

# Double Hit Lymphoma – a propósito de dois casos

Autores: Rita Theias Manso, Sofia Loureiro dos Santos  
Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Fernando Fonseca – Amadora

## INTRODUÇÃO

O Double Hit Lymphoma (DHL) é um linfoma raro, com perto de 200 casos descritos na literatura e contabilizando cerca de 3 a 5% de todos os linfomas de alto grau. Incluído no grupo dos Linfomas B inclassificáveis, com características intermédias entre o linfoma B difuso de grandes células (DLBCL) e o linfoma de Burkitt (BL) (OMS 2008), o DHL partilha aspectos morfológicos e genéticos destas duas entidades, definindo-se pela presença da translocação dupla *MYC* e *BCL2*. Os autores apresentam dois casos.

### Caso 1

Homem de 66 anos, imunocompetente, com volumoso conglomerado adenopático cervical, de crescimento rápido, cuja biopsia revelou uma proliferação de células grandes, pleomórficas, com núcleo vesicular e um a dois nucleólos, por vezes proeminentes e citoplasma pouco abundante. O índice mitótico era superior a 50 mitoses por 10 campos de grande ampliação, documentando-se numerosos corpos apoptóticos e extensa necrose; as células neoplásicas expressavam de forma intensa e difusa CD20, CD10, Bcl-2, Bcl-6 e Ki67 (100%) (Fig. 1 a 5). O estudo por FISH demonstrou a presença da translocação dupla *MYC* e *BCL2*.

Não havia envolvimento da medula óssea (MO), do Sistema Nervoso Central (SNC) ou do sangue periférico (SP); valor sérico da desidrogenase láctica (LDH) desconhecido.

Durante o internamento, houve um marcado crescimento da neoplasia, com surgimento de efeito de massa, traduzida por disfonia, dor e edema com extensão ao membro superior esquerdo. O doente iniciou tratamento com corticóides, com resposta favorável inicial, tendo falecido cerca de 3 meses depois do diagnóstico.

