH. Infelizmente, o termo "clinical usage" foi esquecido e a WF passou a ser uma coisa que nunca teve a intenção de ser, ou seja, uma classificação morfológica. A WF não é uma classificação dos LNH em sua origem. Lamentavelmente, foi assim que ela foi encarada e utilizada, passando a ser mais uma classificação dos LNH, e é a mais usada ainda hoje nos Estados Unidos.

A base da WF é a separação dos LNH em dez entidades, identificadas com letras de A a J, com três grupos de comportamento biológico: baixo, intermediário e alto grau de malignidade. Esta divisão foi feita baseada na sobrevida dos pacientes incluídos naquele estudo e não em critérios morfológicos, como o é na classificação de Kiel. Nas WF o uso das dez categorias é obrigatório, sendo as subdivisões de utilização opcional.

Como classificação morfológica, a WF é altamente criticável. Esta divisão em dez categorias é muito pouco científica. Mantém os termos clivados e não-clivados, já criticados neste texto. Não há separação entre os linfomas de células B e T, desconhecendo totalmente as diferenças biológicas e clínicas entre estes dois grandes grupos. Há entidades divididas inapropriadamente, como os linfomas foliculares, e por lado agrupa entidades completamente diferentes, como acontece nos subgrupos E e H. Tampouco clinicamente é acurada, pois classifica os linfomas de grandes células clivadas, linfomas foliculares de grandes células e linfomas difusos de pequenas células clivadas no mesmo grupo de comportamento biológico. É um sistema rígido, que não permite a inclusão de novas entidades recentemente descritas. O grupo miscelânea, que nem letra codificadora recebe, abriga entidades as mais diversas clínica e morfológicamente, e outras de ocorrência comum junto com doenças raras. É inconcebível um upgrade deste sistema, pois demandaria em outro estudo clínico com milhares de casos, com hematopatologistas de diferentes origens e que absorveria muito tempo e dinheiro. Em conclusão, é um sistema muito estático para um campo de geração de conhecimentos extremamente dinâmico.

Tabela 6 - Listagem das neoplasias linfóides pelo sistema Real

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	
<i>I. Neoplasias de células B precursoras</i>	
1. Linfoma/leucemia linfoblástica	
<i>II. Neoplasias de células B periféricas</i>	
1. LLC, leucemia pró-linfocítica, linfoma linfocítico de células pequenas	
2. Linfoma linfoplasmocitóide, imunocitoma	
3. Linfoma de células do manto	
4. Linfoma de células centro-foliculares, folicular	
A. Graus provisórios: I, células pequenas; II, misto; III, células grandes	
B. Subtipo provisório: difuso, predominantemente de pequenas células	
5. Linfoma da zona marginal	
A. Extranodal (tipo MALT +/- células monocitóides)	
B. Subtipo provisório: Nodal (+/- células mono	
6. Entidade provisória: linfoma esplênico da zona marginal (+/- linfócitos monocitóides).	
7. Tricoleucemia	
8. Plasmocitoma/mieloma múltiplo	
9. Linfoma difuso de grandes células	
A. Subtipo: Linfoma primário esclerosante do mediastino (tímico)	
10. Linfoma de Burkitt	
A. Entidade provisória: linfoma de alto grau, tipo Burkitt	
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T e NK (natural killer)	
<i>I. Neoplasias de células T precursoras</i>	
1. Linfoma/leucemia linfoblástica	
<i>II. Neoplasias de células T periféricas</i>	
1. LLC e leucemia pró-linfocítica	
2. Leucemia de linfócitos grandes e granulares (tipo T e Tipo NK)	
3. Micose fungóide e síndrome de Sèzary	
4. Linfoma T periférico, não especificado	
A. Categorias citológicas provisórias: de células médias, de células grandes, de células médias e grandes e linfopitelióides	
B. Subtipo provisório: linfoma hepatoesplênico gama-delta	
C. Subtipo provisório: paniculite linfomatosa	
5. Linfoma angioimunoblástico	
6. Linfoma angiocêntrico	
7. Linfoma intestinal (associado ou não a enteropatia)	
8. Linfoma/leucemia de células T do adulto	
9. Linfoma anaplásico de grandes células, CD30+	
A. de células T	
B. de imunofenotipo nulo	
10. Entidade provisória: linfoma anaplásico de grandes células, tipo doença de Hodgkin.	

