

**SBP
DIGITAL**



HEMATO PATOLOGIA

**LINFOMA DE HODGKIN
CLÁSSICO E DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIAIS**

João Victor Alves de Castro

REALIZAÇÃO

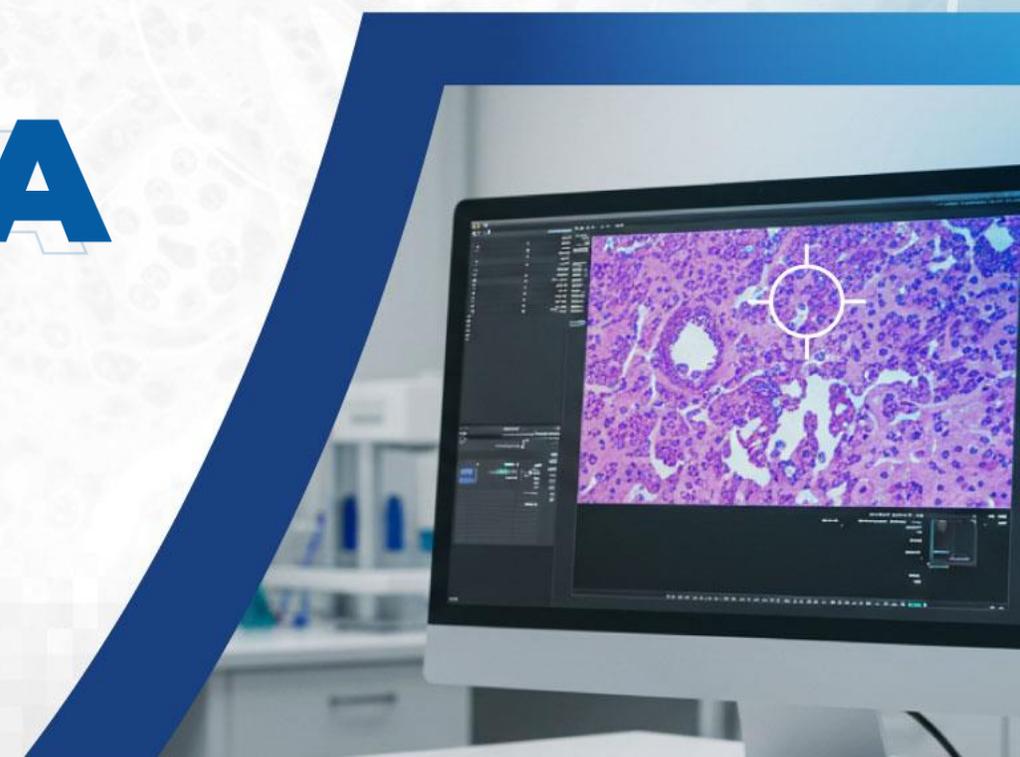


Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

PATROCÍNIO



NOVARTIS

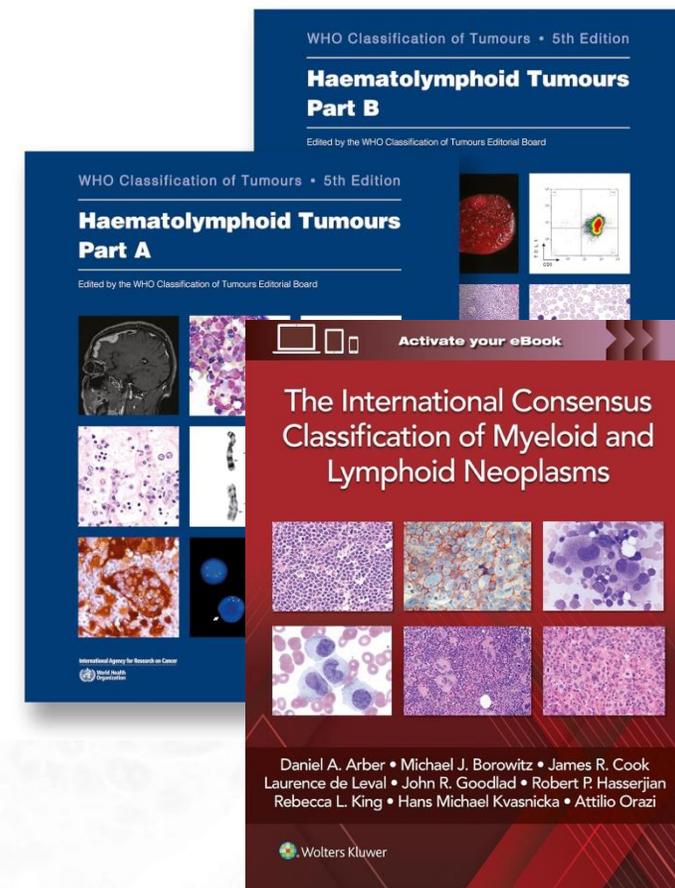


As neoplasias linfoides são classificadas atualmente de acordo com a OMS, 5ª edição e com a Classificação do Consenso Internacional (ICC), 2022.

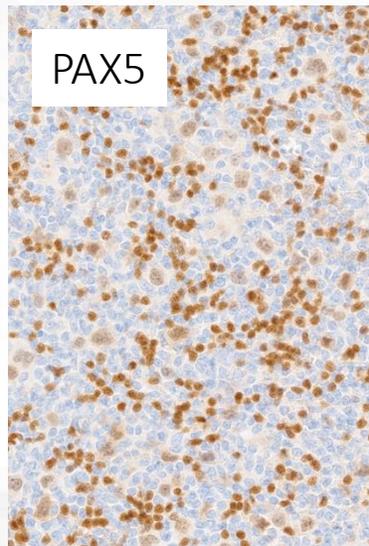
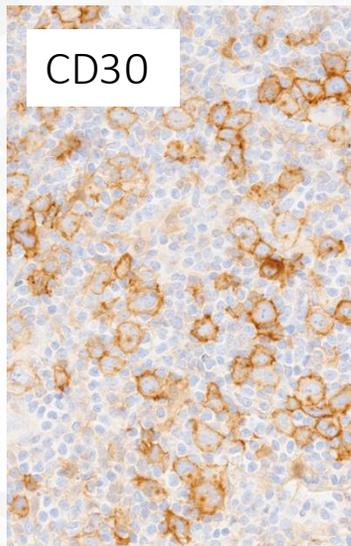
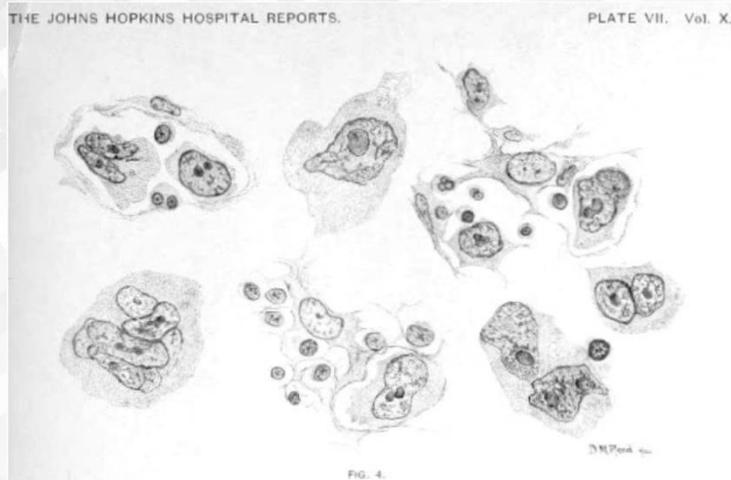
Não há discordâncias clinicamente relevantes entre as duas classificações sobre os temas abordados nesta aula.

A classificação dos linfomas leva em consideração a **integração dos achados clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e citogenéticos/moleculares.**

Os achados imunofenotípicos são fundamentais para o estabelecimento de linhagem celular, detecção de expressão aberrante de marcadores, e sugestão de alterações moleculares selecionadas.



OMS, 2024; ICC, 2022



Linfoma de Hodgkin: neoplasia derivada de linfócitos B do centro germinativo com características morfológicas de células de Hodgkin/Reed-Sternberg, defeitos no programa de expressão antigênica B e inseridas em um microambiente específico.

Marcadores-chave: CD30, CD15, PAX5, e perda de expressão de outros marcadores B.

Subclassificação morfológica:

Esclerose nodular (NS), graus 1 e 2 (variante sincicial)

Celularidade mista (MC)/depleção linfocítica (LD)

Rico em linfócitos (LR)

Associação com **EBV em cerca de 40%** dos casos, principalmente nos subtipos MC e LD.

Diagnóstico diferencial amplo: inclui linfadenopatias reativas, outros linfomas B e linfomas T.

Mononucleose infecciosa

Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo (SOE)

Desordem linfoproliferativa polimórfica de células B EBV-positivas

Desordens linfoproliferativas pós-transplante/relacionadas à imunodeficiência/desregulação imune

Linfoma da zona cinzenta do mediastino ("grey-zone")

Linfoma de células TFH nodal

Linfoma de células T periféricas, SOE

Linfoma anaplásico de grandes células (ALK-positivo/ALK-negativo)

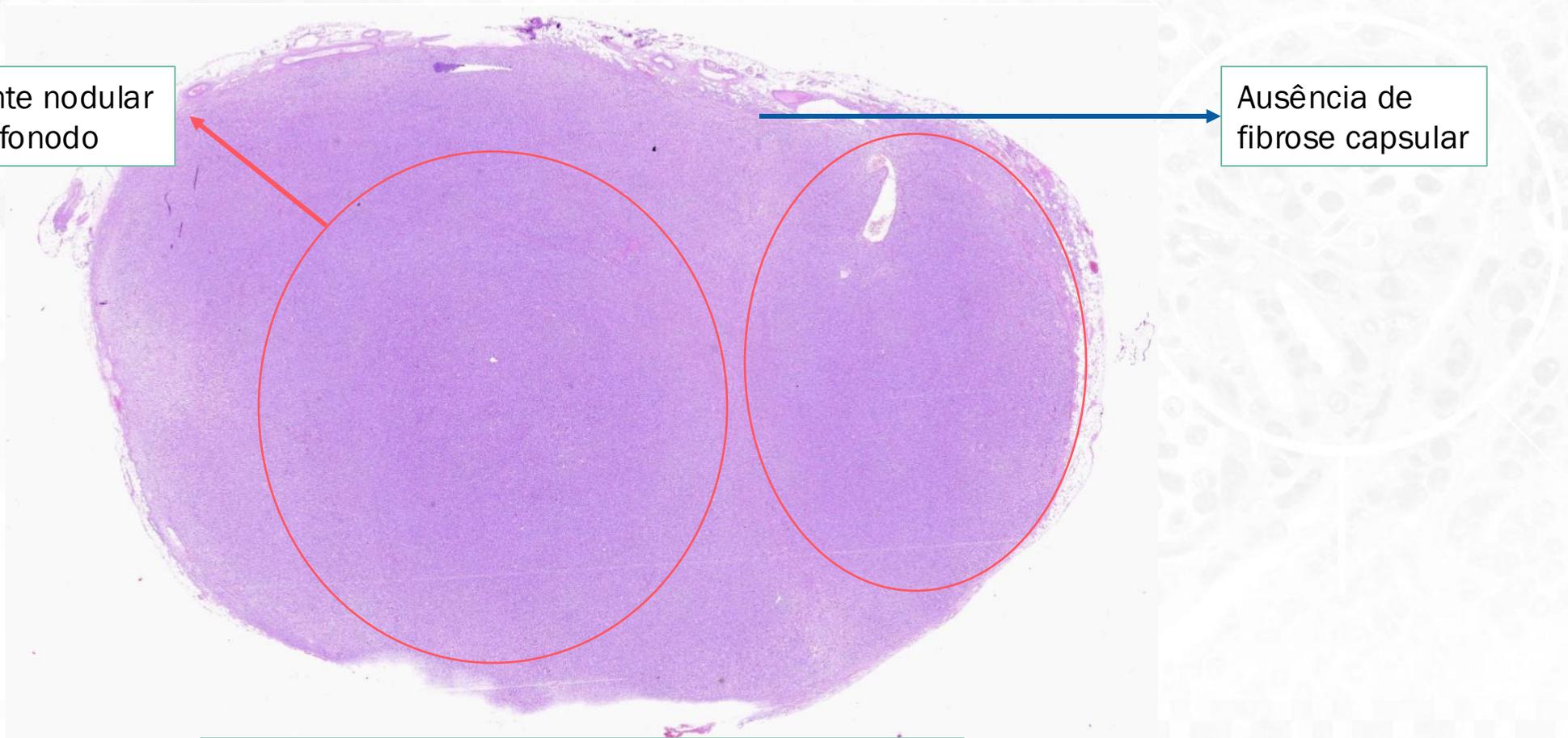
OMS, 2024; ICC, 2022

CASO 1 — Linfonodo cervical

Mulher, 60 anos, com sintomas B há 6 meses e massa cervical em crescimento. Exames de imagem demonstram linfadenomegalia cervical e supraclavicular.

Proliferação vagamente nodular envolvendo todo o linfonodo

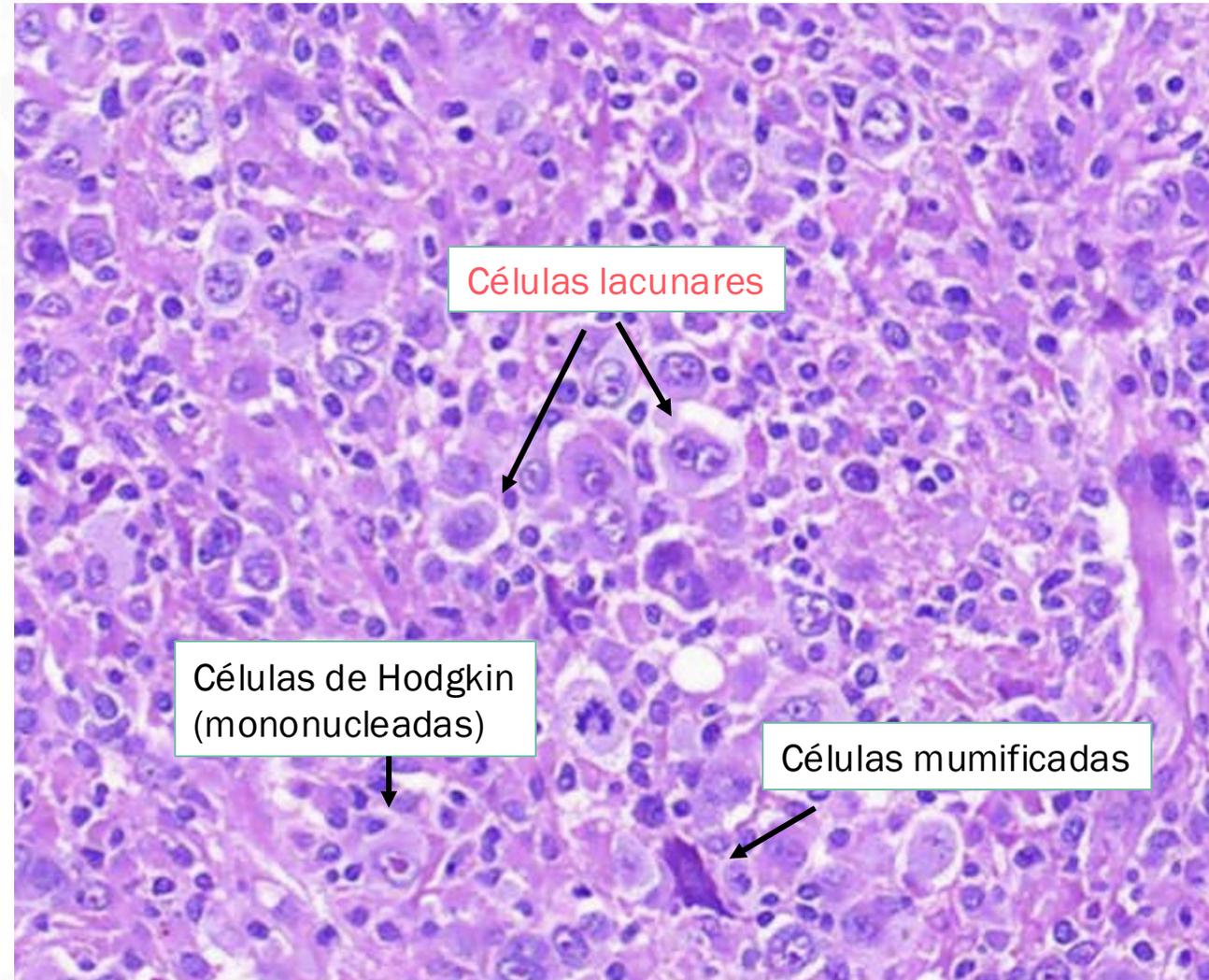
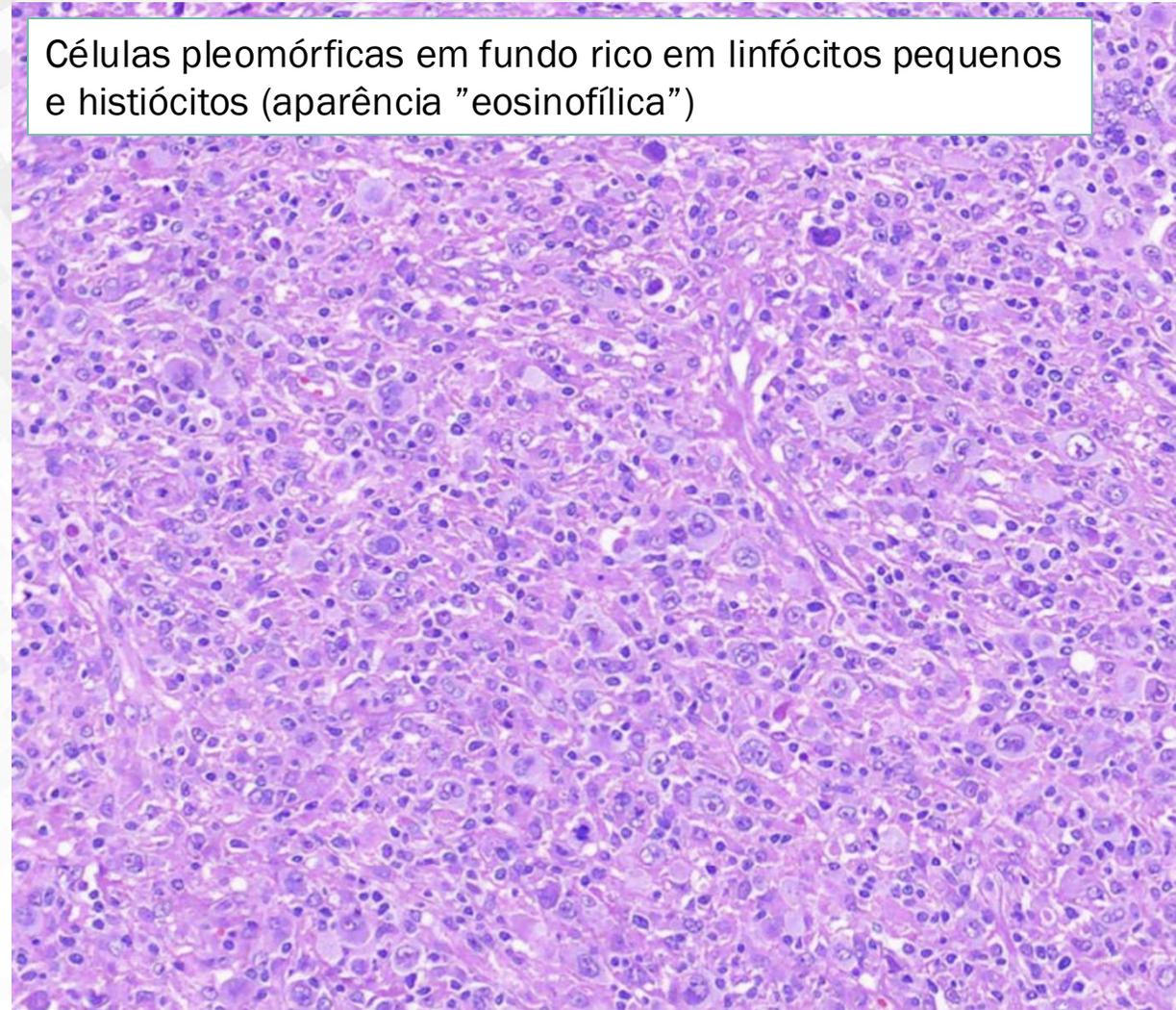
Ausência de fibrose capsular