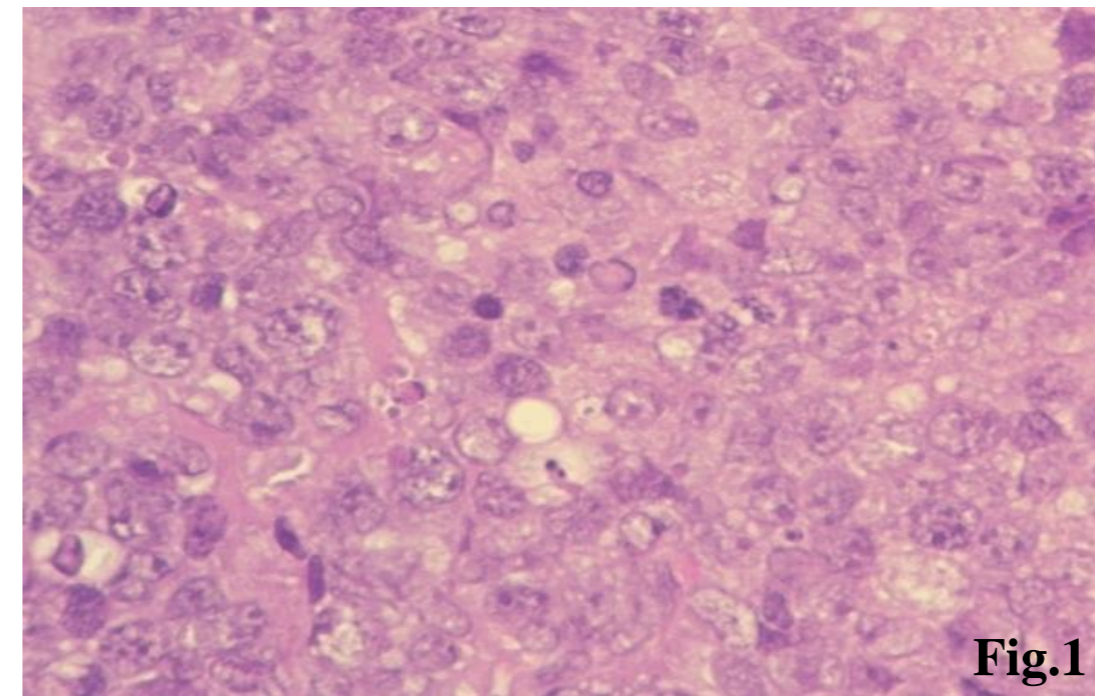


Fig.1

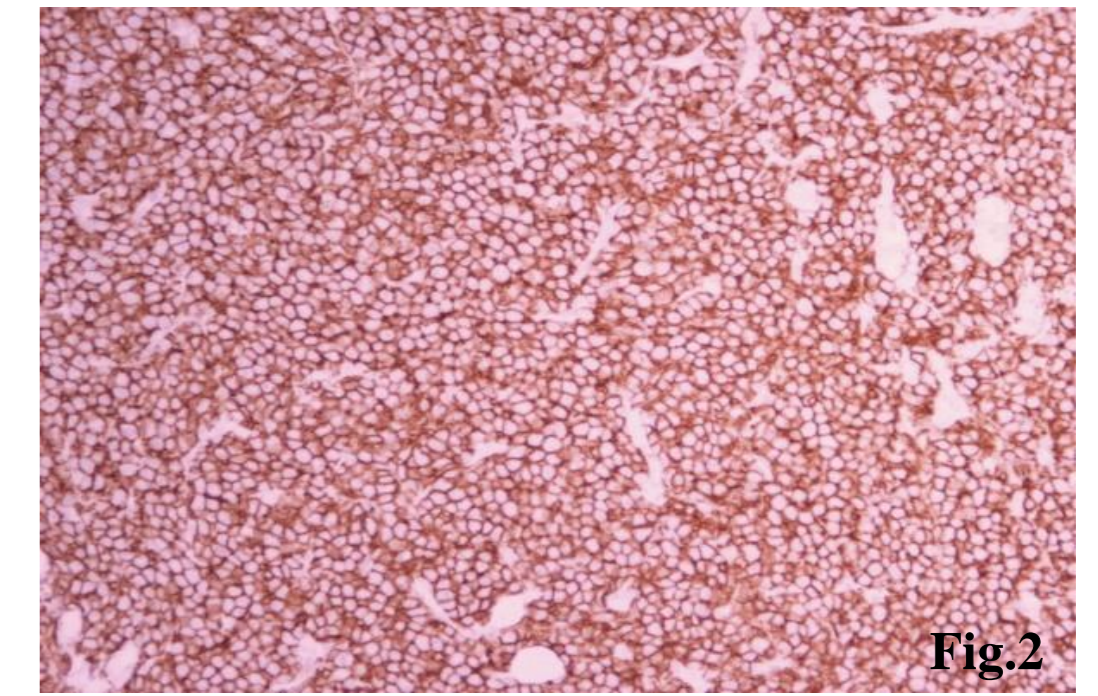


Fig.2

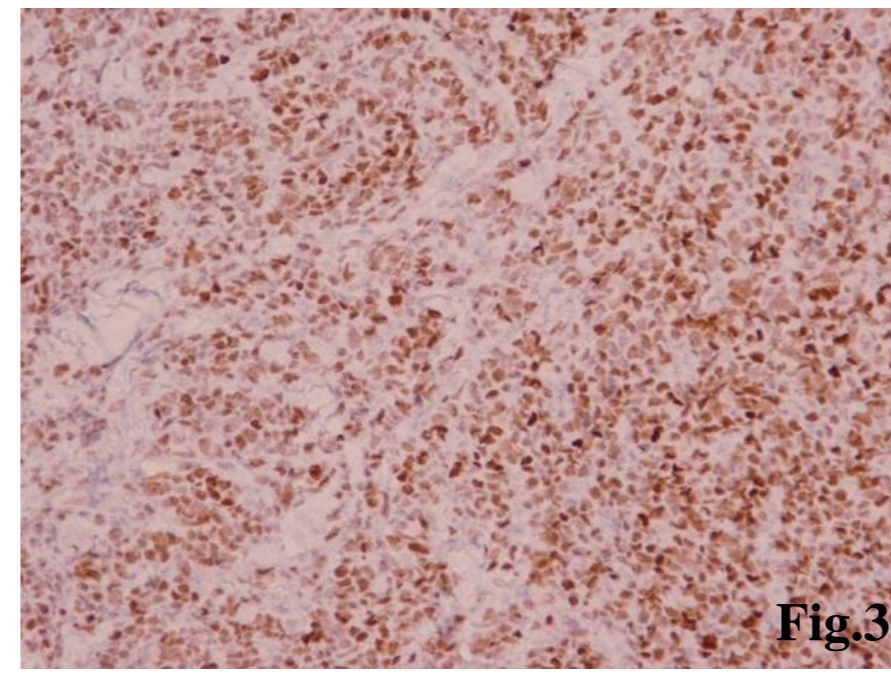


Fig.3

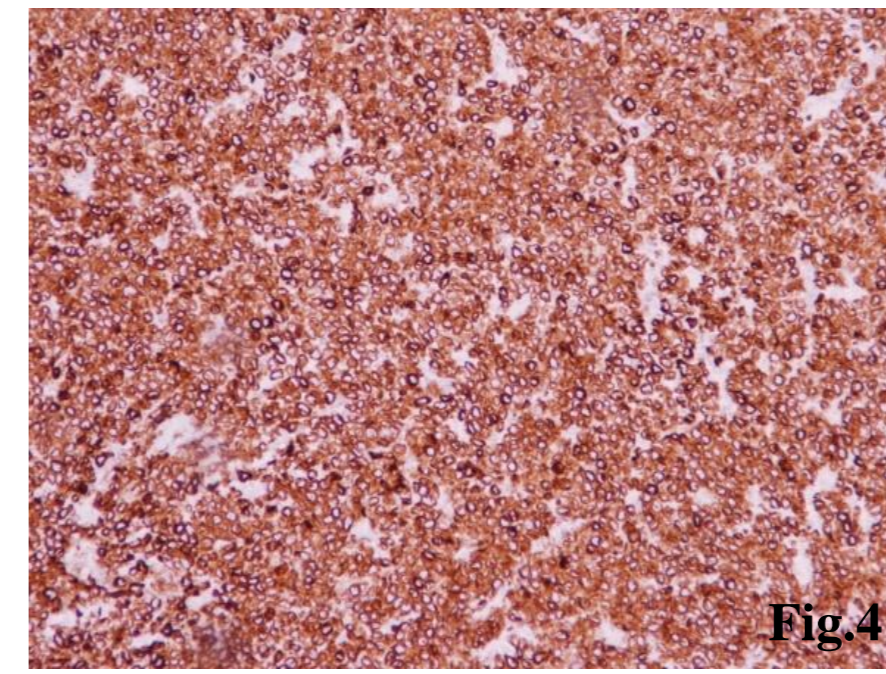


Fig.4

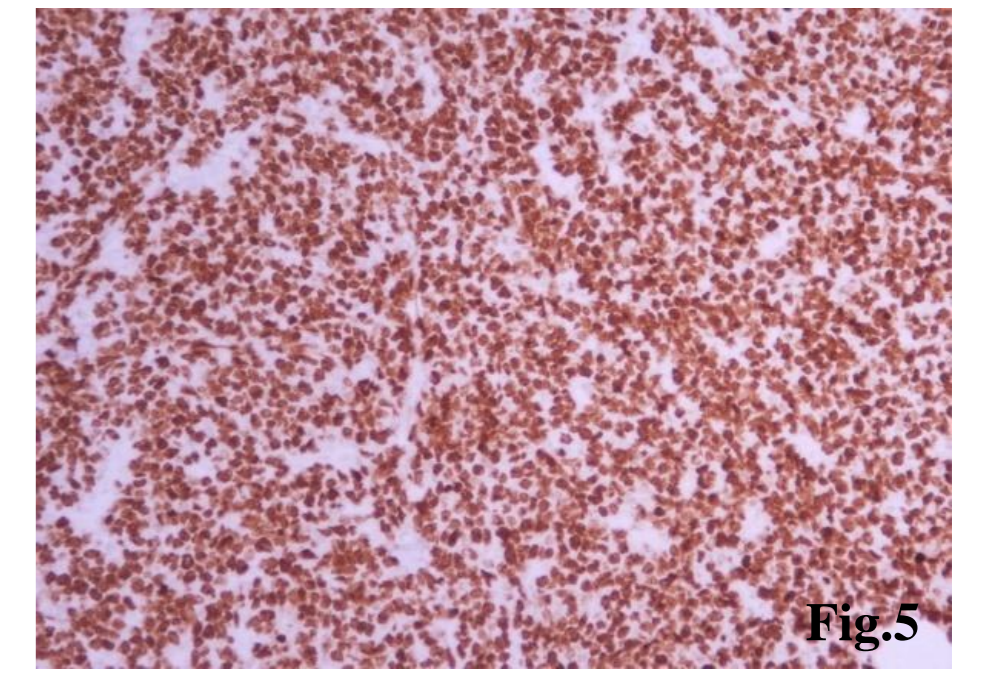


Fig.5

Fig. 1 (HE, 400x): Proliferação extensa de células neoplásicas soltas, pleomórficas, mononucleadas, com núcleo central, grande, vesicular, com um a dois nucleólos centrais e/ou marginais, por vezes proeminentes e citoplasma pouco abundante. Eram visíveis mitoses e numerosos corpos apoptóticos em maior ampliação.