A classificação dos linfomas não-Hodgkin pelo sistema Real

Frente a este quadro, onde os americanos usando preferencialmente o sistema WF e os europeus apegados à classificação de Kiel, formou-se o International Lymphoma Study Group, com a participação de 19 hematopatologistas americanos e europeus. Este grupo publicou em 1994 uma listagem de neoplasias linfóides com o sugestivo nome de Real, acrônimo de Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (8). Esta listagem pode ser vista na tabela 6. Esta listagem dos LNH tem algumas propostas inovadoras e interessantes (12). A classificação, embora baseada primordialmente na morfologia e imunofenotipagem, não mais apresenta termos morfológicos descritivos e sim tenta caracterizar entidades anatomo-clínicas. Outra novidade é que pela primeira vez a classificação da doença de Hodgkin está incluída na classificação das neoplasias linfóides, além de trazer para o sistema as leucemias linfóides bem caracterizadas como a tricoleucemia e a leucemia de células T do adulto. Também as neoplasias das células plasmáticas são atendidas neste sistema. Não houve a preocupação da divisão em graus de malignidade, uma vez que baseia-se em entidades anatomo-clínicas, que por si só carregariam seu próprio prognóstico. Morfologicamente e na sua essência difere muito pouco daquele utilizado pela classificação de Kiel.

O princípio da listagem foi correlacionar, sempre que possível, a neoplasia e a sua origem celular no sistema imune, ou seja a sua contraparte normal. Foi dividida em três grandes grupos, as neoplasias linfóides de células B, as de células T e doença de Hodgkin. As neoplasias de células B e T, por sua vez, foram divididas em dois grandes subgrupos, aquelas originadas em células precursoras e periféricas. Nas primeiras estão incluídos os linfomas e leucemias linfoblásticas, e todos os demais linfomas como originados em células periféricas. Há três categorias de entidades: definitiva, provisória e inclassificável. Definitivas são aqueles LNH bem definidos clínica e morfolologicamente e provisórias são os LNH já descritos com bastante detalhes, mas sem experiência mundial para a completa definição. Criou-se a denominação de grau baseado em diferenciação citológica, um termo mais apropriado do que o bem ou pouco diferenciado e para a definição de comportamento biológico preferiu-se o termo agressividade.

Há algumas diferenças marcadas em relação à classificação de Kiel. Todos os linfomas de grandes células B foram agrupados em uma única entidade reconhecida como linfomas difusos de grandes células, desaparecendo assim o linfoma imunoblástico B e o linfoma anaplásico de grandes células CD30+ imunofenotipo B. Os linfomas T periféricos foram

Tabela 7 - Proposta de classificação dos LNH segundo a OMS, ainda não definitiva**NEOPLASIAS DE CÉLULAS B**

- I. Neoplasias de células B precursoras
 1. Linfoma/leucemia linfoblástica
- II. Neoplasias de células B periféricas
 1. LLC, linfoma linfocítico de células pequenas
Variantes: com gamopatia monoclonal e/ou diferenciação plasmocitóide, doença de cadeia pesada mm
 2. Leucemia pró-linfocítica
Variante: tricoleucemia pró-linfocítica
 3. Linfoma linfoplasmocítico, imunocitoma
Variantes: macroglobulinemia de Waldenström, doença de cadeia pesada gama
 4. Linfoma de células do manto
Variante: forma blástica
 5. Linfoma folicular
A. Graus: I, predomínio de centrocitos; II, predomínio de centroblastos
B. Variante: linfoma associado ao tecido linfóide das mucosas ou da pele
 6. Linfoma folicular cutâneo
 7. Linfoma da zona marginal (+/- linfócitos monocitóides).
 8. Tricoleucemia
 9. Linfoma difuso de grandes células
Variantes: centroblástico, imunoblástico, rico em células T, ricos em histiócitos, anaplásico de grandes células, Burkitt-símile, tipo granulomatose linfomatóide.
 10. Linfoma difuso de grandes células, subtipos
A. Linfoma esclerosante do mediastino (tímico)
B. Linfoma intravascular
C. Linfoma das efusões associado ao HIV
 11. Linfoma de Burkitt
Variante: com diferenciação plasmocitóide associada a Aids
 12. Plasmocitoma
Variantes: Plasmocitoma solitário do osso, Plasmocitoma extramedular
 13. Mieloma de células plasmáticas
Variantes: mieloma indolente, mieloma smoldering, mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS), leucemia de células plasmáticas, mieloma não-secretor, doença de cadeia leve sistêmica, amiloidose primária