Lesão distorcendo totalmente a arquitetura nodal

CASO 1 — Linfonodo cervical

Células pleomórficas em fundo rico em linfócitos pequenos e histiócitos (aparência "eosinofílica")



CASO 1 — Linfonodo cervical

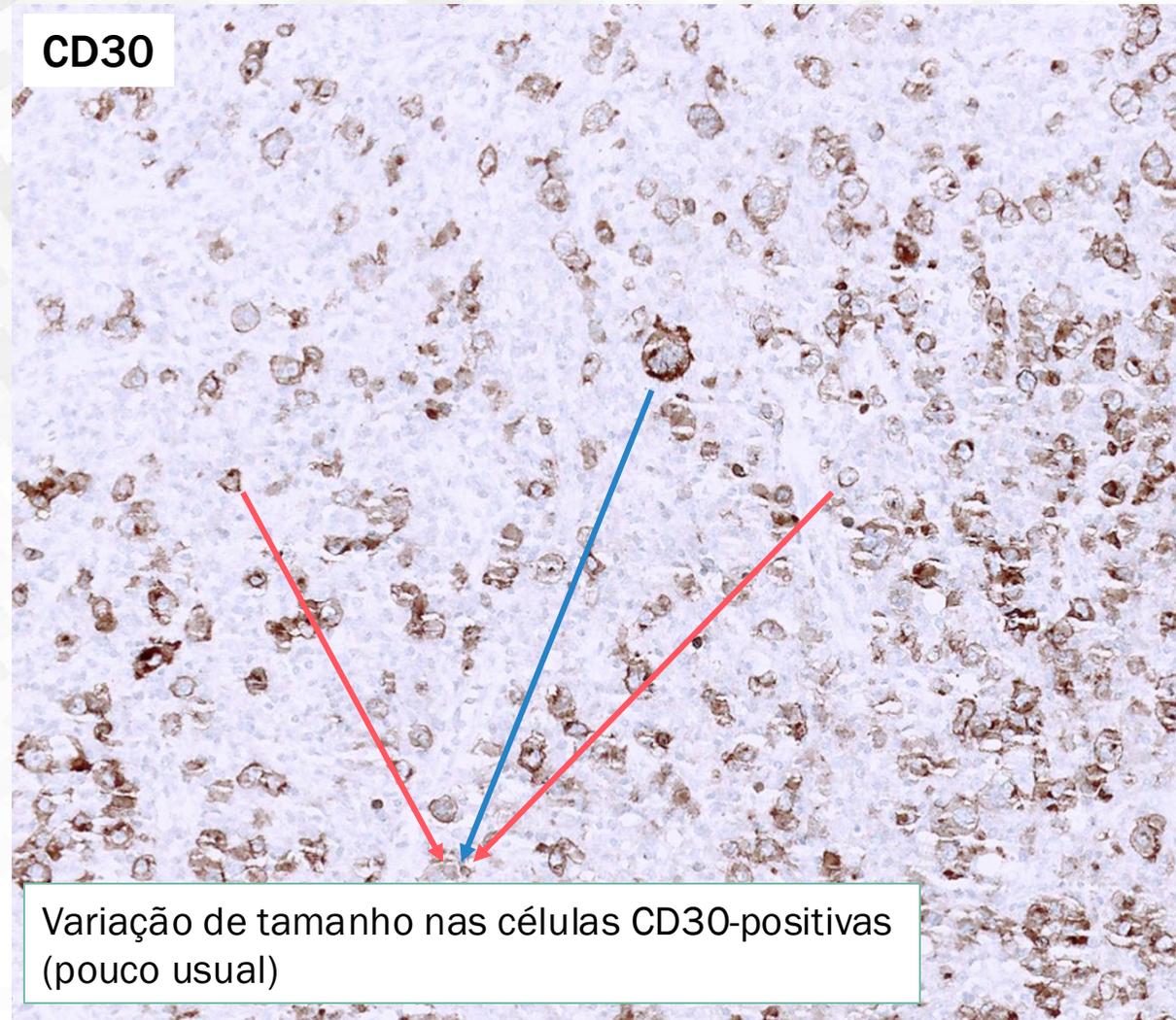
CD30

Ressalta o aspecto nodular

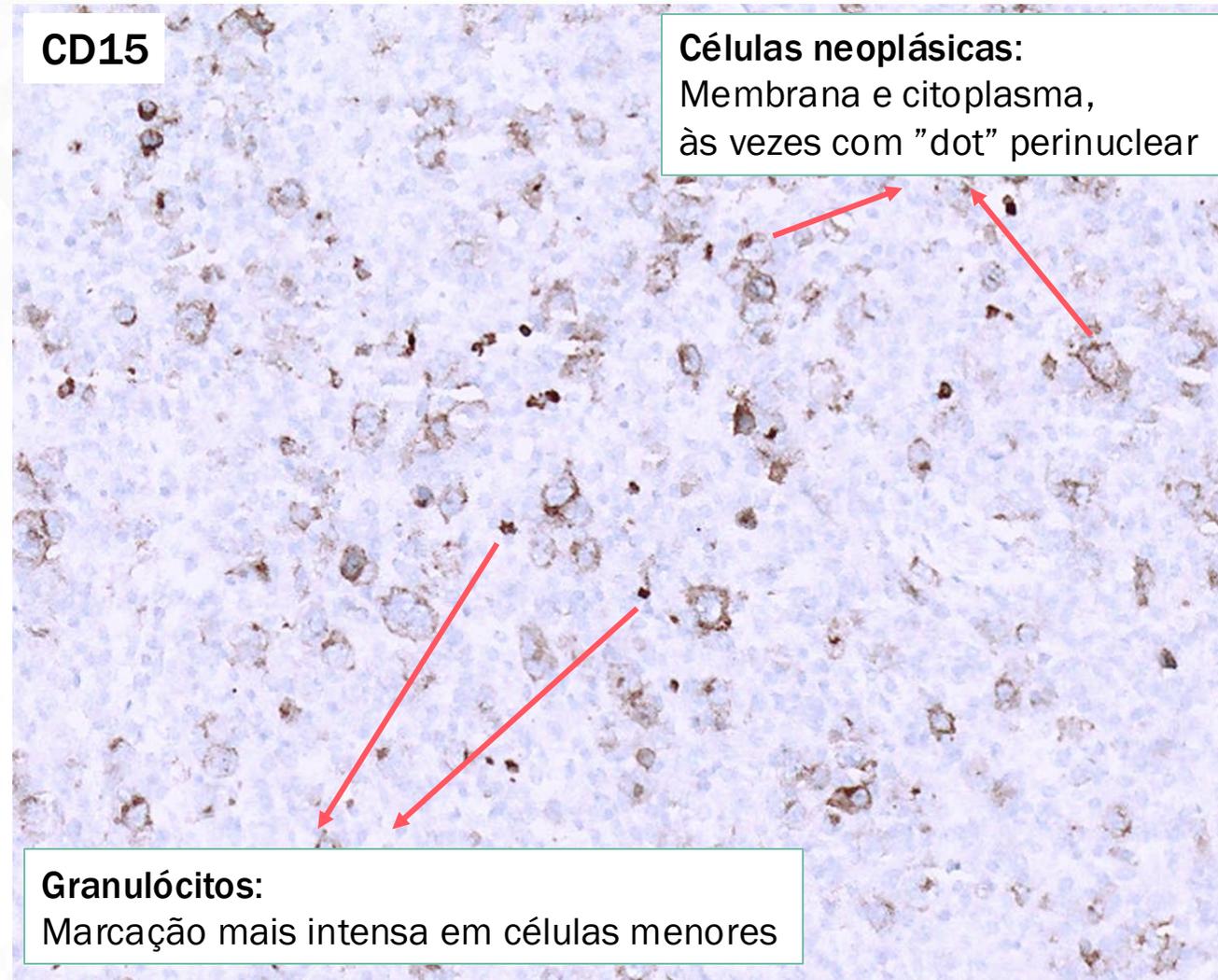
CD30

CASO 1 — Linfonodo cervical

CD30



CD15



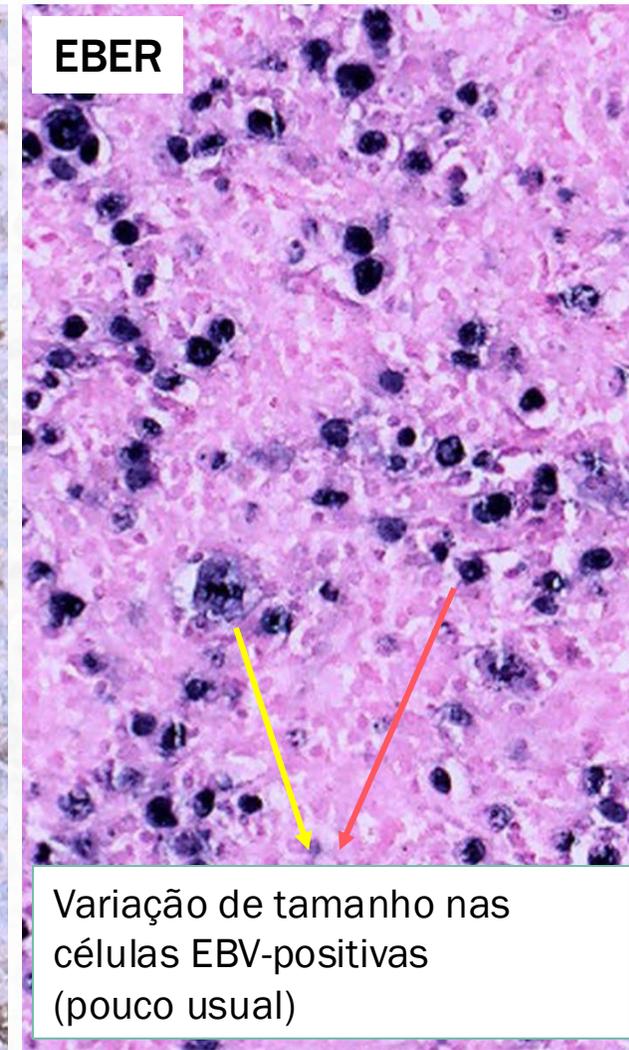
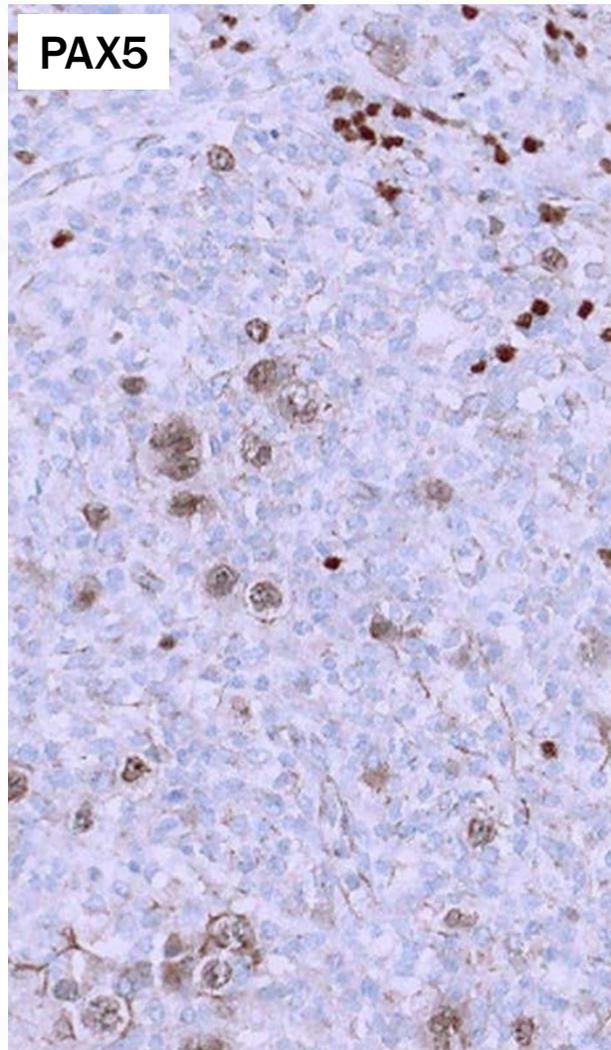
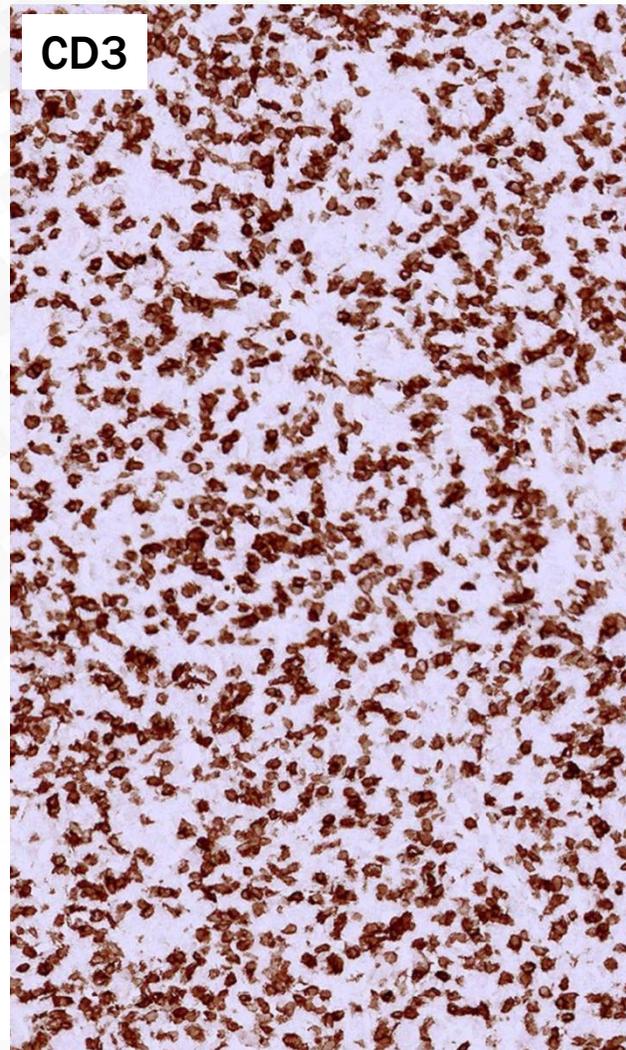
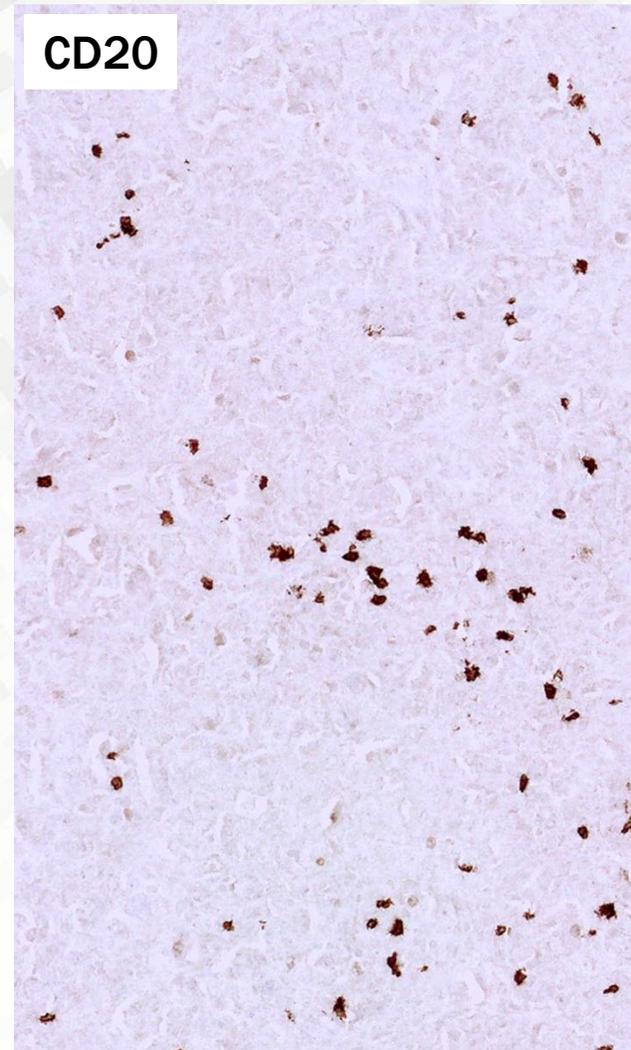
CASO 1 — Linfonodo cervical

CD20

CD3

PAX5

EBER



Varição de tamanho nas células EBV-positivas (pouco usual)

Outros marcadores: negativo para CD79a, OCT2, TIA-1, perforina, granzima B, CD2

DIAGNÓSTICO: Linfoma de Hodgkin clássico, EBV-positivo.

