

Granuloma Maligno de Hodgkin

251.ª Reunião Anátomo-Clinica (21/3/63)

Resumo do Caso Clínico:

Relator: Jairo Barbosa de Araujo.

M. P. D. — do sexo feminino, de 17 anos, branca, brasileira, solteira, de prendas domésticas, procurou, em 27-9-62, o Instituto (reg. n.º 62-2687), dizendo que havia 45 dias, após uma gripe, notou um nódulo na região cervical esquerda, que aumentou rapidamente, embora viesse a regredir, em parte, logo em seguida. Concomitantemente, apresentou fraqueza generalizada, "canceira" ao esforço, dores ósseas, febre diária, tosse produtiva e por vezes, prurido em todo o corpo; não observou o aparecimento de outros nódulos. Foi encaminhada a este hospital por médico, após ter feito exame hematológico.

Antecedentes pessoais: Menarca aos 14 anos de idade, catamênios regulares, amenorréia desde o início da doença; não é etilista nem tabagista. Nada digno de nota com relação aos antecedentes familiares e ao interrogatório dos diversos aparelhos.

Exame Físico: Paciente em regular estado geral. Mucosas pálidas. Pêso: 48 quilos. Altura: 1,59 m. Pressão arterial: 120x80 mm/hg. Pulso: 80 p.m. ritmado. Temperatura: 36,7º C.

Sistema ganglionar: Vários gânglios de 0,5 a 2 cm de diâmetro, elásticos, móveis e indolores localizados nas regiões: cervicais direita e esquerda, axilares direita e esquerda, epitrocleanas e inguinais.

Aparelho respiratório: Expansão torácica e frêmito toracovocal diminuídos nas bases; estertores inspiratórios de grossas e médias bôlhas e murmúrio vesicular diminuído em ambas as bases; sinal de Signorelli negativo sem alteração de valor semiológico.

Aparelho circulatório: Abdômen: plano; fígado palpável a 2,5 cm do rebordo costal, ao nível da linha hemiclavicular direita, de superfície lisa e indolor; baço palpável a 4 cm do rebordo costal ao nível da linha hemiclavicular esquerda. Não se palpam massas tumorais no abdômen.

Membros: Edema maleolar: +.

Exames complementares:

- 1) Hemograma: 28-9-62: anemia normocrômica; ligeiro desvio à esquerda; eosinofilia e linfopenia. Hemossedimentação; 107 m.m. Plaquetas normais.
- 2) Reação de Paul Brunnel, em 29-9-62: positiva até a diluição de 1/32.
- 3) Exame parasitológico das fezes em 29-9-62: negativo.
- 4) Rx. tórax: em 4-10-62: discreto alargamento do mediastino superior.
- 5) Biopsia gânglio cervical em 5-10-62: Doença de Hodgkin.

Evolução: Em 12-10-62 foi instituído o tratamento quimioterápico pelo Enduxan — dose de 100 mg endovenosa em dias alternados, numa dose total de 1,5 gr. O estado geral da paciente decaiu, apresentando fraqueza intensa, anorexia, icterícia, urina manchando as vestes e estado febril. Procedeu-se aos seguintes exames: provas de função hepática: Weltmann = floculação até o 7.º tubo; Kunkell = 4,0 unidades; Tineol — turvação = 2,5 unidades; Timol-floculação = negativo; cefalina = ++ levemente positivo. Dosagem das bilirrubinas. Total = 10,0 mg%, direta = 8,0 mg% e indireta = 2,0%. Transaminase G. O. = 44 unidades; Transaminase G. P. = 12 unidades.

Eletroforese das proteínas: Proteínas totais = 4,9 grms%, Albumina = 2,28 grms%, Globulina Alfa 1 = 0,61 grms%, Globulina Alfa 2 = 0,66 grms%, Globulina beta = 0,49 grms%, Globulina Gama = 0,86 grms%.

Leucograma: leucócitos = 7.100 por mm³.

Foi administrada nova série de Enduxan com doses de 100 a 200 mg diários, totalizando 2,9 grs, associado a corticóides em doses de 40 a 80 mgrs por dia e anabolizantes. Iniciou-se Roentgenterapia estática profunda no abdômen ao nível do hipocôndrio direito (hilo hepático), tendo sido administrados apenas 450 r, pois foi suspensa devido ao estado geral da paciente, que se agravou, havendo o aparecimento de epistaxes, ascite, flebite do membro superior direito, com zonas de necrose da pele, com alguns picos de febre e estertores inspiratórios de médias bôlhas em ambas as bases. Os leucócitos desceram a 800 por mm³, observando-se nessa ocasião melhora da icterícia.

Com êsse quadro clínico a paciente faleceu em 12-12-62.