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T

- I. Neoplasias de células T precursoras
 1. Linfoma/leucemia linfoblástica
- II. Neoplasias de células T e NK periféricas
 1. LLC de células T
Variantes: de pequenas células, de células cerebriformes
 2. Leucemia de linfócitos grandes e granulares tipo T e indolente de células NK grandes e granulares
 3. Leucemia de células NK agressiva
 4. Linfoma nasal e outros linfomas NK/T extranodais
 5. Micose fungóide e síndrome de Sézary
Variantes: reticulose pagetóide, mucinose folicular associada a micose fungóide, doença granulomatosa slack skin.
 6. Linfoma angioimunoblástico
 7. Linfoma periférico, não especificado
Variantes: ainda não definidas, sob discussão
 8. Leucemia de células T do adulto (HTLV1+)
Variantes: aguda, linfomatosa, crônica, smoldering, Hodgkin's símile
 9. Linfoma anaplásico de grandes células, CD30+
Variantes: pleomórfico, monomórfico, linfocitocítico, de pequenas células
 10. Doenças linfoproliferativas de células T, CD30+, da pele
Variantes: papulomatose linfomatóide (tipos A e B), linfoma anaplásico de grandes células primário da pele, lesões limítrofes.
 11. Linfoma T paniculítico subcutâneo.
 12. Linfoma intestinal associado a enteropatia
 13. Linfoma hepatoesplênico gama/delta

também agrupados, deixando-se a diferenciação citológica destes LNH como categorias provisórias. O linfoma de Lennert (linfoepitelióide) passou a pertencer a este grupo provisório. Os linfomas foliculares foram também separados apenas provisoriamente em três grupos, de acordo com a composição celular. Outros pontos polêmicos são os linfomas monocitóides nodais, que aparecem na listagem como entidade provisória.

As principais críticas que podem ser feitas a esta listagem é que muitas vezes é necessária a utilização de técnicas sofisticadas para o diagnóstico de certas entidades. Estas técnicas nem sempre estão disponíveis e exigem sempre uma preocupação do patologista com a qualidade do material observado. Críticas mais específicas, como o agrupamento dos linfomas de grandes células, o termo plasmocitóide empregado equivocadamente para referir-se aos linfomas plasmocíticos, se os linfomas foliculares devem ser divididos em dois ou três grupos, são motivos para debates em todos os congressos e em várias publicações. Mas, como o próprio sistema prevê, a condição de entidades provisórias faz antever que uma nova edição baseada na experiência adquirida não deve demorar muito.

A proposta de classificação dos linfomas não-Hodgkin pelo sistema Organização Mundial de Saúde (OMS)

Quase que simultaneamente com a publicação do sistema Real, a OMS reuniu um comitê para estudar uma nova classificação dos LNH (5). O projeto da OMS organizou 10 comitês, que perfazem mais de 50 hematopatologistas, para elaborar um sistema de classificação das neoplasias linfóides para aceitação internacional. Este projeto já está em andamento desde 1995 e ainda não tem a sua versão final pronta (5). A proposta, ainda em discussão, pode ser vista na tabela 7.

Como a versão apresentada até aqui é ainda provisória, não deve-se ainda fazer grandes comentários. Mas é fácil de se observar que esta é uma classificação que estará destinada a ter pouca aceitação. Ela é muito confusa, mistura entidades definidas pela morfologia com outras definidas somente pela topografia ou clínica. Isto é bastante claro quando, por exemplo, vê-se os sete tipos de mieloma ou a separação do linfoma folicular cutâneo. Neste momento, onde há uma relativa aceitação dos sistemas vigentes, com boa inter-relação entre eles, não acreditamos que uma nova e complicada classificação possa contribuir positivamente.

Conclusão

Em um campo onde os avanços do conhecimento são extremamente rápidos e intensos, e considerando-se que as cé-

lulas linfóides têm uma capacidade biológica única de diferenciação em duas vias (maturação e desdiferenciação), não é de admirar que a classificação dos LNH não tenha alcançado um consenso. Três sistemas têm sido amplamente utilizados, e eles têm conceitos diferentes em sua concepção. A classificação de Kiel é basicamente morfológica, o sistema WF faz a correlação clínica e a listagem Real define entidades anatomoclínicas. Quando associados, eles podem prover informações que são adicionais e não-excludentes.

Nos parece claro que a classificação de Kiel, em sua versão atualizada em 1990, como vista na tabela 5, é ainda a

melhor classificação morfológica. A proposta do ILSG é muito interessante, especialmente por ser inovadora e definir doenças neoplásicas de origem linfóide. Como é um sistema aberto, seria muito próprio trabalhar-se no seu aprimoramento e, sem dúvida, mais adequado do que simplesmente ampliar-se desmedidamente a listagem como é a atual proposta da OMS.

Com a evolução do conhecimento acerca da biologia do sistema imune e das neoplasias dele originadas, novas abordagens deverão ser descritas e propostas, o que torna a classificação dos LNH um campo fértil, desafiador e muito interessante da oncologia.