Critérios diagnósticos:

- **Essenciais:**
 - Apresentação clínica nodal ou mediastinal
 - Presença de células HRS e variantes em um microambiente reacional composto por linfócitos pequenos, eosinófilos, histiócitos, plasmócitos e neutrófilos (em proporções variáveis)
 - **Imunofenótipo das células HRS: CD30+; PAX5+ (fraco/moderado); CD20 negativo/fraco/heterogêneo**
- **Desejáveis:**
 - Células HRS CD15+; CD45 negativo; expressão reduzida/ausente de OCT2 e BOB1
 - Positividade para EBV
 - Subclassificação histológica **quando possível**
 - Exclusão de diagnósticos diferenciais através de investigação adequada

OMS, 2024

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Linfoma difuso de grandes células EBV-positivo (SOE).

Critérios diagnósticos:

- **Essenciais:**
 - Distorção parcial ou total da arquitetura tecidual
 - Infiltrado linfoide atípico composto por: mantos de células grandes ou muitas células grandes e transformadas dispersas em fundo reativo, com morfologia variável (incluindo Hodgkin/Reed-Sternberg-símile), geralmente acompanhadas de necrose
 - **As células grandes são de linhagem B (CD20, PAX5, CD79a)**
 - EBV presente na maioria das células B grandes
 - Ausência de imunodeficiência primária/adquirida, ou histórico prévio de linfoma
 - Exclusão de outras desordens linfoproliferativas/linfomas EBV-positivos
- **Desejáveis:**
 - Detecção do DNA do EBV circulante em plasma ou sangue total

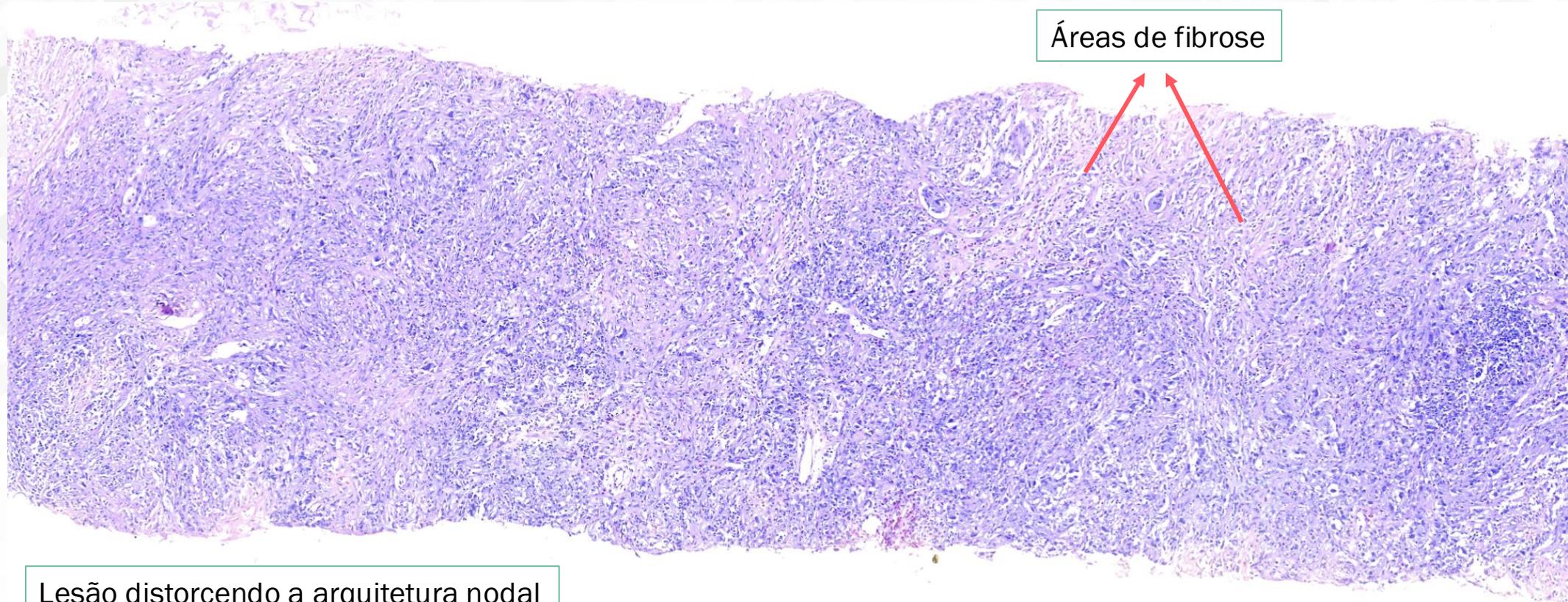
OMS, 2024

Particularidades do caso:

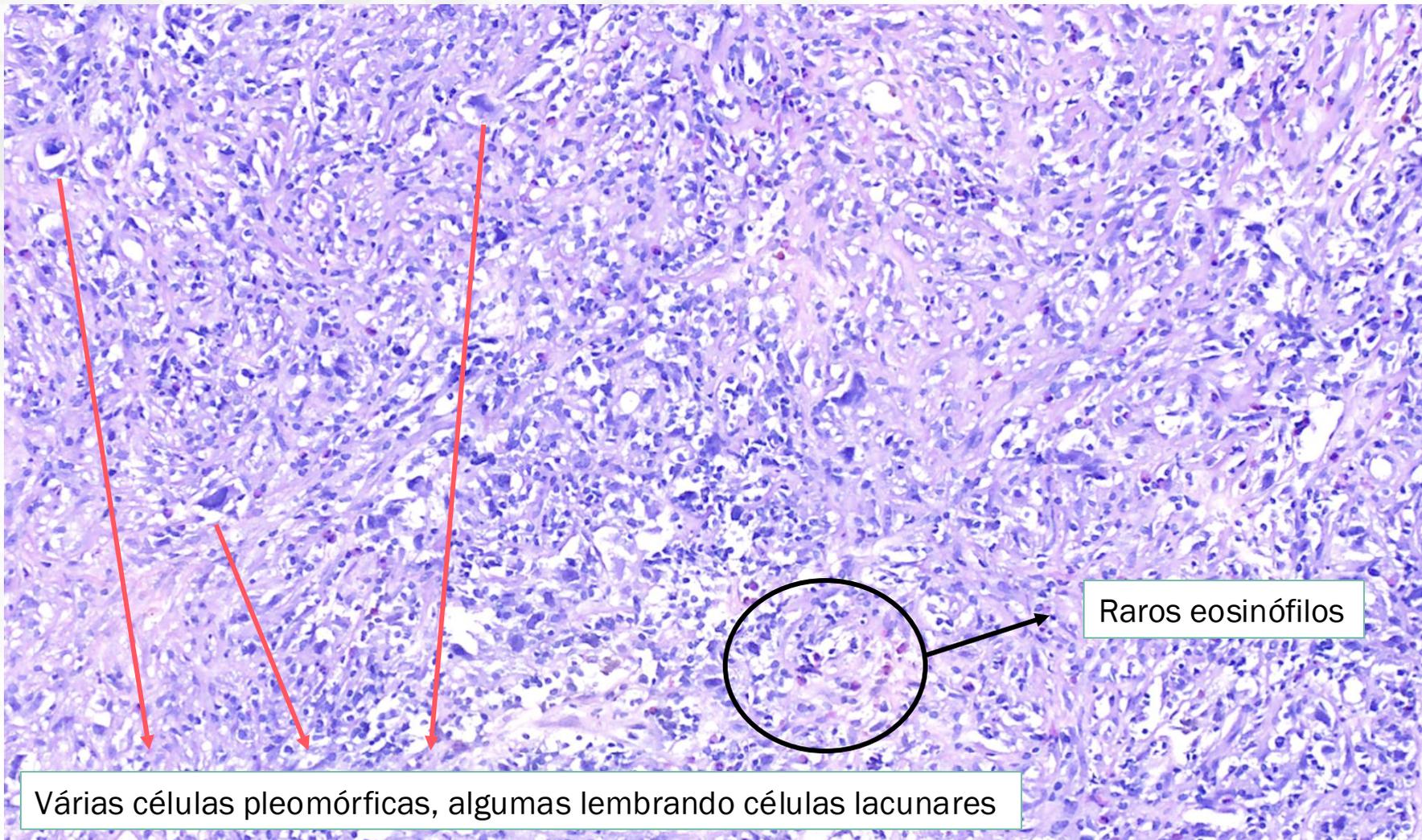
- Nodularidade, presença de células lacunares e abundância de células tumorais favorece subtipo esclerose nodular, variante sincicial, porém:
 - Ausência de fibrose significativa
 - Ausência de paliçada das células tumorais ao redor de áreas de necrose
 - Maior espectro de células CD30/EBV-positivas
- Portanto, a **subclassificação pode ser omitida**. Não há implicações terapêuticas em omitir o subtipo.

CASO 2 — Linfonodo supraclavicular

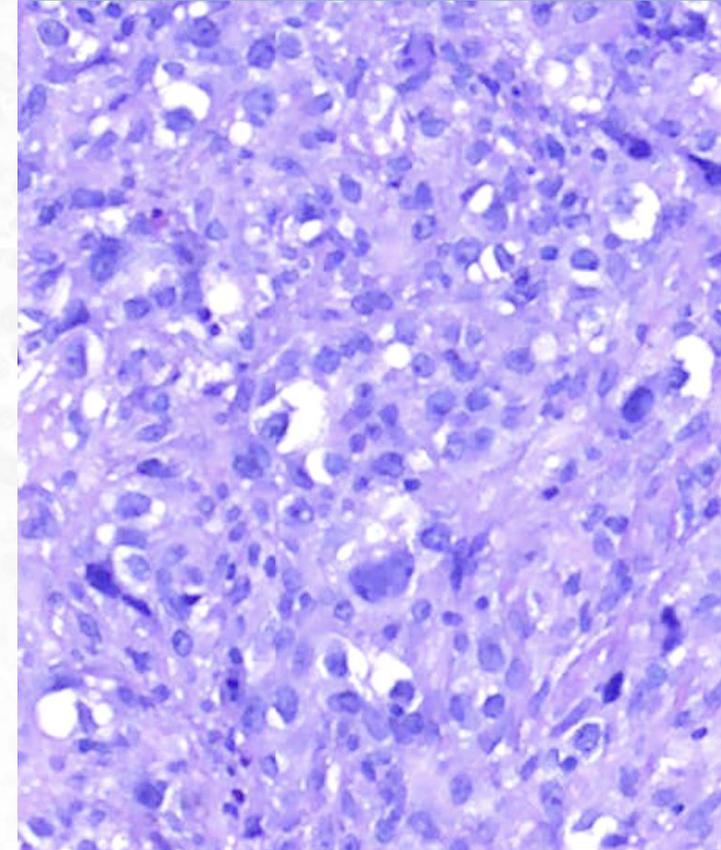
Homem, 47 anos, com linfadenomegalia supraclavicular, massa mediastinal e diagnóstico prévio de Linfoma de Hodgkin sem resposta adequada ao tratamento.



CASO 2 — Linfonodo supraclavicular



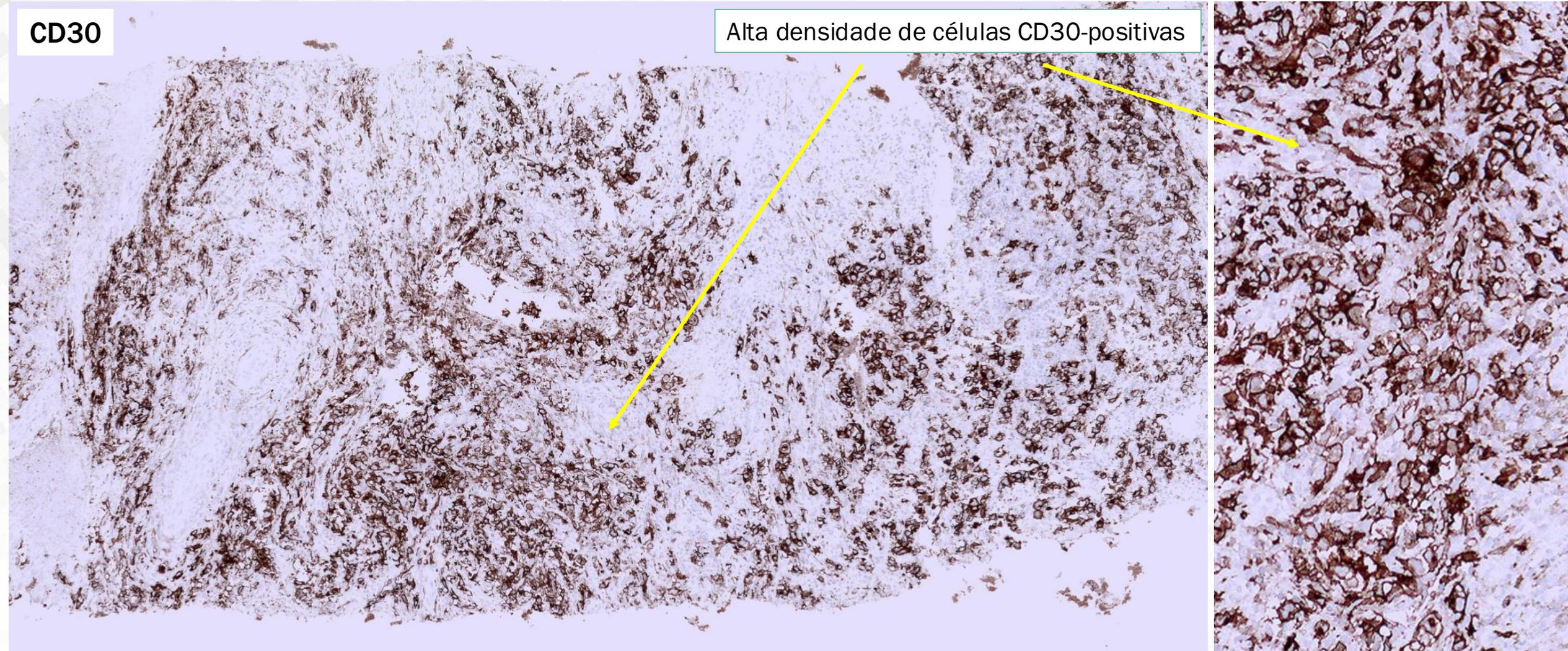
Áreas ricas em células tumorais de tamanho variável (amplo espectro morfológico)