Fig. 2 (CD20, 100x), Fig. 3 (Bcl-6, 100x), Fig. 4 (Bcl-2, 100x) e Fig. 5 (Ki67, 100x): As células neoplásicas expressavam de forma intensa e difusa os imunomarcadores CD20, Bcl-6, Bcl-2; o Ki67 rondava os 100%.

### Caso 2

Mulher de 50 anos, com poliadenopatias cervicais e inguinais. A biopsia revelou uma proliferação de células intermédias a grandes, com núcleos ligeiramente irregulares e nucleólos visíveis, com índice mitótico de 39 mitoses por 10 campos de grande ampliação e necrose isolada de células; estas expressavam de forma intensa e difusa CD20, CD10 e Bcl-6 e, tenuemente, Bcl-2; o Ki67 rondava os 95% (Fig. 6 a 10). O estudo por FISH detectou rearranjo do gene *MYC*; *BCL2* sem quebra. Não havia envolvimento da MO, do SNC ou do SP. O doseamento sérico do LDH era de 175 U/L (valor de referência 110 – 210U/L). Só cerca de 1 mês após o diagnóstico inicial a serologia para HIV1 se tornou positiva.

A doente iniciou quimioterapia citostática, nomeadamente dirigida ao SNC. Está actualmente a terminar o 8º ciclo e encontra-se em remissão completa.