Diagnósticos do relator:

- A) Diagnósticos anatômicos: Doença de Hodgkin com infiltração mediastinal e abdominal, com compressão do hilo hepático.
- B) Diagnósticos funcionais: Icterícia obstrutiva, flebite.
- C) Causa mortis: Caquexia. Colapso toxinfecioso.

Comentários Clínicos:

Comentador: Normando De Bellis

Conforme vimos, o presente caso é o de um paciente de sexo feminino, de 17 anos, de cor branca, apresentando o quadro da moléstia de Hodgkin no estágio clínico III. Caso que teve evolução clínica aguda e muito rápida pois a paciente faleceu 2 meses após a consulta inicial apesar do tratamento instituído. A disseminação da doença foi tão grande que se observou icterícia obstrutiva, possivelmente extra-hepática. Pelos exames de laboratório, poder-se-ia perceber, já de início, que a evolução do caso não seria boa, porquanto a eletroforese das proteínas mostrava hipo-

albuminemia, aumento de Globulina Alfa e diminuição da Gama. A paciente, imunologicamente, não estava respondendo bem ao tratamento. O fato das provas funcionais hepáticas terem sido normais, inclusive a da transaminase, deve ser atribuído à evolução rápida da doença que não permitiu observar-se alteração das mesmas.

O tratamento instituído foi aquele constante do esquema elaborado neste hospital para a moléstia de Hodgkin no estágio clínico III: quimioterapia associada à corticóides em altas doses e aos anabolizantes, seguida de Roentgenterapia remissiva sobre o hilo hepático (no presente caso), com o intuito de melhorar a icterícia obstrutiva. A *causa mortis* mais provável no presente caso é a de colapso toxinfecioso.

Discussão Clínica:

José Ramos Jr.: Não concordamos com a afirmação do comentador, de que não houve alteração das provas de função hepática dada a rapidez da evolução clínica da moléstia.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, isso não é verdade, porque as transaminases e outras enzimas, notadamente as desidrogenases láctica e málica, correspondem justamente à expressão de insuficiência hepática, quando se trata de icterícia do tipo hepatocítico. De modo que essas provas, tais como estão expressas, comprovam que a icterícia do presente caso, não era dependente de alteração hepatocítica, isto é, da célula hepática propriamente dita.

Então a icterícia no presente caso seria do tipo com colestase, isto é, apresentava estase biliar. Sendo com colestase dever-se-á saber se a estase é intra-hepática ou sub-hepática — erroneamente chamada extra-hepática, porque as sem colestase também o são. Num caso de linfoma poderá haver infiltração linfomatosa nos espaços periportais, que é responsável por este tipo de colestase periportal (intra-hepática), ou infiltração de todo o fígado (periportal e lóbulos hepáticos), que provoca também colestase intra-hepática, ou infiltração ganglionar no hilo hepático, responsável por colestase do tipo sub-hepática e não intra-hepática. No presente caso, a paciente se encontrava sob a ação do Enduxan, de modo que poderia a icterícia ser devida à lesão colangioliática que habitualmente se nota nas primeiras fases do tratamento pela

ciclofosfamida, no qual pode haver também posteriormente lesão dos hepatócitos.

Como a evolução do caso foi para a morte, duas hipóteses clínicas podem ser feitas: ou a paciente teve linfoma de evolução agudíssima, ou na realidade a icterícia evolui de colestática pura (perilobular) para hepatocítica. Não temos elementos laboratoriais ulteriores à primeira determinação das transaminases para saber se houve ou não lesão hepática. Entretanto, como o decurso da evolução foi para a morte, pode-se supor que esta insuficiência hepatocítica tivesse existido, tanto mais quanto se associaram também a síndrome hemorrágica e o choque circulatório periférico posterior.

Normando De Bellis: Acredito que poderíamos afastar a ação do medicamento, do Enduxan, porque as icterícias decorrentes dessa ação não são tão graves, que levem o paciente à morte. A doença, de evolução má, é que a levou ao óbito.

José Ramos Jr.: Acredito que não. Já tivemos vários casos de morte por Enduxan usado intra-arterialmente, com icterícia desse tipo, isto é, do tipo chamado perilobular e até com necrose.

O que existe na literatura é a icterícia com colestase, do tipo colangiolítico descrita por Hoffbauer e Watson, na qual a lesão se passa no espaço periportal, onde o canalículo biliar, por edema, é comprimido, este é o padrão anátomo-patológico e funcional de todas as icterícias, nas quais a colestase se passa no espaço periportal. Quando evolui para lesões anatômicas mais graves, ela o faz com comprometimento também do setor hepatocítico; isso é devido à anoxia que se vai processando, que lesa principalmente a parte interna do lóbulo para depois atingir a parte mais externa, por compressão das veias que irrigam todo o lóbulo hepático. Daí então a anoxia, degeneração e necrose.