CASO 2 — Linfonodo supraclavicular

CD30

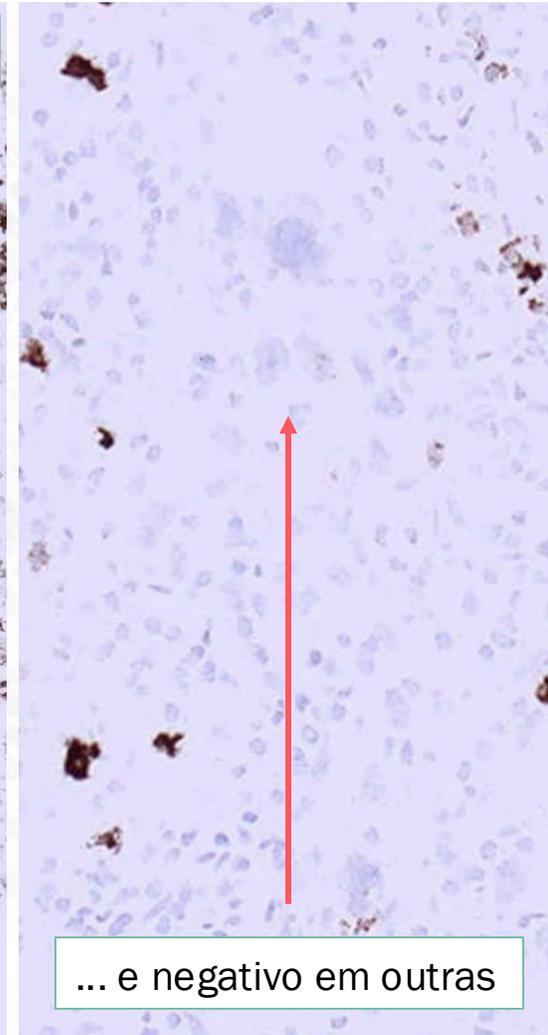
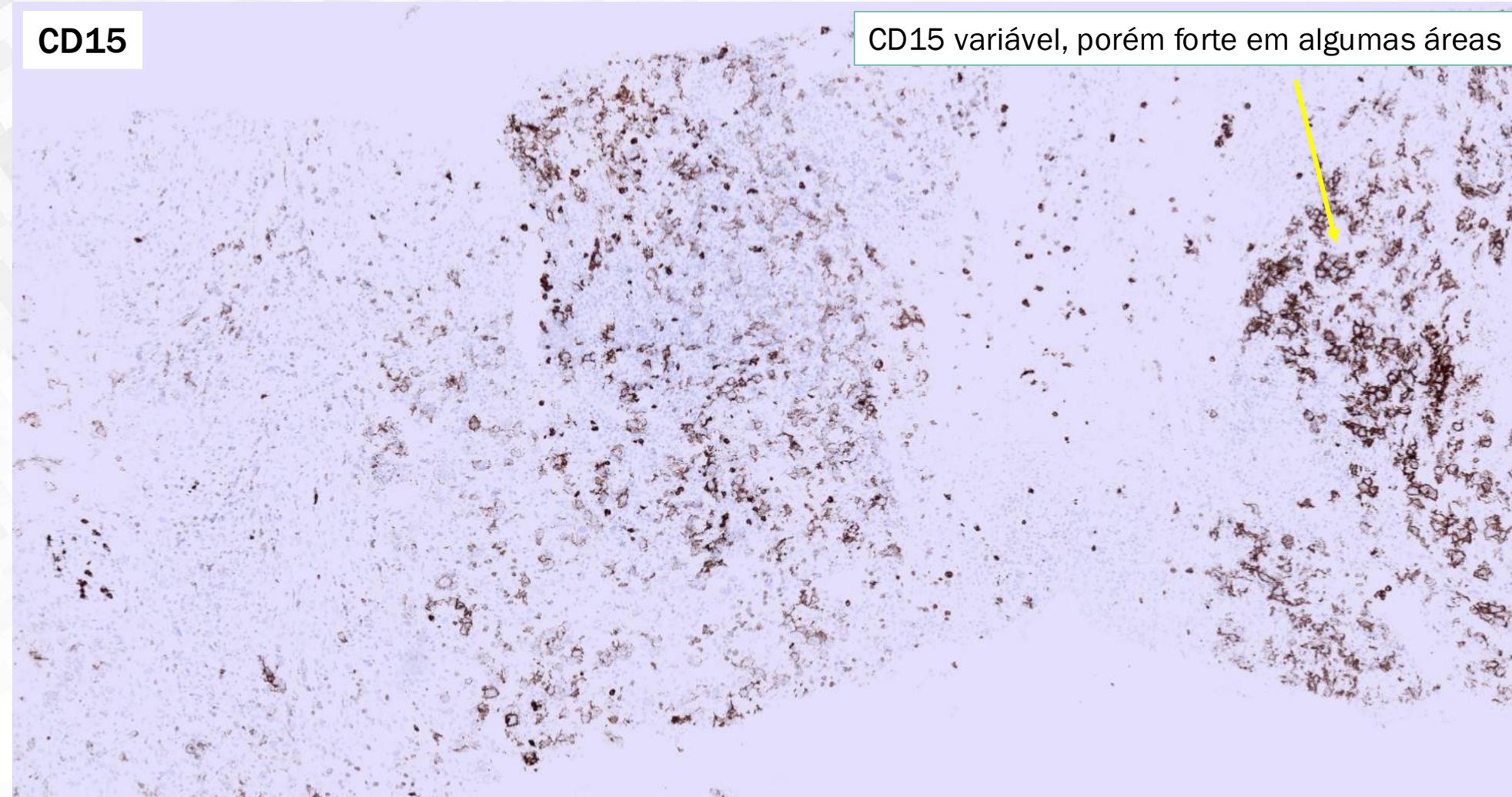
Alta densidade de células CD30-positivas



CASO 2 — Linfonodo supraclavicular

CD15

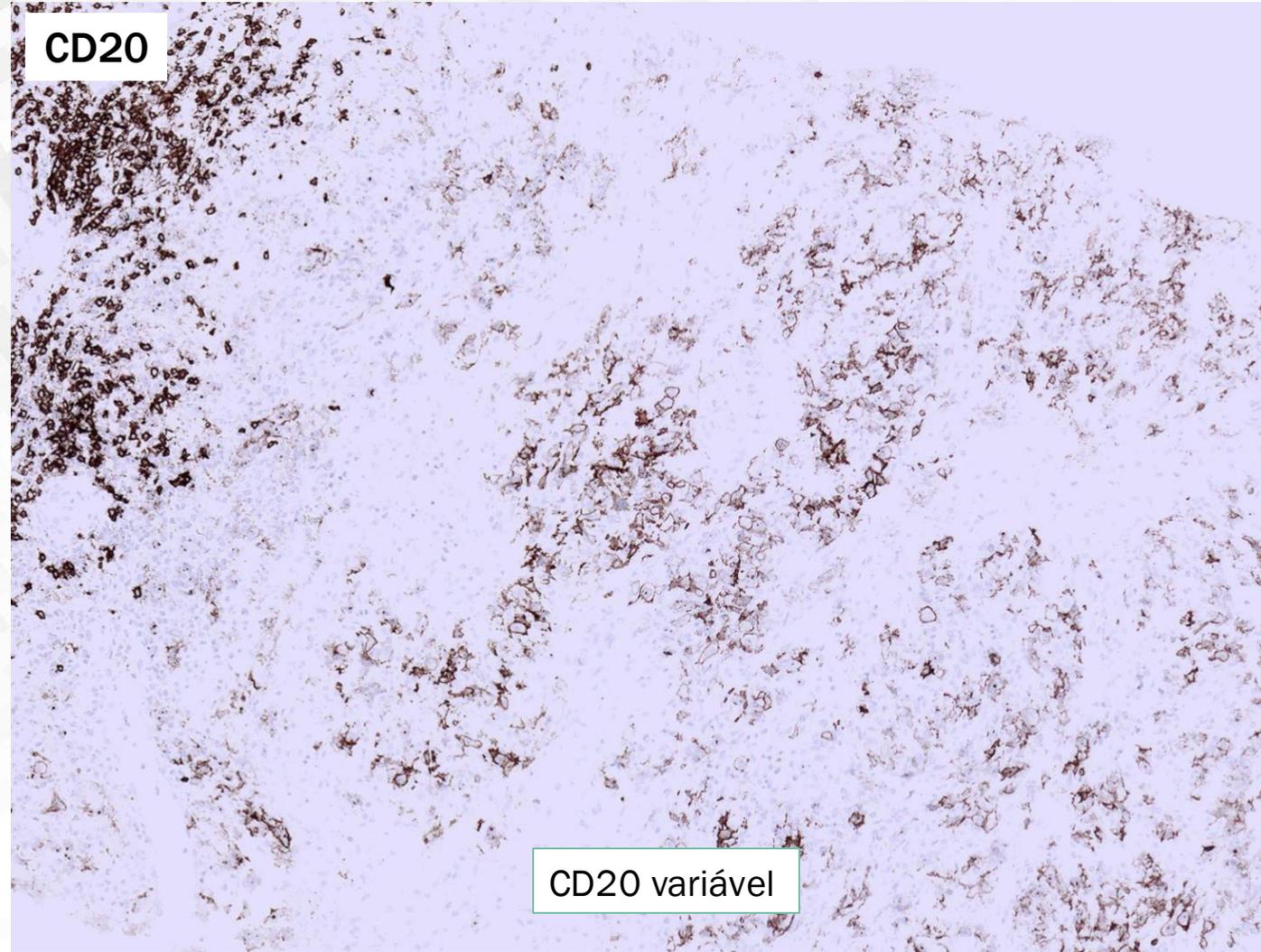
CD15 variável, porém forte em algumas áreas



... e negativo em outras

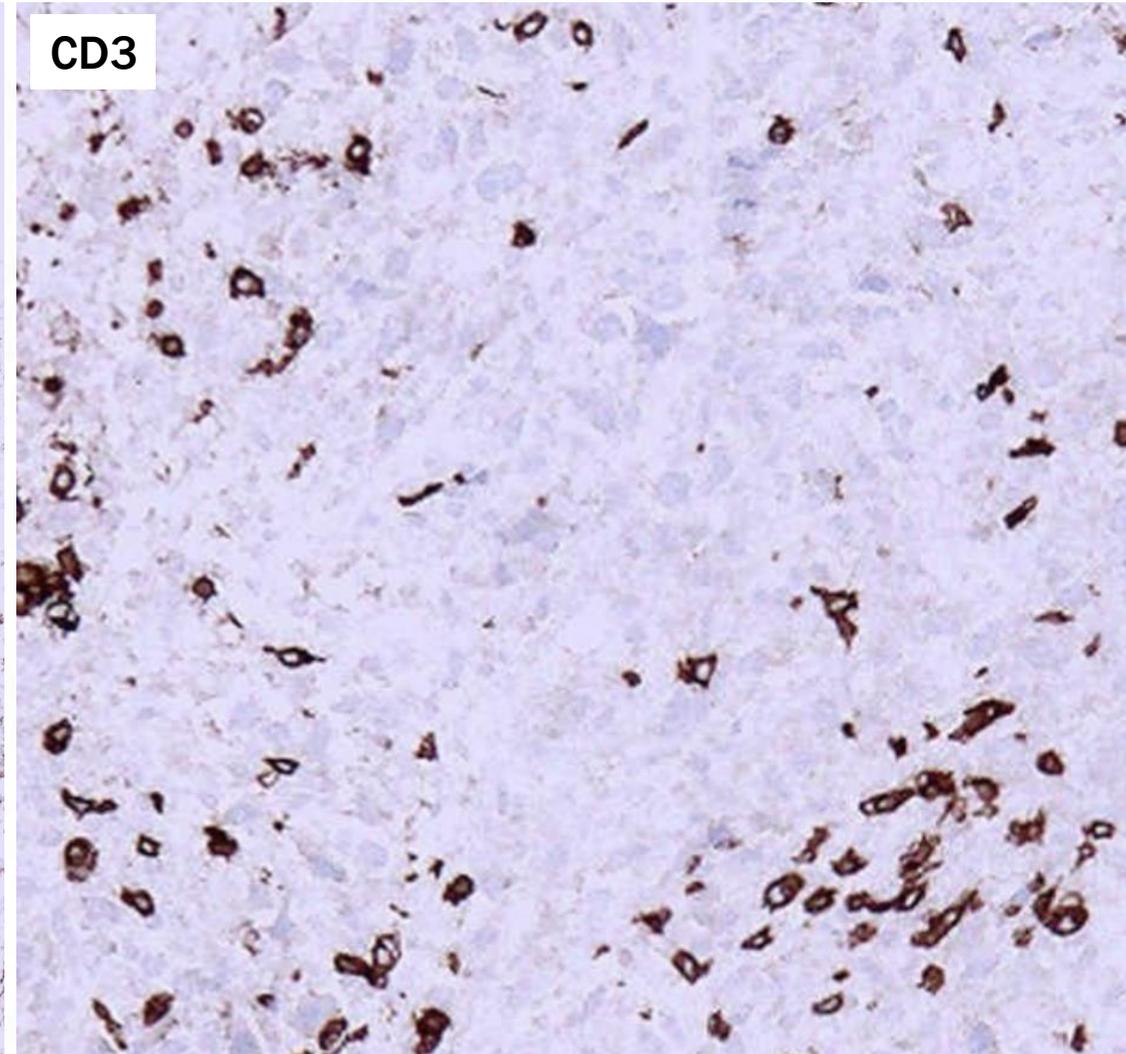
CASO 2 — Linfonodo supraclavicular

CD20



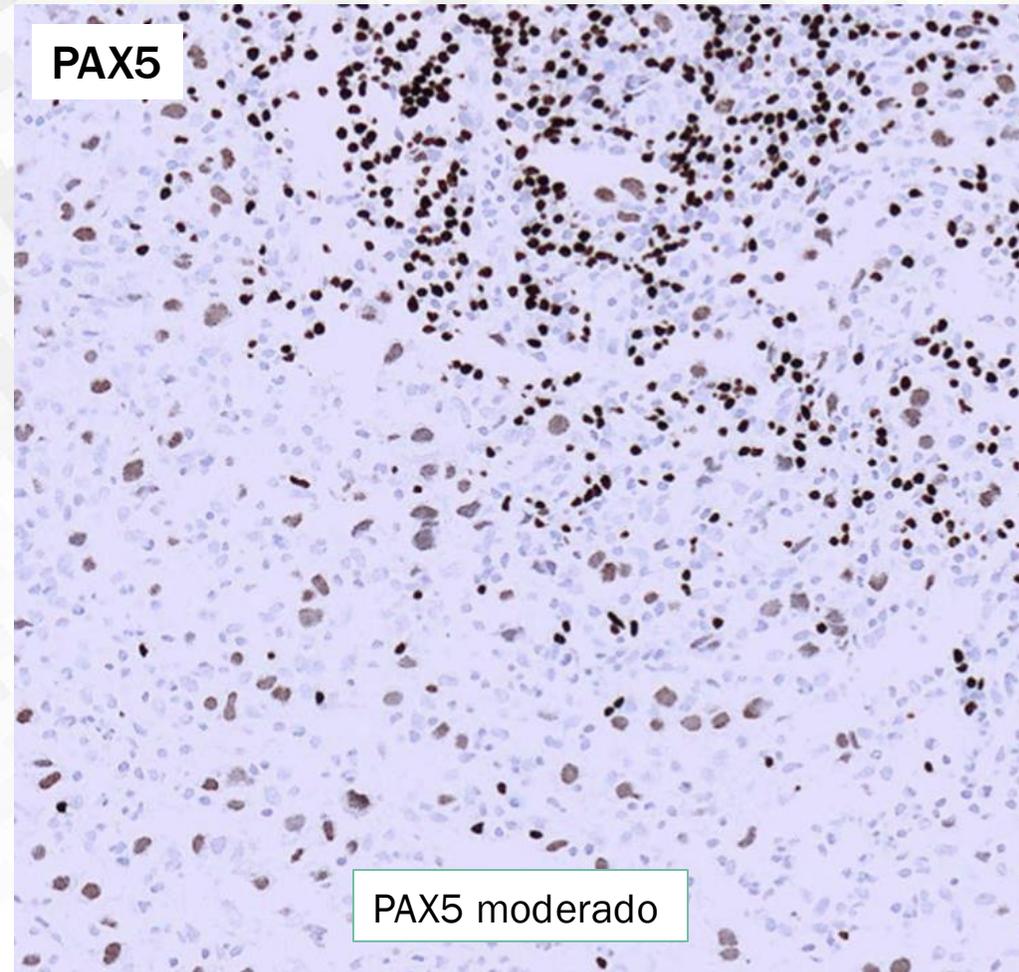
CD20 variável

CD3



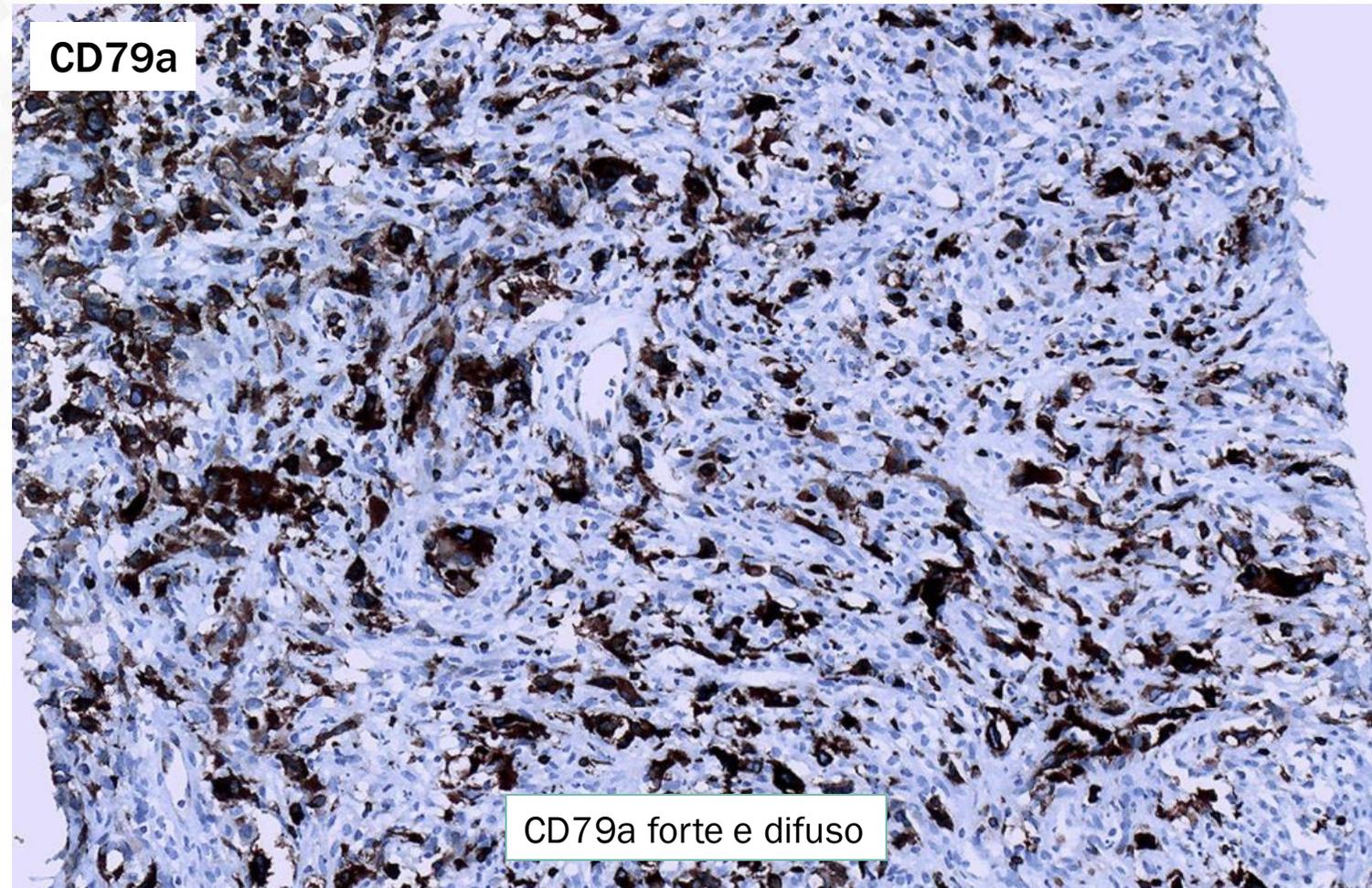
CASO 2 — Linfonodo supraclavicular

PAX5



PAX5 moderado

CD79a



CD79a forte e difuso

Outros marcadores: negativo para CD19, EBER, TIA-1, perforina, granzima B

DIAGNÓSTICO: Linfoma B agressivo, favorecendo Linfoma da zona cinzenta do mediastino.