Summary

The histological classification of the non-Hodgkin's malignant lymphomas (NHL) is one of the most complex points in pathology. The huge progresses in the understanding of the ontogeny of the lymphocytes, the development of the immunophenotyping of the lymphoid cells, and the fact that the lymphocyte is not a terminal cell, make this one of the most dynamic fields of the medical knowledge. Multiple classifications of NHL resulted in difficulties in the understanding for pathologists and oncologists. The present article analyzes the classifications of the NHL more utilized in the last 20 years, including the proposal unpublished of the World Organization of the Health.

Referências bibliográficas

- 1 - BENNETT, M. F. et al. - *Classification of non-Hodgkin's lymphomas*. Lancet, 2:405-6, 1974.
- 2 - BILLROTH, T. - *Multiple lymphome*. Erfolgreiche Behandlung mit Srsenik. Wien Med Wochenschr., 21:1066-167, 1871.
- 3 - BERARD, C. W.; DORFMAN, R. F. - *Histopathology of malignant lymphomas*. Clin Hematol., 3:39-76, 1974.
- 4 - BRILL, N. E.; BAEHR, G.; ROSENTHAL, N. - *Generalized giant lymph follicle hyperplasia of the lymph nodes and spleen. A hitherto undescribed type*. JAMA, 84:668-71, 1926.
- 5 - DIEBOLD, J. - *Malignant lymphoma classification, preliminary report the future WHO classification*. In: Libro del Congreso, Uruguay, p. 78, 1997.
- 6 - DORFMAN, R. F. - *Classification of non-Hodgkin's lymphoma*. Lancet, 1:1295, Letter, 1974.
- 7 - DORFMAN, R. F. - *Classification of non-Hodgkin's lymphoma*. Lancet, 2:961, Letter, 1974.
- 8 - DRESCHFELD, J. - *Ein Beitrag zur Lehre von den lymphosarkomen*. Dtsch Med Wochenschr., 17:1175-7, 1893.
- 9 - EWALD, O. - *Die leukämisch reticuloendotheliose*. Dtsch Arch Kilin Med., 142:222-8, 1923.
- 10 - GALL, E.; MALLORY, T. B. - *Malignant lymphoma, a clinicopathologic survey of 618 cases*. Am J Pathol., 18:381-429, 1972.
- 11 - GERARD-MARCHAND, R. et al. - *Classification of the non-Hodgkin's lymphomas*. Lancet, 2:406-8, Letter, 1974.
- 12 - HARRIS, N. L. et al. - *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood, 84:1361-92, 1994.
- 13 - HODGKIN, T. - *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*. Trans Med Chi Soc., 17:108-14, 1832.
- 14 - KUNDRAT, H. - *Ueber lymphosarcomatosis*. Wien Klin Wpchschr., 6:211-3, 34-9, 1893.
- 15 - LENNERT, K.; STEIN, H.; KAISERLING, E. - *Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomas*. Br J Cancer, 31:29-43, 1975.
- 16 - LETTERER, E. - *Aleukämische reticulose*. Frankfurt Z Pathol., 30:337-94, 1924.
- 17 - LUKES, R. J.; COLLINS, R. D. - *New approaches to the classification of the lymphomata*. Br J Cancer, 31(suppl II):1-28, 1975.
- 18 - MATHE, G. H. - *Histological and cytological typing of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid system*. Geneva, World Health Organization, 1976. (WHO International Histological Classification of tumors n14).
- 19 - National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. *Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: summary and description of a Working Formulation for clinical usage*. Cancer, 49:2112-35, 1982.
- 20 - RAPPAPORT, H. - *Tumors of the hematopoietic system*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1966. (Atlas of tumor Pathology, section 3, fascicle 8).
- 21 - RAPPAPORT, H.; WINTER, W. J.; HICKS, E. B. - *Follicular lymphoma: a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases*. Cancer, 9:792-821, 1956.
- 22 - ROBB-SMITH, A. H. T. - *Reticulocytosis and reticulosarcoma: a histological classification*. J Pathol Bacteriol., 47:457-80, 1938.
- 23 - ROULET, F. - *Das primäre retiothelsarkom der lymphknoten*. Virchows Arch [Pathol Anat], 227:15-47, 1930.
- 24 - SYMMERS, D. - *Follicular lymphadenopathy with splenomegaly: a newly recognized disease of the lymphatic system*. Arch Pathol., 3:816-20, 1927.
- 25 - VIRCHOW, R. L. K. - *Die Krankhaften Geschweilste*. Berlin Hirschwald., 2:728-38, 1863.
- 26 - WILKS, S. - *Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks*. Guy's Hospital Rep., 1:56-67, 1865.