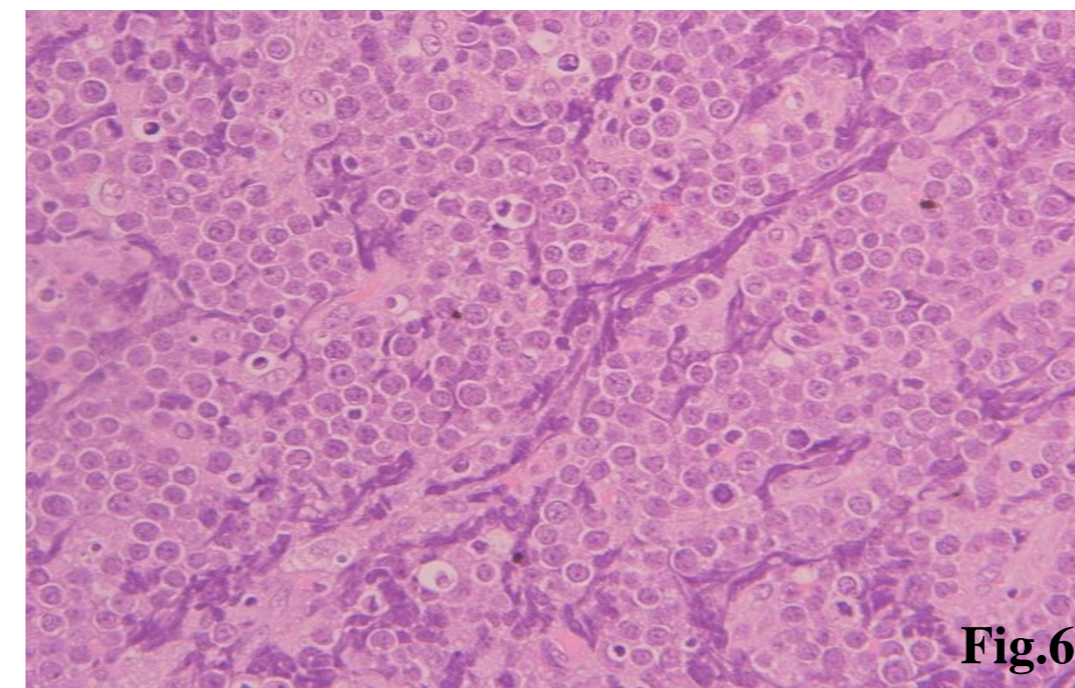


Fig.6

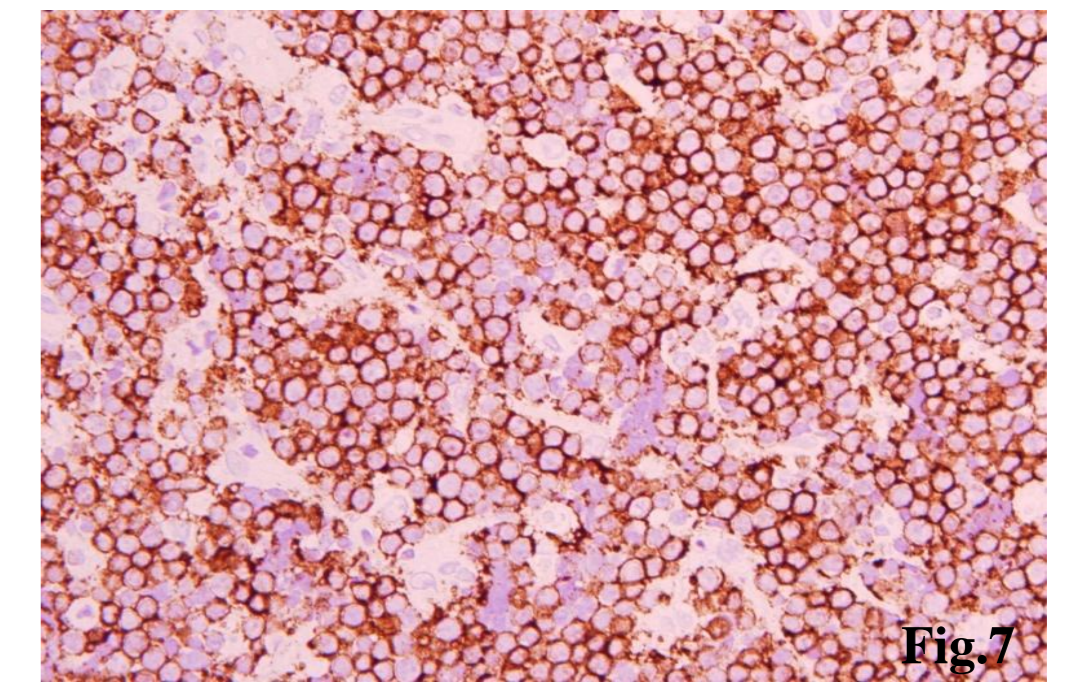


Fig.7

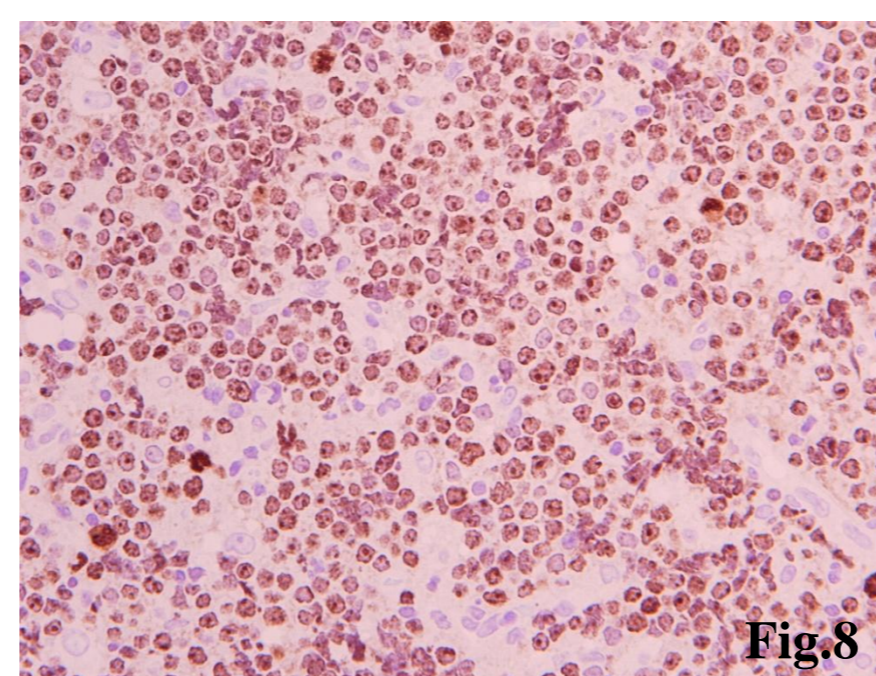


Fig.8

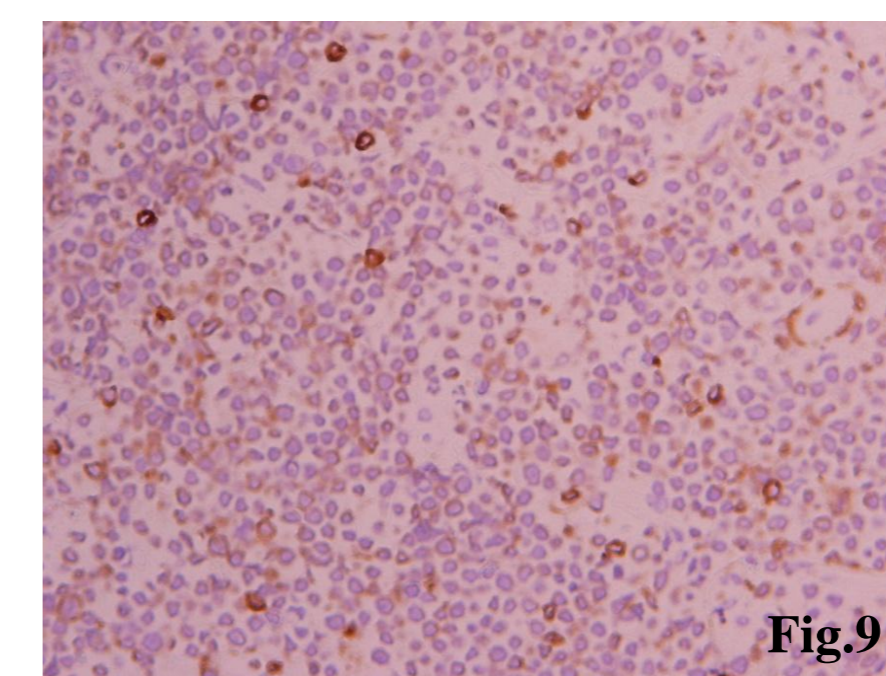


Fig.9

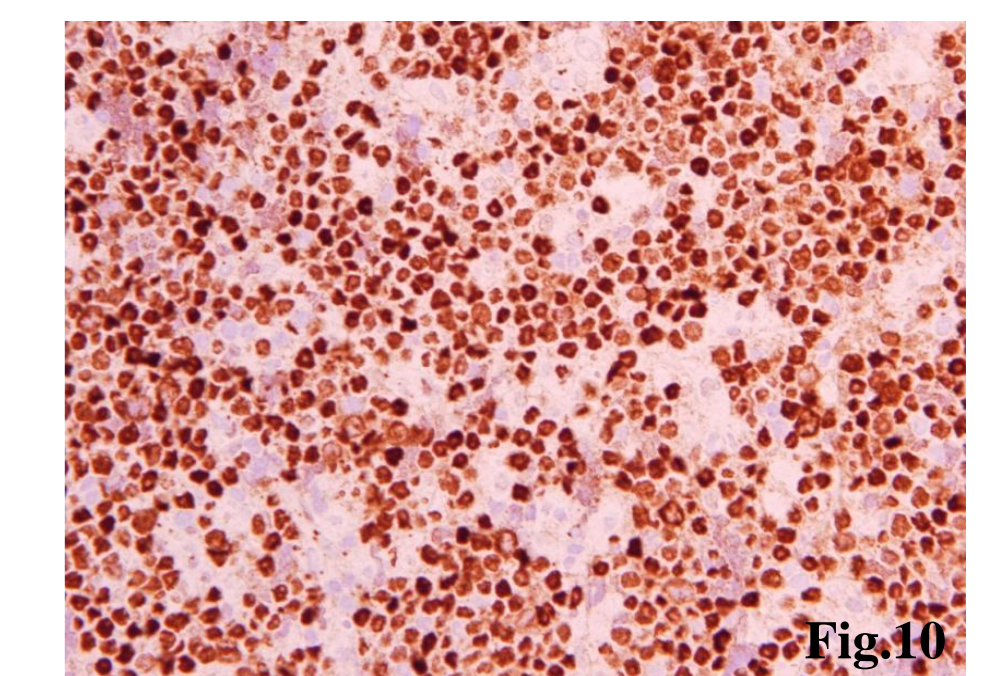


Fig.10

Fig. 6 (HE, 200x): Proliferação de células intermédias com padrão em céu estrelado, com núcleo ligeiramente irregular e nucleólos visíveis. Observavam-se abundantes mitoses e numerosos corpos apoptóticos.

Fig. 7 (CD20, 100x), Fig. 8 (Bcl-6, 100x), Fig. 9 (Bcl-2, 100x) e Fig. 10 (Ki67, 100x): As células neoplásicas expressavam de forma intensa e difusa CD20 e Bcl-6, tenuemente Bcl-2; o Ki67 rondava os 95%.

## DISCUSSÃO

O DHL atinge essencialmente adultos na 6ª e 7ª décadas de vida, havendo raros casos descritos em crianças. Habitualmente a doença surge *de novo*. É de referir no entanto, casos com história prévia de linfoma folicular de grau 1 a 2, morfológicamente e citogeneticamente confirmados, que evoluíram para DHL, por aquisição da translocação do gene *MYC*.