Critérios diagnósticos:

- **Essenciais (para casos Hodgkin-símile):**
 - Proliferação confluyente de células pleomórficas em microambiente variável e estroma fibroso
 - Expressão forte e uniforme de CD20, PAX5, e de pelo menos 1 marcador B adicional
 - Expressão de CD30, em intensidade variável
- **Desejáveis:**
 - Biópsia de tamanho adequado (evitar *core biopsy*) devido às características histológicas complexas
 - Negatividade para EBV

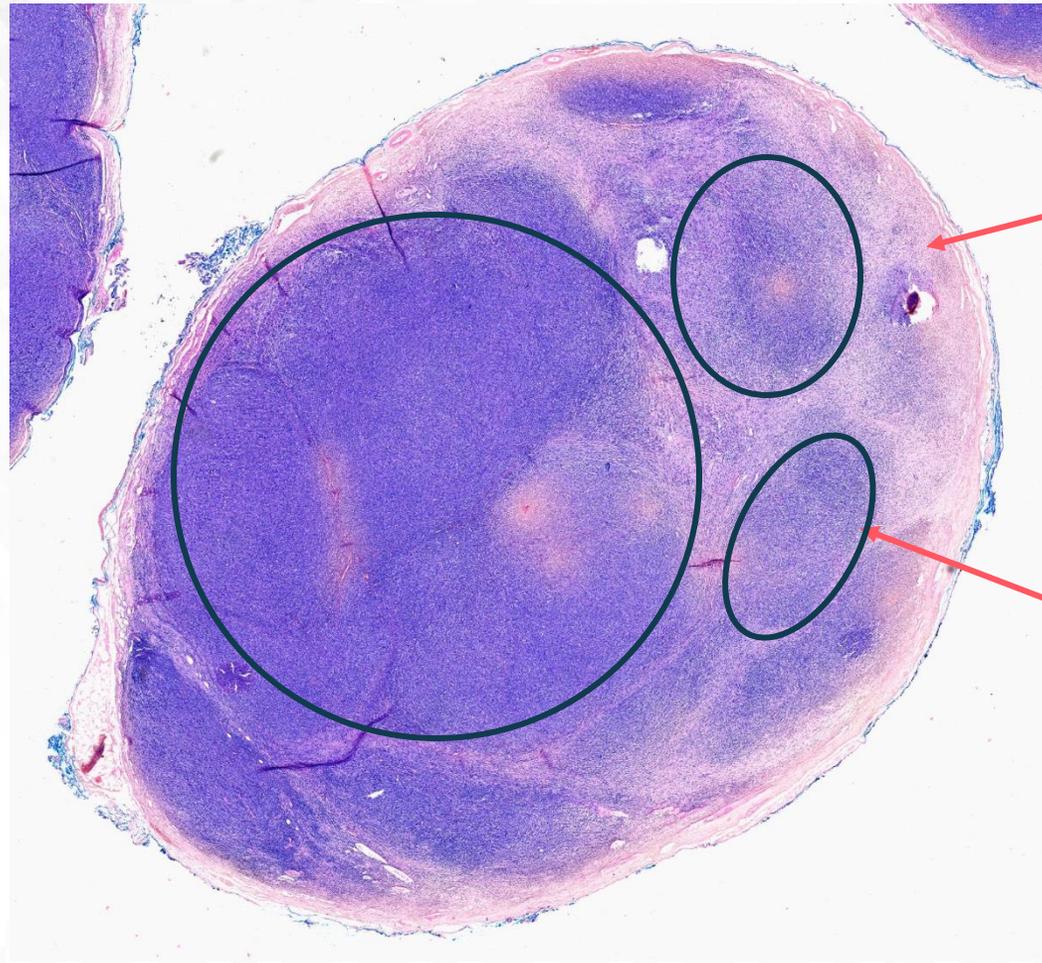
Particularidades do caso:

- Expressão de CD20 e PAX5 variável.
- Expressão de CD15 em parte considerável das células neoplásicas, com áreas intensamente positivas.
- **OBS:** O diagnóstico de linfoma da zona cinzenta ”**do mediastino**” pode ser feito em biópsias cervicais e supraclaviculares na presença de massa mediastinal; na maioria dos casos, não há linfadenomegalia à distância na apresentação clínica.

CASO 3 — Linfonodo cervical

Mulher, 65 anos, com linfadenomegalia cervical e derrame pleural.

Lesão distorcendo totalmente a arquitetura nodal

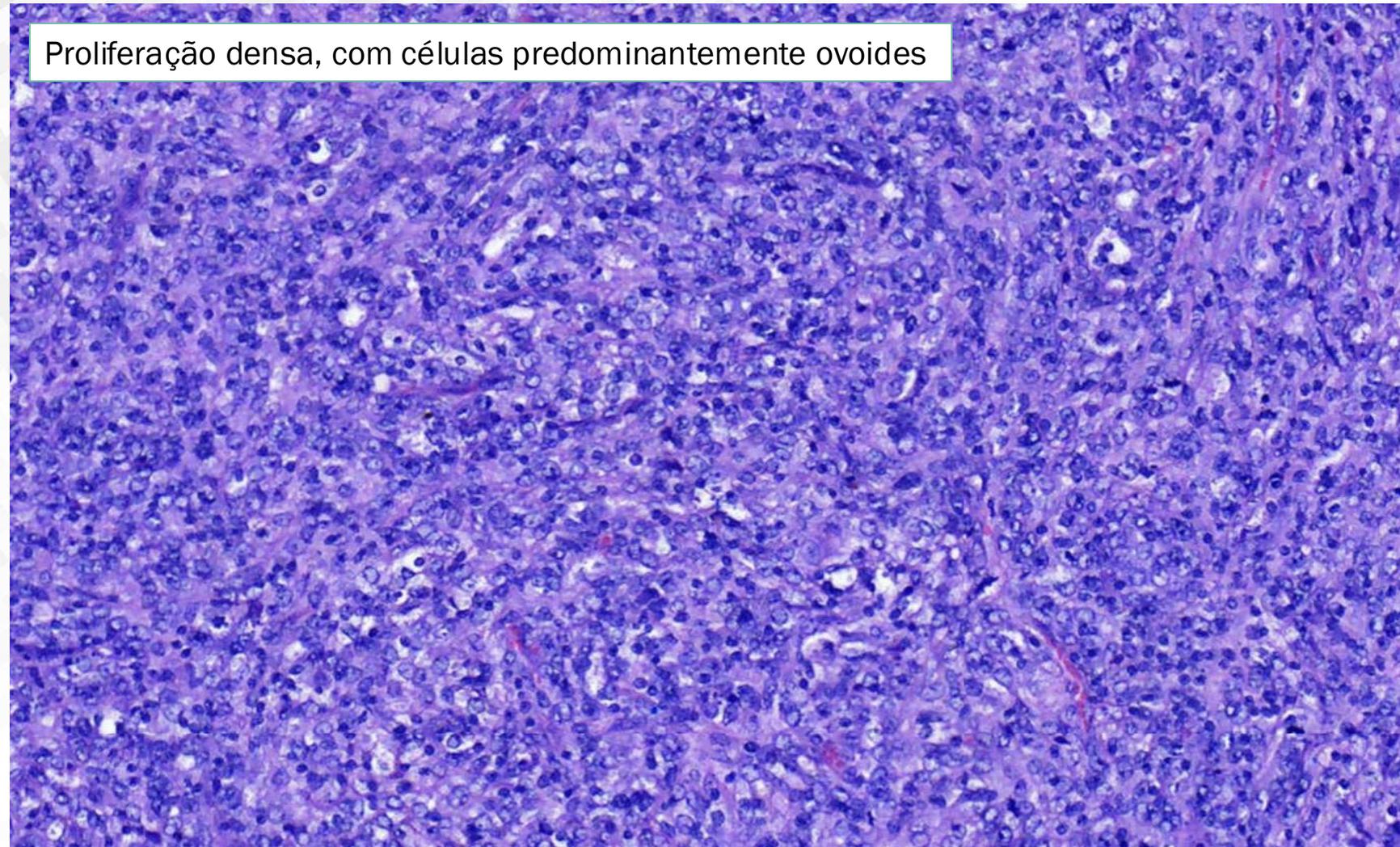


Áreas de fibrose
Formando nódulos

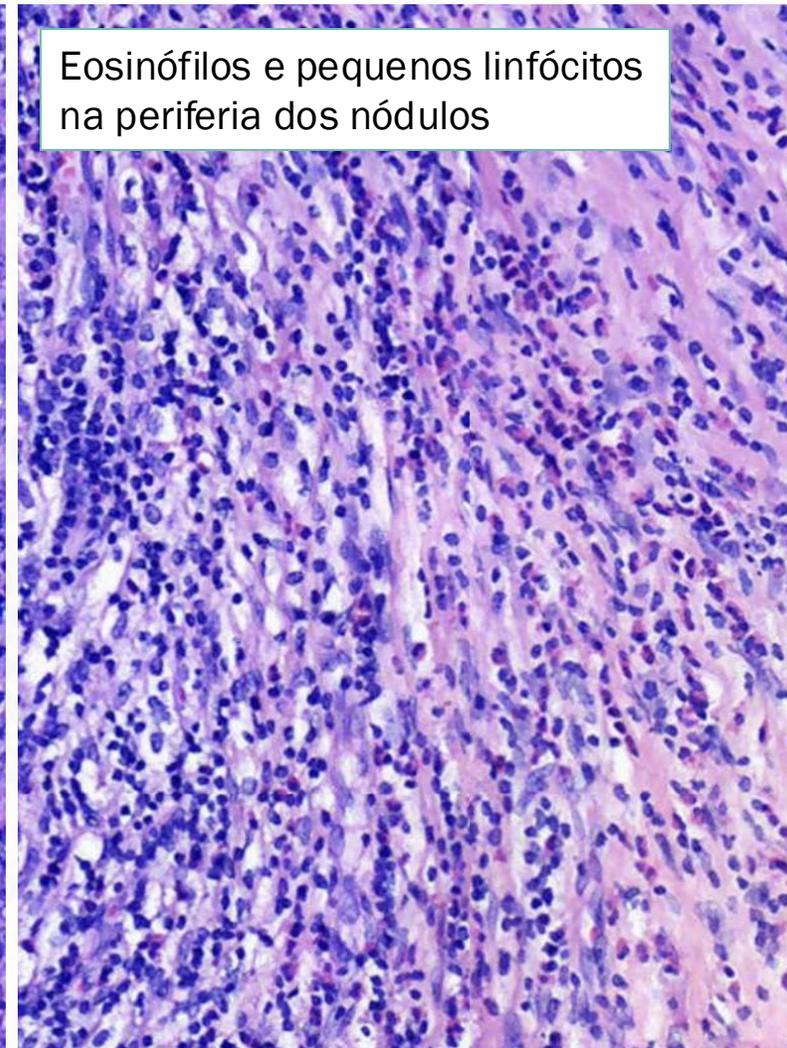
Nódulos atípicos

CASO 3 — Linfonodo cervical

Proliferação densa, com células predominantemente ovoides



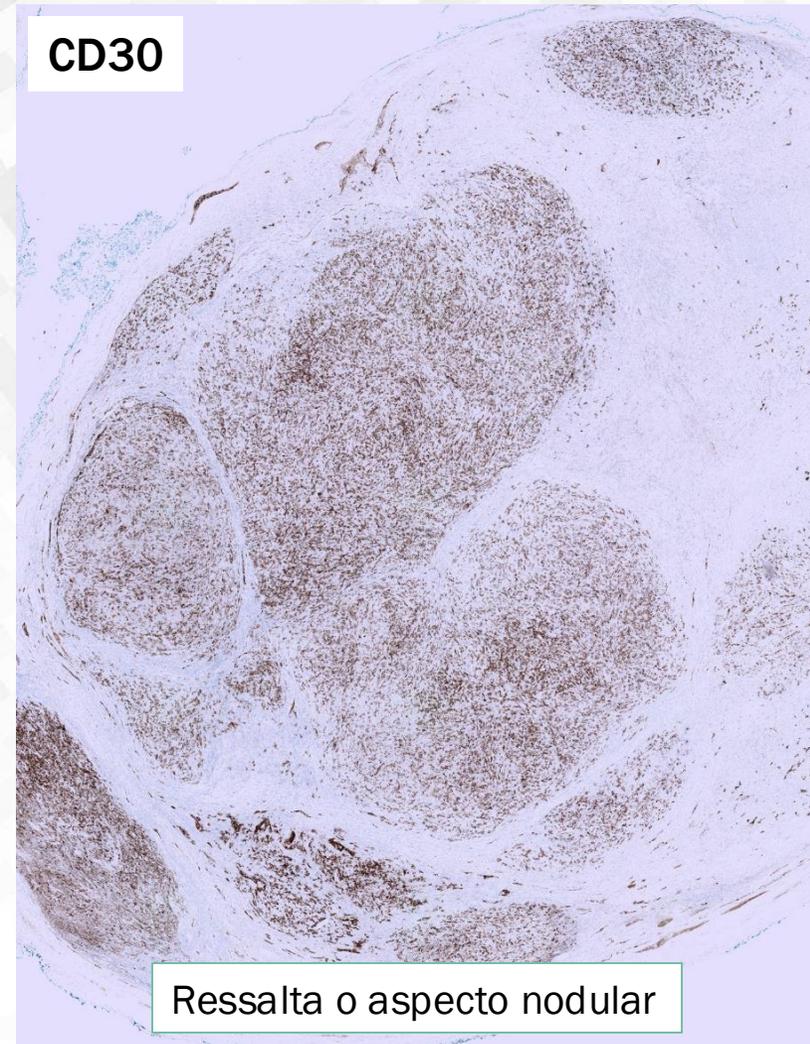
Eosinófilos e pequenos linfócitos na periferia dos nódulos



CASO 3 — Linfonodo cervical

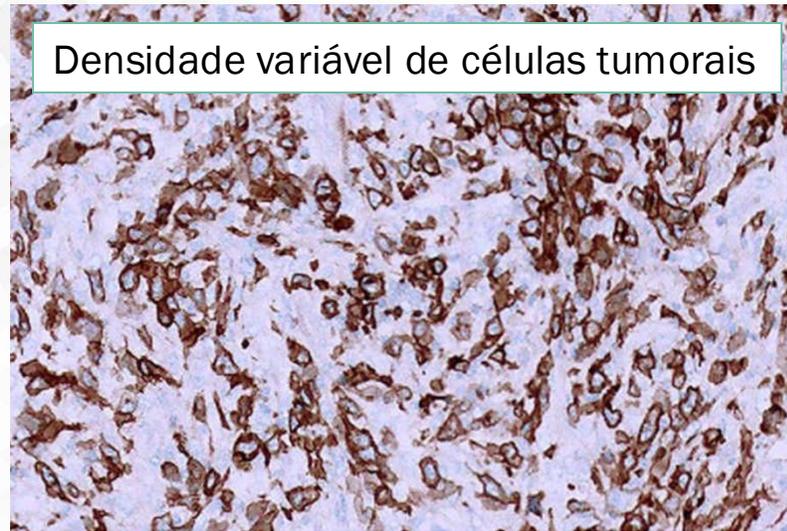


CD30



Ressalta o aspecto nodular

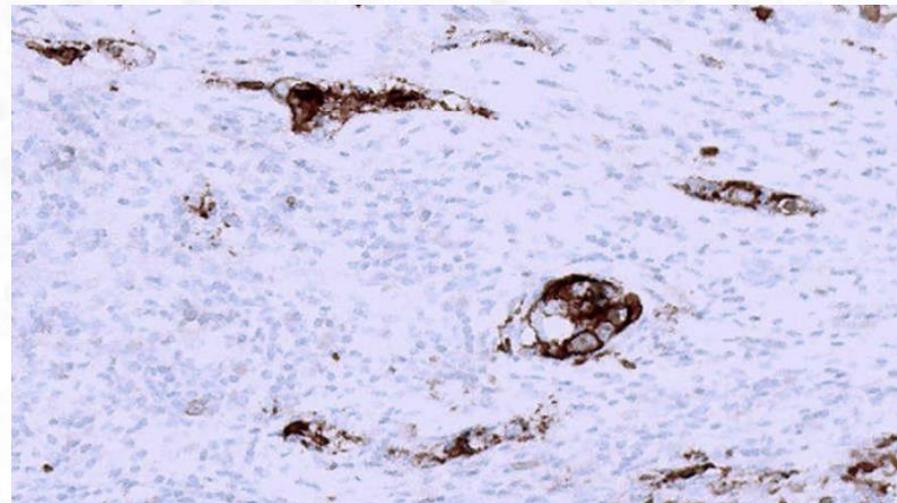
Densidade variável de células tumorais



Áreas de aspecto “coeso”