Esta é a evolução das colestases intra-hepáticas tendo como ponto de partida a lesão perilobular. É o que ocorre nas lesões por Metiltestoterona, Amplicil, Bismuto, arsênico, sulfas, Enduxan e outras drogas.

No caso em discussão, a título de pesquisa clínica, a punção biopsia do fígado seria de grande utilidade para se saber o tipo de lesão. É possível que tenha sido fei-

ta essa biopsia em razão do temor de hemorragia por causa da insuficiência hepatocítica que poderia existir — baixa de protrombina, diminuição do fibrinogênio.

Eloy Parisi: A icterícia pelo Enduxan, em geral, ou evolui bem, porém demoradamente, ou evolui mal e sem esta melhora apresentada no caso em questão. É por isto que nos inclinamos a considerar esta icterícia como sendo devida a uma compressão extra-hepática.

José Ramos Jr.: A eosinofilia está presente em 10 a 20% dos doentes da moléstia de Hodgkin, e a linfopenia é um sinal hematológico muito importante. A presença da gama-globulina baixa, ante qualquer estado infeccioso, processo inflamatório, carcinomatoso ou linfomatoso, indica sempre a existência de estado imunitário baixo. Nestas condições, a agressividade do próprio tumor se torna muito maior, em face das forças defensivas.

Então, sob o ponto de vista fisiopatológico, esse estado imunitário contribui muito para a péssima evolução da doença, com queda do estado geral. Se a gama-globulina fôsse determinada outras vezes, deveria se apresentar progressivamente mais baixa.

M. O. Roxo Nobre: Merece comentários a evolução hematológica dos casos submetidos à quimioterapia.

A linfopenia se agrava, e no caso presente, chegou até a 800 leucócitos. Os glóbulos vermelhos, a dosagem de hemoglobina e o índice hematocítico variaram de 3.950.000 hemácias/mm³, 73% e 30% a 2.900.000 hemácias/mm³, 53% e 19% respectivamente.

Achamos um erro clínico perigoso aceitar como banais esses fatos, que devem ser melhor observados.

Achados necroscópicos

Necroscopista: Ferdinando Queiroz Costa.

A) Causa mortis: Caquexia.

B) Diagnóstico da moléstia principal: Granuloma maligno de Hodgkin.

C) Diagnósticos anatômicos:

Infiltração linfomatosa do pulmão direito.

Infiltração linfomatosa do fígado.

Infiltração linfomatosa do baço.

Infiltração linfomatosa dos rins.

Infiltração linfomatosa dos gânglios cervicais e mediastinais.

Ascite

Edema dos membros inferiores.

Discussão anátomo-clínica

Eloy Parisi: O fígado apresentava disseminação parenquimatosa muito grande? Então as metástases ou infiltrações hepáticas deveriam ser tão extensas para justificar uma icterícia de tal intensidade, ou então apenas a infiltração junto ao canal biliar seria suficiente.

Havia a presença de adenopatia no hilo hepático, comprimindo-o?

Ferdinando Queiroz Costa: O fígado se apresentava com múltiplos nódulos, duros, esbranquiçados, caracterizando a infiltração neoplásica.

Não havia gânglios no hilo hepático comprimindo-o.

M. O. Roxo Nobre: Desejava também saber se é de utilidade para a clínica a caracterização histopatológica do estágio da doença de Hodgkin?

José Ramos Jr.: Na doença de Hodgkin há uma evolução natural histológica. Um gânglio granulomatoso apresenta-se em diferentes estádios de evolução: o aspecto

granulomatoso é substituído por tecido intersticial frouxo — com linfócitos, plasmócitos etc., a seguir progressivamente por fibroblastos e finalmente por fibrose, que poderá ser natural, medicamentosa ou radioterápica. A Radioterapia ou a Quimioterapia não faria mais do que acelerar o processo imunopatológico do gânglio, que evoluiria para a fibrose.

Então, para nós clínicos, tem muito valor saber se em determinado corte histológico existe um estágio histopatológico que se acha nos primórdios da evolução, ou já nos períodos intermediários ou finais — paragranuloma, granuloma ou sarcoma. Toda vez que existir infiltração plasmocitária e linfocitária local, concluímos sempre por uma situação imunológica boa do paciente que refletirá numa resposta melhor à terapêutica e sobrevida maior. Assim o quadro histológico pode nos dar indicações da situação imunológica do paciente e conseqüentemente as possibilidades que temos para as várias terapêuticas.

A infiltração neoplásica no fígado, e não a necrose celular, explica a razão da transaminase ter sido normal.

Ferdinando Queiroz Costa: No caso presente achamos que a ação dos quimioterápicos e da radioterapia foi a maior responsável pela fibrose, porque verificamos, além dos fenômenos fibróticos, outras alterações morfológicas das células, que não se encontram na evolução normal da moléstia de Hodgkin.