Sem localização definida, a apresentação clínica inicial do DHL é frequentemente extra-nodal. O seu estágio inicial é geralmente avançado, com envolvimento precoce da medula óssea, do sistema nervoso central e/ou do sangue periférico. Laboratorialmente estão frequentemente presentes, numa fase precoce da doença, sinais de lise tumoral; um estudo publicado recentemente por Snuderl *et al.*, propõe que um valor sérico de LDH de, pelo menos, 3 a 4 vezes superior ao limite superior do normal, sugere o diagnóstico de DHL.

Como a classificação da OMS de 2008 indica, um dos aspectos morfológicos do DHL é o intermediário entre o DLBCL e BL, caracterizando-se por um padrão difuso, em “céu estrelado”, de uma proliferação de células linfóides de tamanho variável, com núcleos de contornos irregulares e com nucleólos proeminentes, centrais e/ou marginais, com índice mitótico elevado e frequentes corpos apoptóticos.

O DHL mostra um cariótipo complexo, com três ou mais anomalias, sendo portador de duas translocações concomitantes características: a do gene *MYC* e a do gene *BCL-2*, sendo os casos com quebras *MYC/8q24* e *BCL-2/18q21*, as mais comuns.

No primeiro caso, a suspeita de DHL é levantada pela apresentação clínica (adulto de idade média, imunocompetente), pela morfologia intermediária entre o DLBCL e o BL (padrão em “céu estrelado”, grande pleomorfismo, presença de células tipo imunoblasto), pela coexpressão de CD10, Bcl-6 e de Bcl-2 e pelo Ki67 de cerca de 100%.

No segundo caso, apesar de um padrão morfológico dominante “Burkitt like”, as áreas contendo células grandes e pleomórficas, a ténue imunexpressão de Bcl-2 e o Ki67 perto dos 95%, sugeriram um linfoma B de alto grau intermédio.

## CONCLUSÃO

Em doentes acima dos 50 anos, com linfomas cuja morfologia e/ou expressão imunohistoquímica atípica/intermediária DLBCL e BL, devem ser sempre pesquisadas as translocações envolvendo o gene *MYC*, o gene *BCL2* e também o gene *BCL6* (Triple Hit Lymphoma).

O Double Hit Lymphoma tem um comportamento muito agressivo, envolvendo frequentemente e numa fase inicial a MO, o SP e/ou o SNC. Perante o grande risco de envolvimento do SNC, deve ser considerada a introdução de quimioterapia intratecal. O uso de Rituximab poderá diminuir ligeiramente a mortalidade nestes doentes.

A resposta aos regimes quimioterápicos moderados e intensivos actualmente existentes é má, sendo a sobrevida média de 4,5 meses, raramente ultrapassando os 8 meses. Devido à sua agressividade biológica, reflexo da expressão simultânea de duas onco-proteínas, uma pro-proliferativa (*MYC*) e a outra anti-apoptótica (*BCL2*), vários estudos sugerem que o DHL seja reconhecido como uma entidade distinta, o que não acontece actualmente na classificação dos linfomas da OMS de 2008.

## BIBLIOGRAFIA

- Snuderl M et al. B-cell Lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010 March 34(3):327-340
- Bellan C. et al. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. *Hematol Oncol* 2009;27:182-185.
- Hasserjian R.P. et al. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid (2008): “Gray zone” lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. *J Hematop.* 2009 July;2(2):89-95
- Aukema S.M. et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011 Feb 24;117(8):2319-31

## AGRADECIMENTOS

Agradece-se a colaboração do Dr. Ricardo Fonseca do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, na resolução do primeiro caso.  
Agradece-se a colaboração do Dr. Pedro Farinha do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa Central (Hospital de São José) na resolução do segundo caso.  
Agradece-se a colaboração da Dra. Patrícia Ribeiro e do Dr. Rodrigo Lopes da Silva do Serviço de Hemato-oncologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central (Hospital dos Capuchos) no fornecimento de dados para a elaboração do presente Poster.