Envolvimento intrasinusoidal



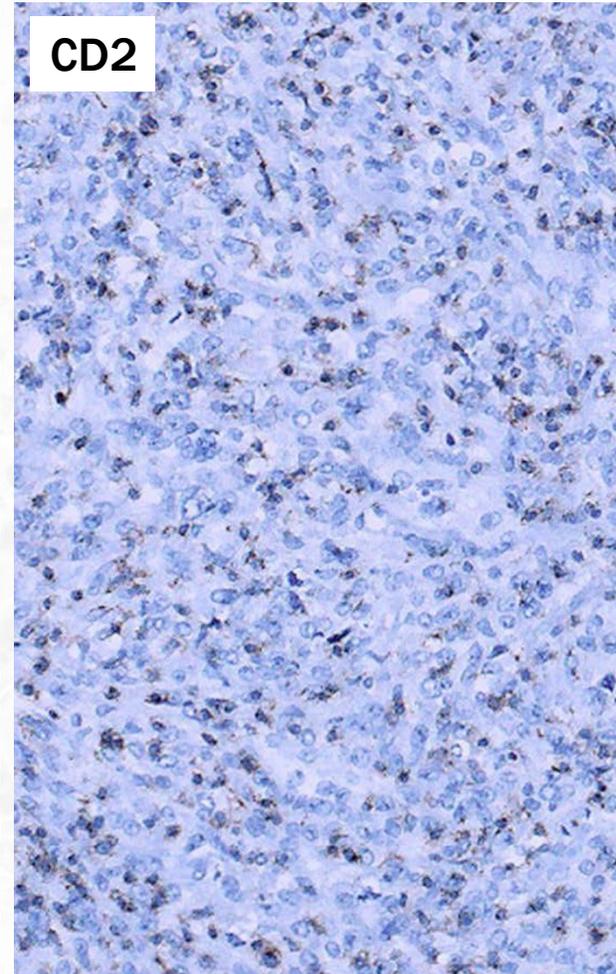
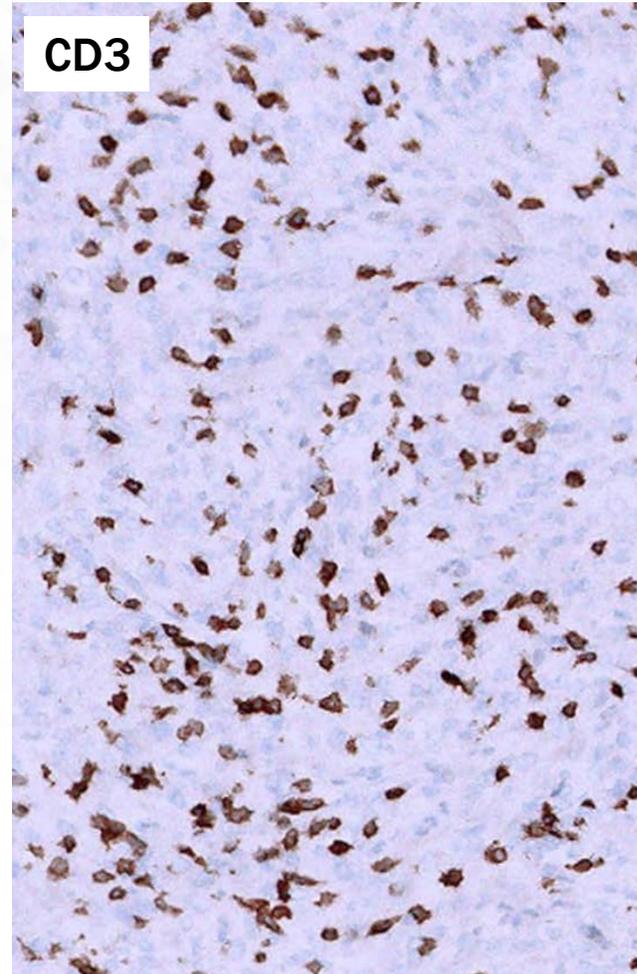
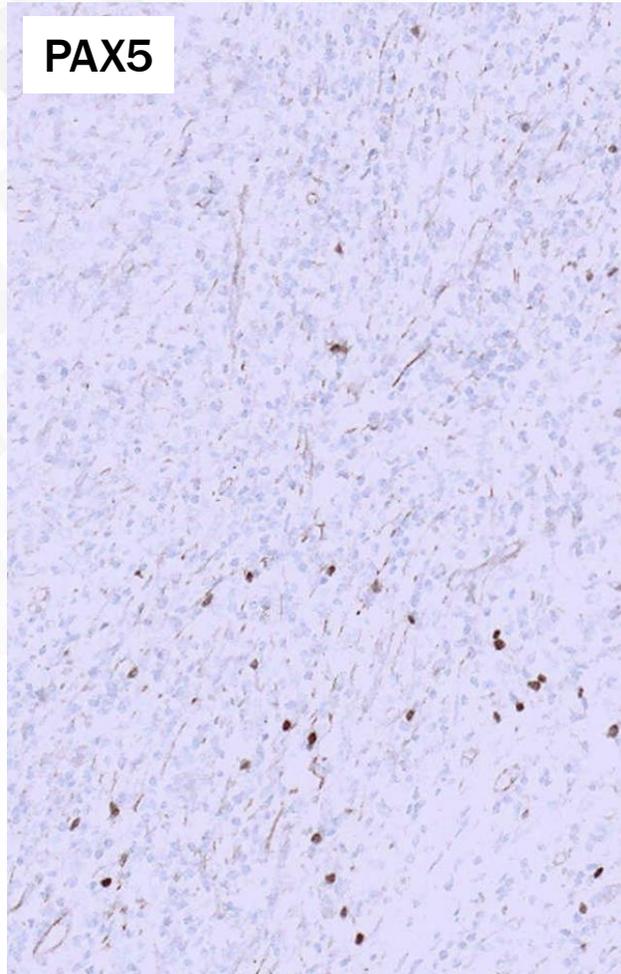
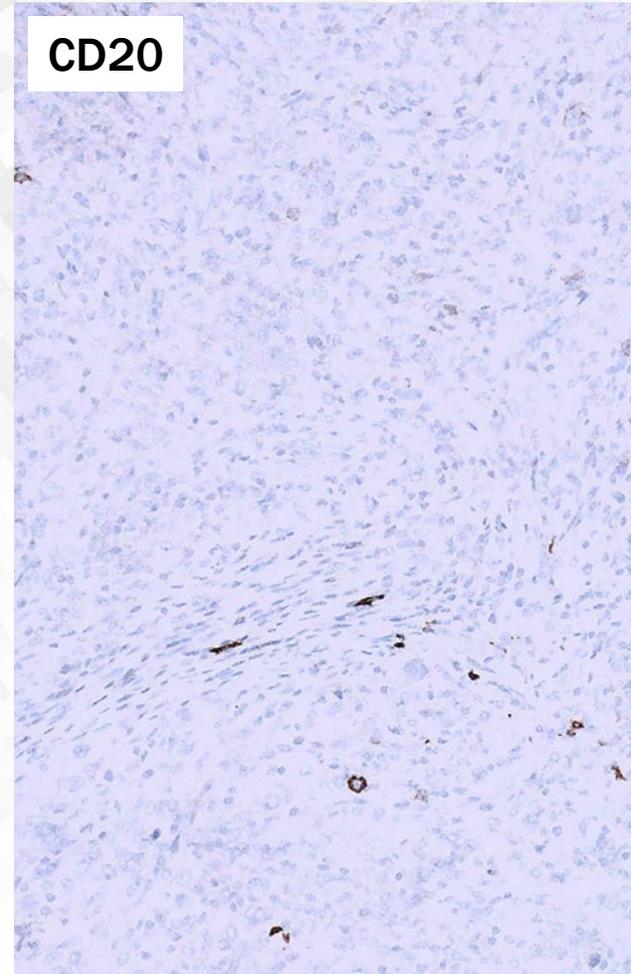
CASO 3 — Linfonodo cervical

CD20

PAX5

CD3

CD2



Outros marcadores: negativo para ALK, CD15, CD79a, CD5, CD4, CD8, EBER, TIA-1, perforina, granzima B

DIAGNÓSTICO: Linfoma CD30-positivo, compatível com Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-negativo.

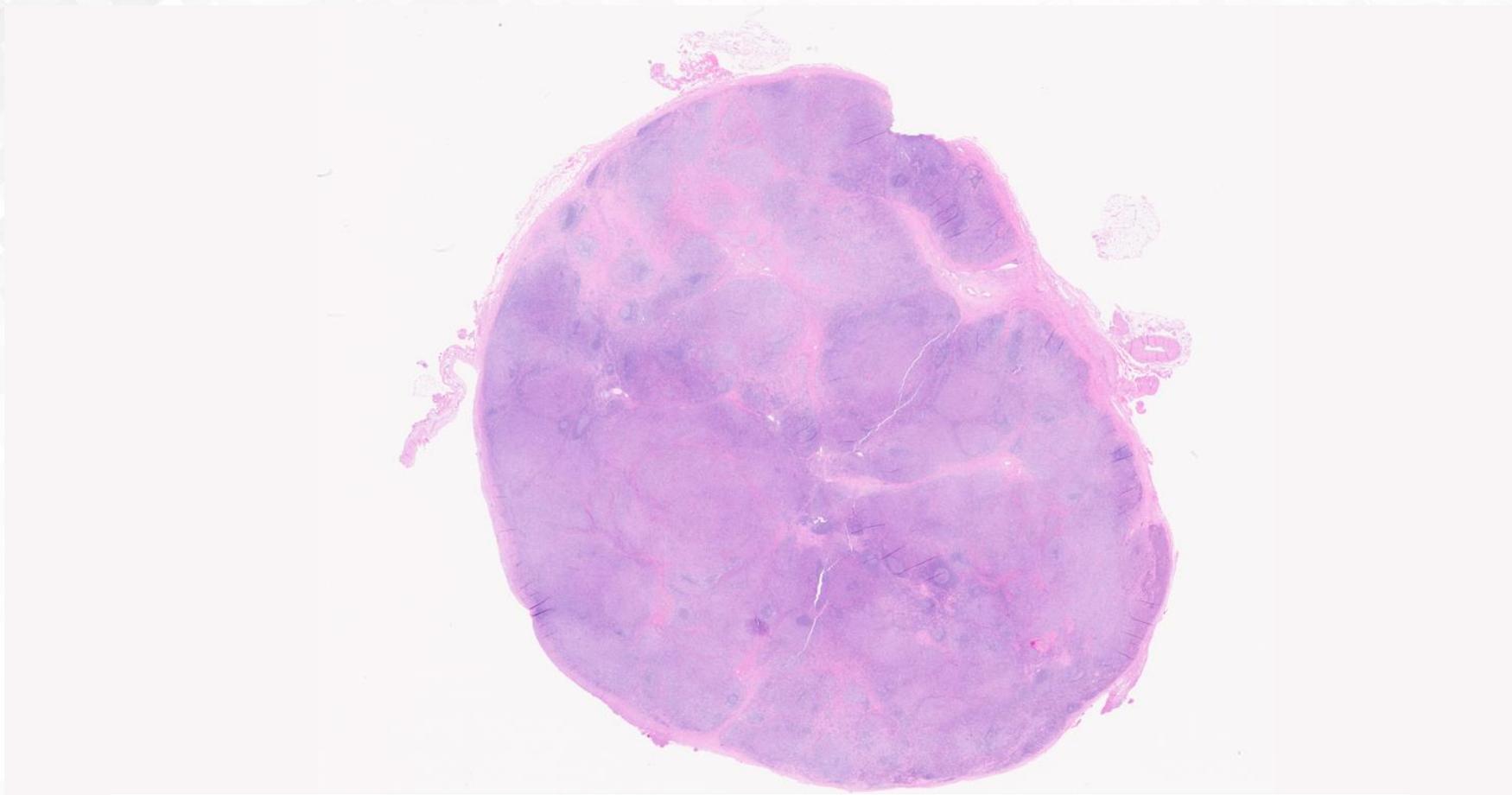
Critérios diagnósticos:

- **Essenciais:**
 - Infiltração parcial ou completa do linfonodo por células grandes e pleomórficas, com núcleos lobulados e nucléolos distintos, incluindo células "*hallmark*"
 - Expressão forte e uniforme de CD30
 - Negatividade para ALK
 - Negatividade para EBV
- **Desejáveis:**
 - Expressão de marcadores T (porém com perda frequente) e de marcadores citotóxicos
 - Clonalidade T

OMS, 2024

CASO EXTRA — Linfonodo inguinal

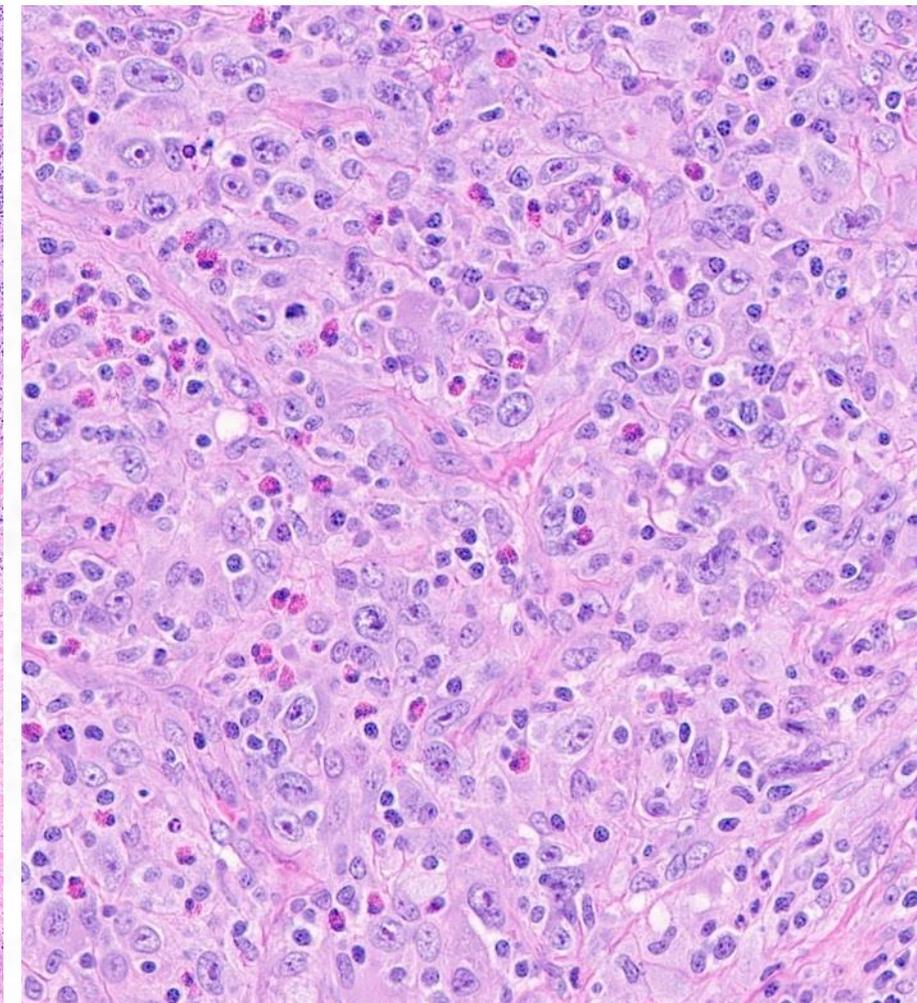
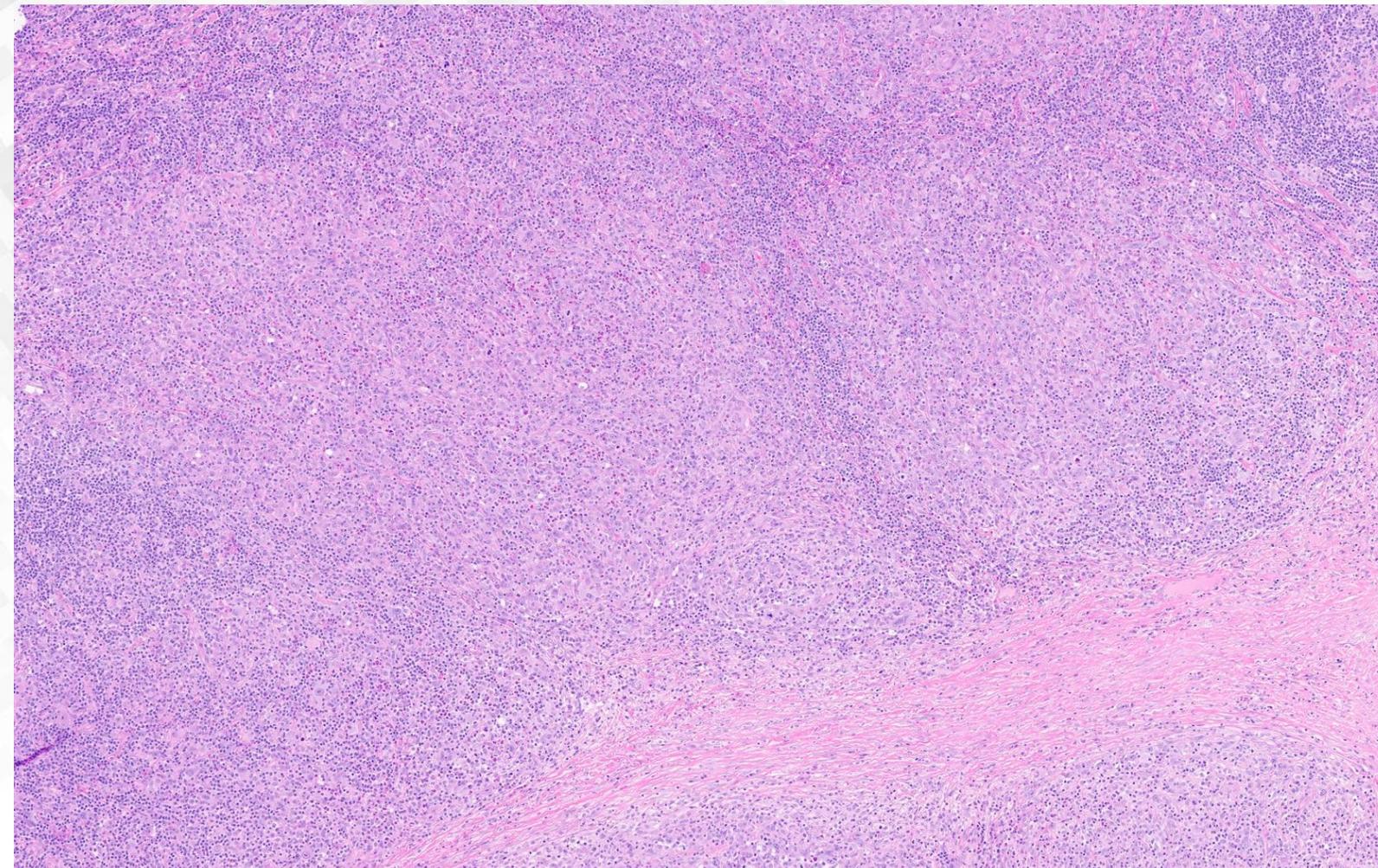
Homem, 66 anos, com histórico de linfoma de Hodgkin clássico tratado com ABVD há 12 anos. Atualmente, apresenta nova linfadenopatia com febre e sudorese noturna.



2.5 mm

Propriedade intelectual do National Institutes of Health (NIH), Estados Unidos – Não divulgar

CASO EXTRA — Linfonodo inguinal

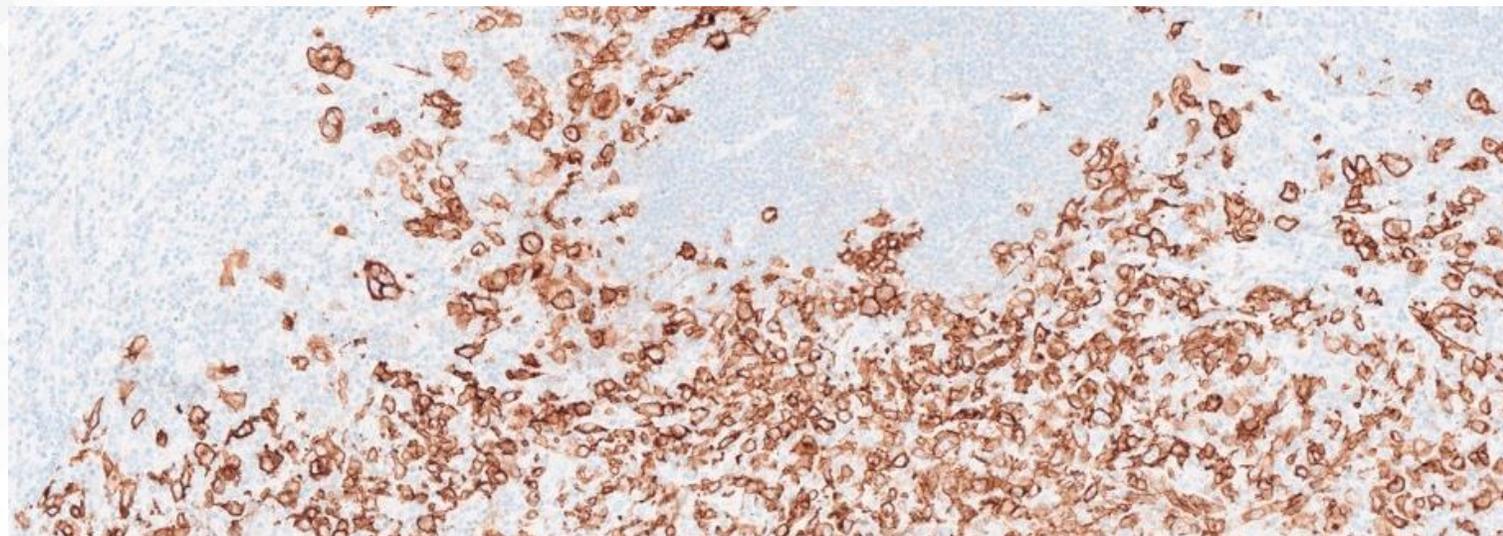
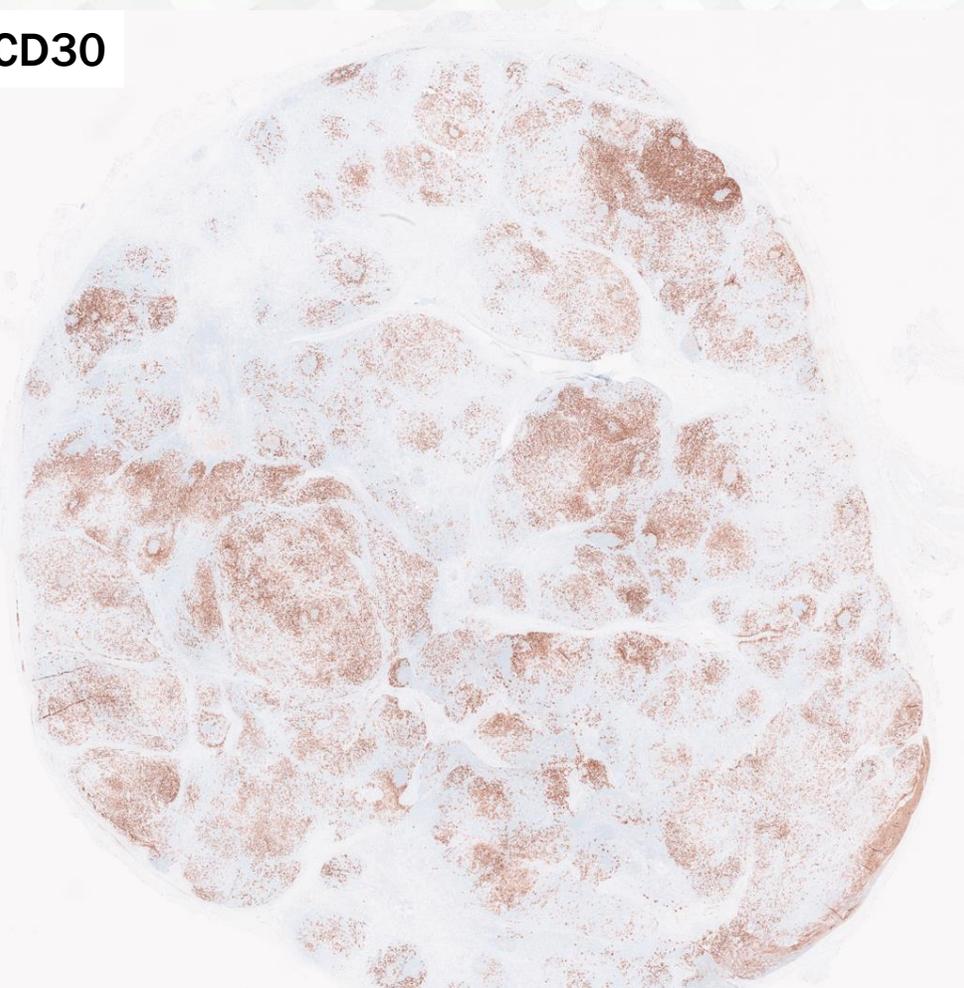


Propriedade intelectual do National Institutes of Health (NIH), Estados Unidos – Não divulgar

CASO EXTRA — Linfonodo inguinal

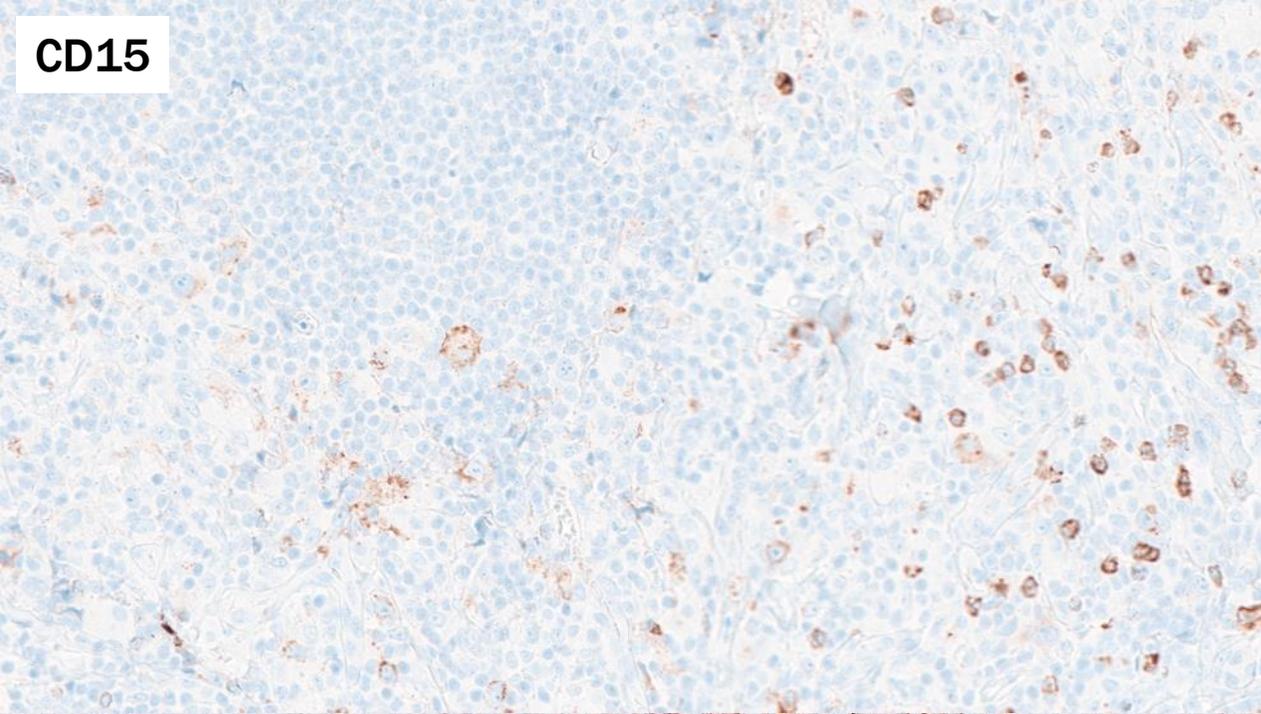


CD30

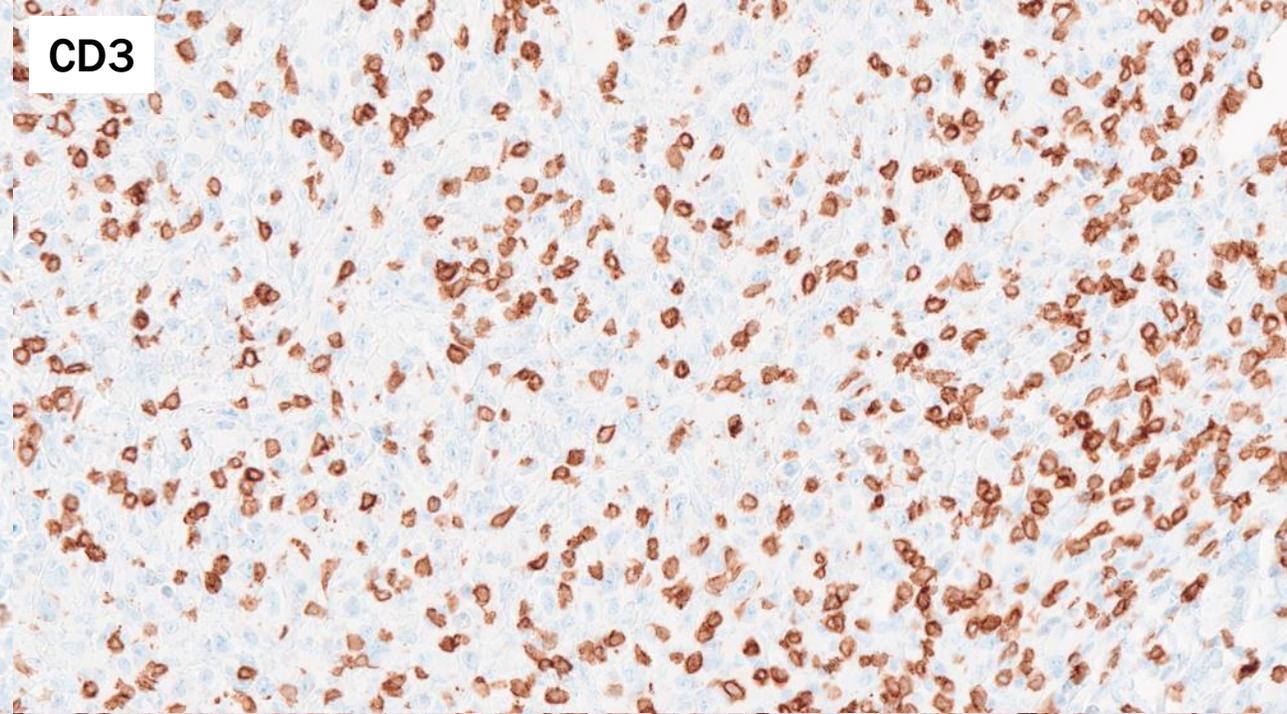


Propriedade intelectual do National Institutes of Health (NIH), Estados Unidos – Não divulgar

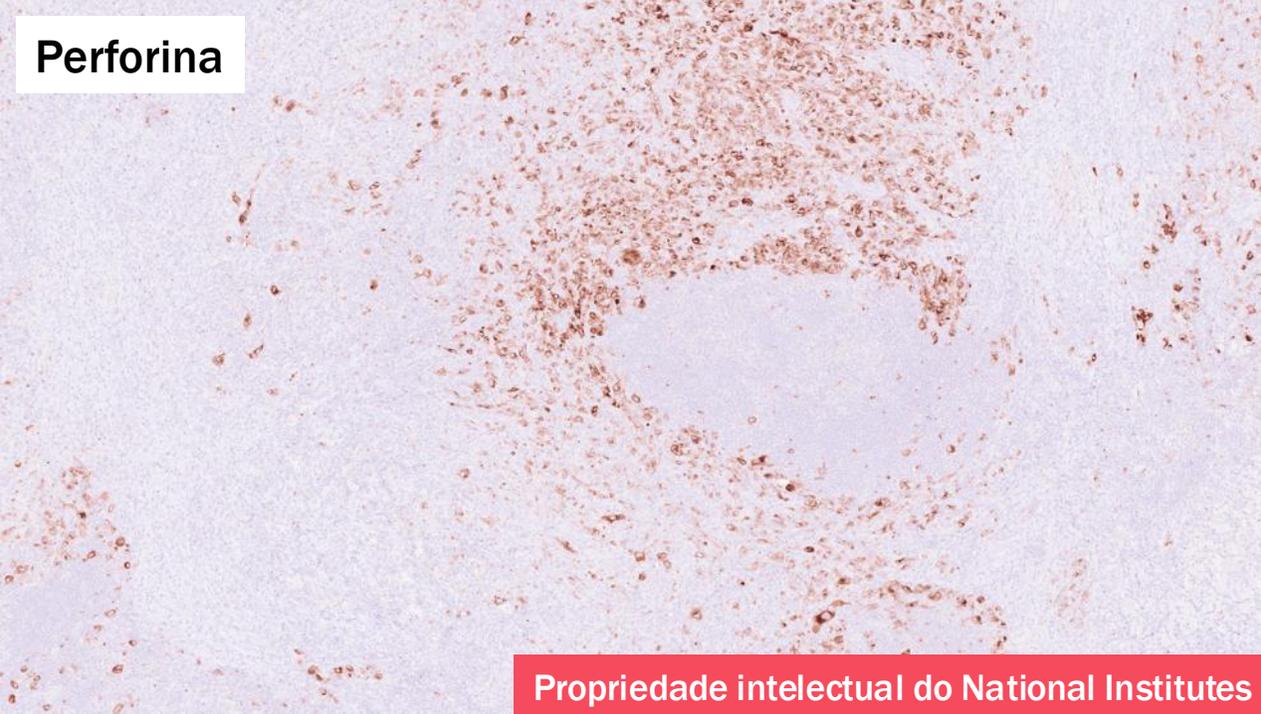
CD15



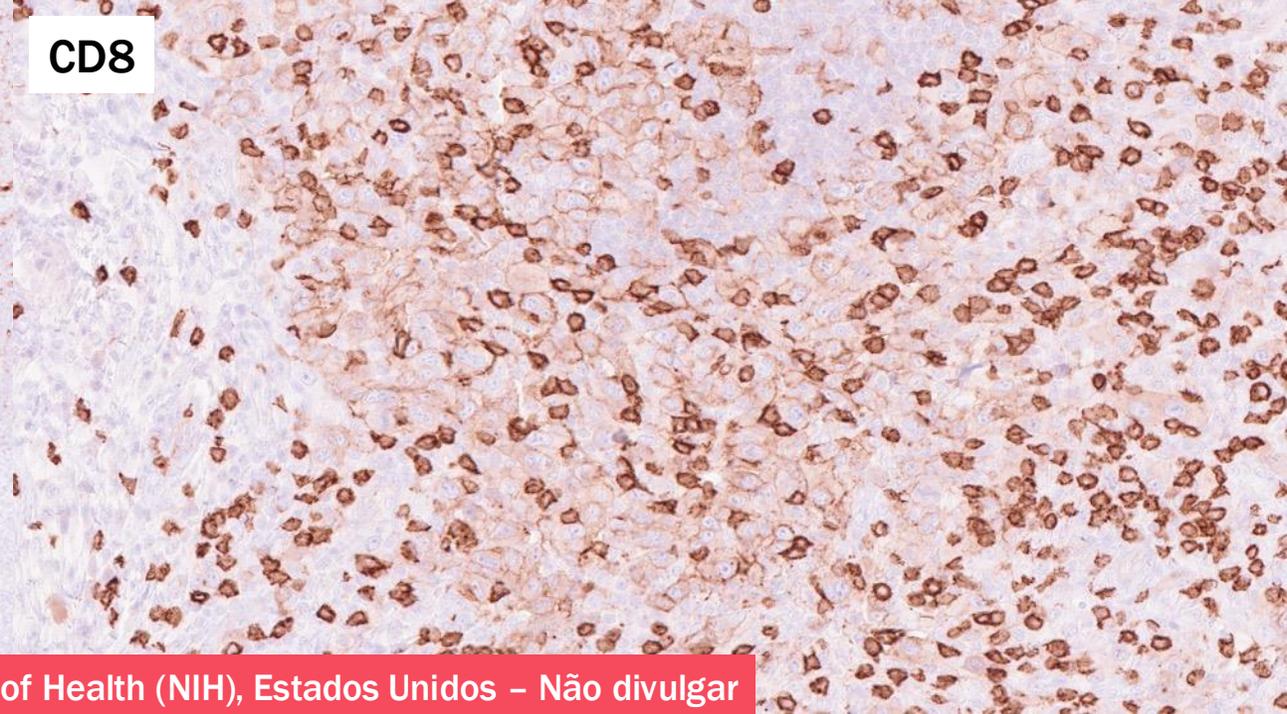
CD3



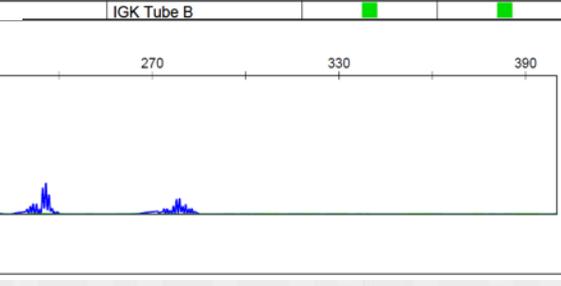
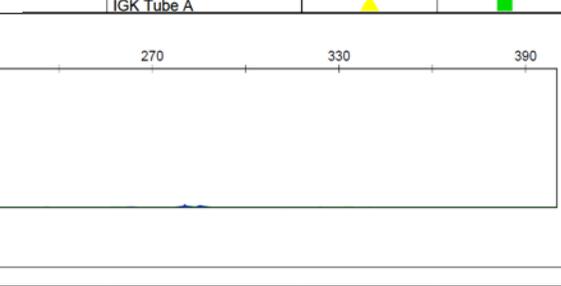
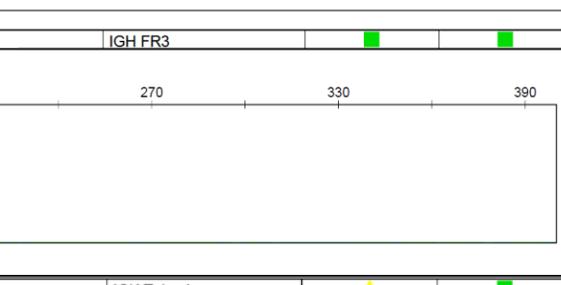
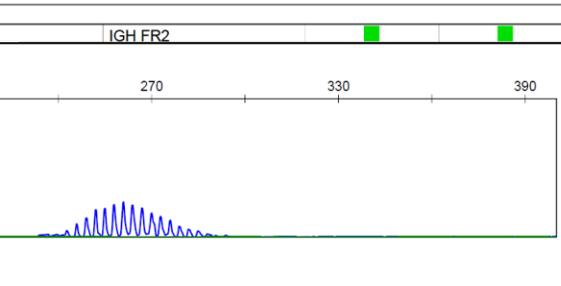
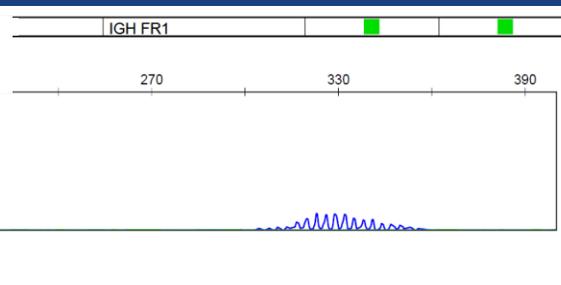
Perforina



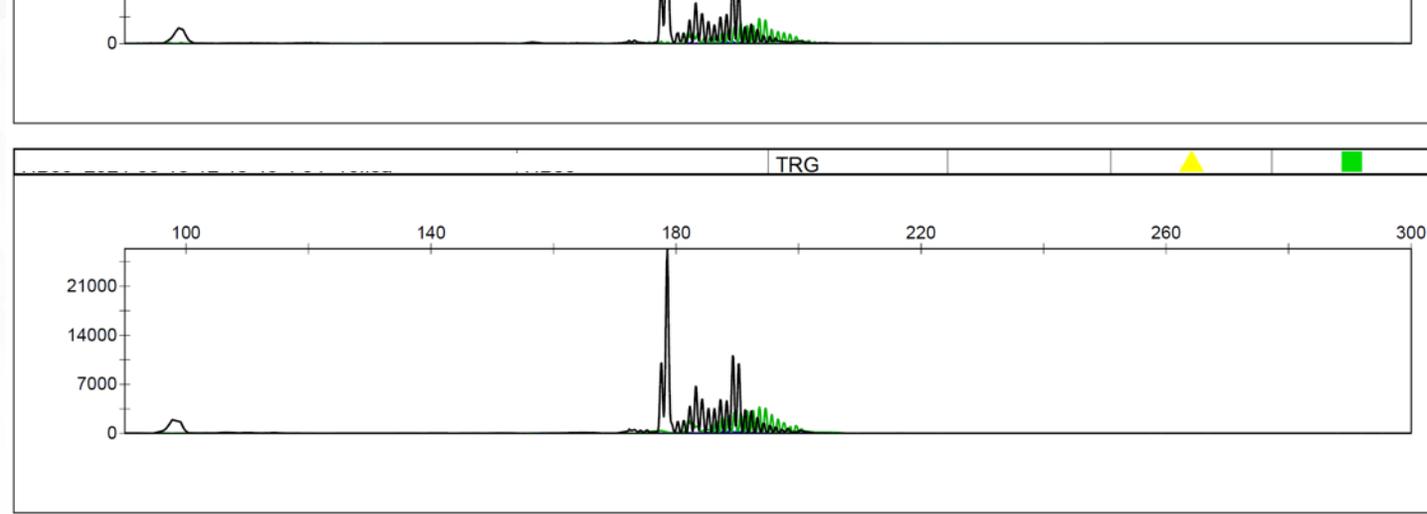
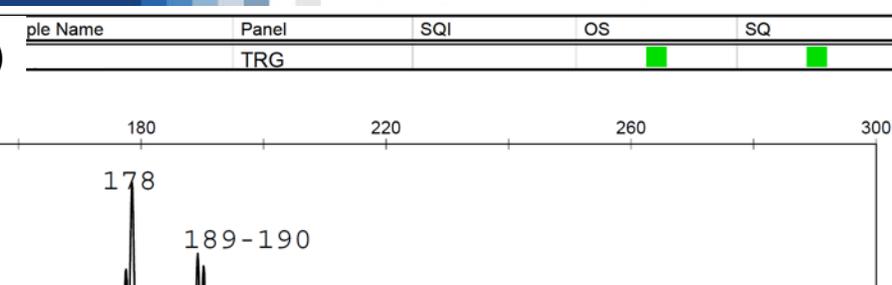
CD8



Clonalidade B (IG PCR)



Clonalidade T (TRG PCR)



NGS (painel TSO500, Illumina)

SMALL NUCLEOTIDE VARIANTS

GENE	GENOMIC LOCATION	TRANSCRIPT	NUCLEOTIDE CHANGE	AMINO ACID CHANGE	VAF* (%)	PATHOGENICITY ASSESSMENT	TIER**
<i>JAK1</i>	chr1:65301158	NM_002227.4	c.3290G>A	p.Gly1097Asp	3.17% (of 757 reads)	Pathogenic	Tier 3
<i>STAT3</i>	chr17:40469237	NM_139276.3	c.2107G>A	p.Ala703Thr	2.05% (of 977 reads)	Likely Pathogenic	Tier 2C

Propriedade intelectual do National Institutes of Health (NIH), Estados Unidos – Não divulgar

REALIZAÇÃO



Sociedade Brasileira de PATOLOGIA

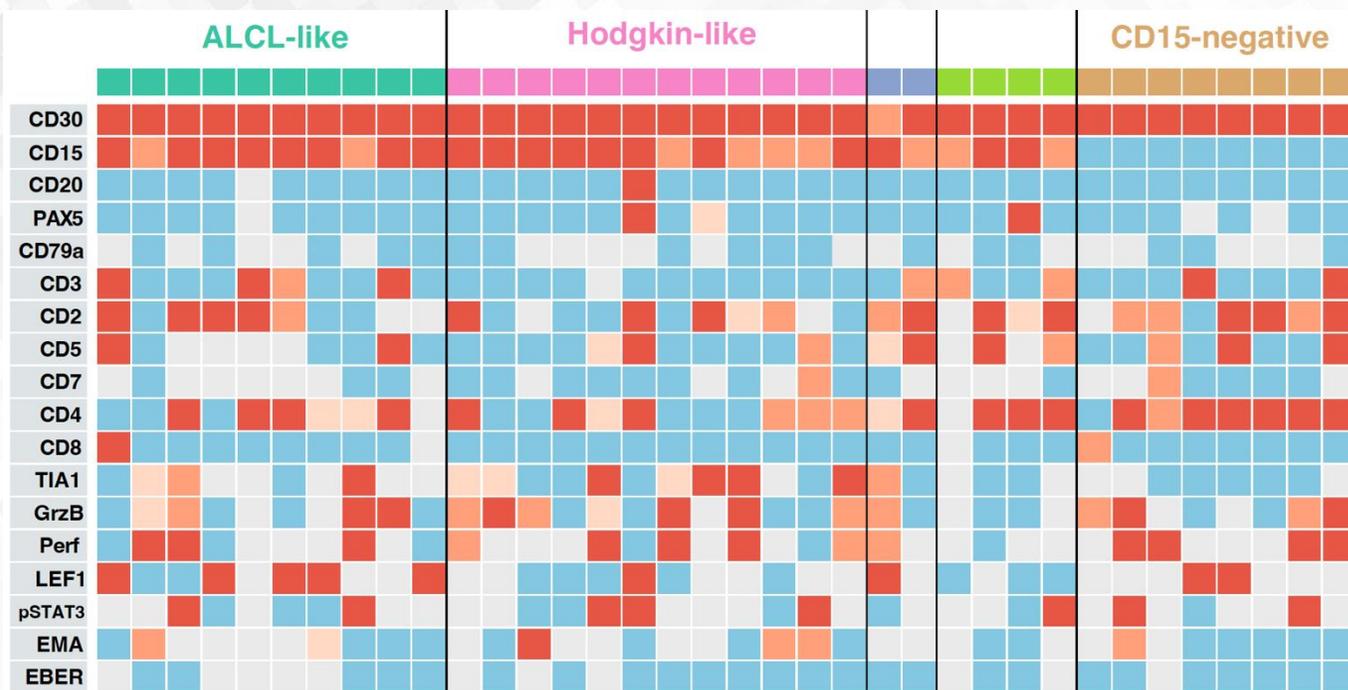
PATROCÍNIO



NOVARTIS

CASO EXTRA — Linfonodo cervical

DIAGNÓSTICO: Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-negativo.



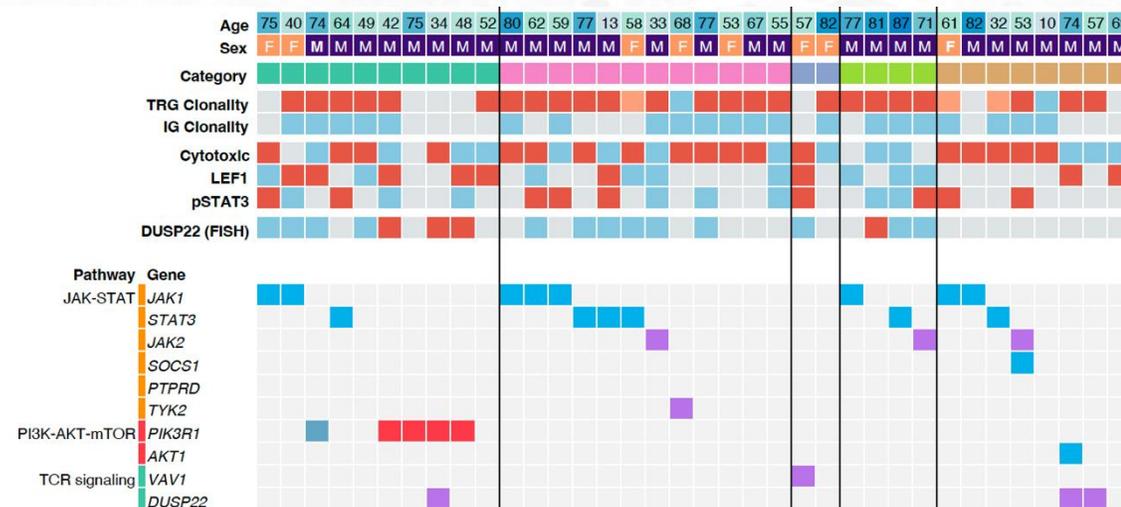
LEGEND

Immunohistochemistry

- Positive
- Positive (partial)
- Positive (subset)
- Negative

Group

- ALCL-like
- PTCL-NOS-like
- Hodgkin-like
- pc-CD30-LPD
- CD15-negative



Legend

Sex

- Male
- Female

Ancillary tests

- Positive
- Negative

Clonality

- Monoclonal
- Suspicious
- Polyclonal

Group

- ALCL-like
- Hodgkin-like
- PTCL-NOS-like
- pc-CD30-LPD
- CD15-negative

Variant category

- Missense
- Nonsense/frameshift
- Fusion
- Copy-number gain
- Copy-number loss
- Splicing

Dados não publicados (manuscrito em revisão) – Não divulgar

O linfoma de Hodgkin clássico (LHC) apresenta **grande diversidade morfológica**, e pode haver bastante variação em relação às características presentes em casos específicos

O diagnóstico diferencial do LHC é amplo e possui implicações terapêuticas, porém **as características histológicas e do painel imuno-histoquímico inicial irão direcionar investigações** subsequentes

Particularmente, a **associação com o EBV** e a **apresentação clínica** são **fundamentais em sugerir diagnósticos alternativos específicos**, como o Linfoma difuso de grandes células EBV-positivo (SOE) e Linfoma da zona cinzenta do mediastino

Testes moleculares podem ser necessários para o diagnóstico diferencial com linfomas T, incluindo Anaplásico de grandes células

PERGUNTAS?

Tousseyn TA, King RL, Fend F, Feldman AL, Brousset P, Jaffe ES. Evolution in the definition and diagnosis of the Hodgkin lymphomas and related entities. *Virchows Arch*. 2023;482(1):207-226. doi:10.1007/s00428-022-03427-z

Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. 2023;482(1):227-244. doi:10.1007/s00428-022-03414-4

Bosch-Schips J, Granai M, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Grey Zones of Classic Hodgkin Lymphoma. *Cancers* (Basel). 2022;14(3):742. Published 2022 Jan 31. doi:10.3390/cancers14030742

Wang W, Zhang Q, Medeiros LJ. Syncytial variant of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: an under-emphasized variant. *Hum Pathol*. 2021;117:115-125. doi:10.1016/j.humpath.2021.05.008

Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019;184(1):45-59. doi:10.1111/bjh.15614

Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv*. 2017;1(26):2600-2609. Published 2017 Dec 11. doi:10.1182/bloodadvances.2017009472

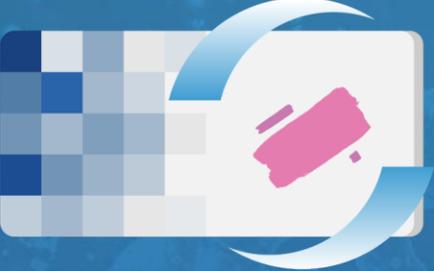


A.C. Camargo
Cancer Center

Aos colegas, amigos e mentores:

Augusto Silva
Cristiane Rúbia Ferreira
Cristiano Claudino Oliveira
Elaine S Jaffe
Falko Fend
Felipe D'Almeida Costa
Hao Wei-Wang

Leticia Quintanilla-Fend
Louise De Brot
Luan Barbosa Furtado
Rafael de Deus Moura
Stefania Pittaluga
Mark Raffeld



SBP DIGITAL

REALIZAÇÃO



Sociedade
Brasileira de
PATOLOGIA

PATROCÍNIO



NOVARTIS