

## Associação do vírus Epstein-Barr com Linfoma de Hodgkin: Uma revisão de literatura

Epstein-Barr virus association with Hodgkin's Lymphoma: A literature review

Asociación del virus de Epstein-Barr con el linfoma de Hodgkin: una revisión de literatura

Recebido: 07/03/2022 | Revisado: 19/03/2022 | Aceito: 23/03/2022 | Publicado: 29/03/2022

**Fernanda Rubinatto Rosolem**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9687-0083>  
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [fer.rubinatto@hotmail.com](mailto:fer.rubinatto@hotmail.com)

**Karin Kristina Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4428-2578>  
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Brasil  
E-mail: [karin@fag.edu.br](mailto:karin@fag.edu.br)

### Resumo

O manejo do Linfoma de Hodgkin tem sido um grande desafio nas últimas décadas, dada a sua heterogeneidade do ponto de vista histopatológico e a gama de alterações celulares que causa. Muitos estudos e pesquisas são empreendidos com o objetivo de elucidar qual a associação entre o Vírus Epstein Barr com a respectiva patologia, em termos prognósticos e clínicos. O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia atípica, outrora confundida, até mesmo, com outras doenças como a tuberculose, uma vez que a célula que a caracteriza, chamada de Reed-Sternberg, célula B transformada, compõe a minoria (1-5%) na população tumoral. O trabalho teve a sua metodologia fundada em uma pesquisa bibliográfica, levando em consideração autores renomados e obras científicas, respaldada de fundamentação teórica e com ampla aceitação no meio acadêmico. Não obstante ser indene de dúvidas a correlação do vírus Epstein Barr (EBV) em células cancerosas, especialmente em pacientes que apresentaram mononucleose infecciosa, na infância ou juventude, não há, no mundo científico, certeza da correlação prognóstica desta associação. Ainda assim, estudos e trabalhos demonstram piora prognóstica e de sobrevida naqueles pacientes em cujas células são expressos genes de EBV. Ademais, serão avaliadas possíveis investigações quanto à classificação da doença, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, estadiamento, fatores favoráveis ou desfavoráveis e tratamento da doença, além de alguns mecanismos que envolvem a patogênese do câncer e EBV. A metodologia neste estudo de caso constitui-se de uma pesquisa fundamental, descritiva, explicativa, bibliográfica, longitudinal e retrospectiva.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin; Vírus Epstein-Barr; Células de Reed-Sternberg; Hematologia.

### Abstract

The management of Hodgkin's lymphoma has been a major challenge in recent decades, given its heterogeneity from the histopathological point of view and the range of changes at the cellular level that it causes. Many studies and researches are carried out with the objective of elucidating the association between the Epstein Barr virus and the respective pathology, in prognostic and clinical terms. The atypical neoplasm Hodgkin's Lymphoma, which was once confused even with other diseases, such as tuberculosis, since the cell that characterizes it, called Reed-Sternberg, transformed B cell, makes up the minority (1-5%) in the tumor population. The work had its methodology based on bibliographic research, considering renowned authors and scientific works, supported by theoretical foundation and with wide acceptance in the academic environment. Although the correlation of the Epstein Barr virus (EBV) in cancer cells is unquestionable, especially in patients who had infectious mononucleosis in childhood or youth, there is no certainty in the scientific world about the prognostic correlation of this association. Even so, studies demonstrate worsening prognosis and survival in those patients in whose cells EBV genes are expressed. In addition, possible investigations regarding the classification of the disease, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, staging, favorable or unfavorable factors and treatment of the disease will be evaluated, in addition to some mechanisms that involve the pathogenesis of cancer and EBV. The methodology in this case study consists of a fundamental, descriptive, explanatory, bibliographic, longitudinal and retrospective research.

**Keywords:** Hodgkin's Lymphoma; Epstein-Barr Virus; Reed-Sternberg cells; Hematology.

### Resumen

El manejo del Linfoma de Hodgkin ha sido un gran desafío en las últimas décadas, dada su heterogeneidad desde el punto de vista histopatológico y la variedad de cambios a nivel celular que provoca. Muchos estudios e investigaciones se realizan con el objetivo de dilucidar la asociación entre el virus de Epstein Barr y la patología respectiva, en términos pronósticos y clínicos. El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia atípica, antes confundida con otras enfermedades, como

la tuberculosis, ya que la célula que la caracteriza, llamada Reed-Sternberg, célula B transformada, constituye la minoría (1-5%) en la población tumoral. El trabajo tuvo su metodología basada en la investigación bibliográfica, teniendo en cuenta autores de renombre y trabajos científicos, sustentada en fundamentos teóricos y con amplia aceptación en el ámbito académico. Aunque la correlación del virus de Epstein Barr (EBV) en células cancerosas está fuera de toda duda, especialmente en pacientes que tuvieron mononucleosis infecciosa en la infancia o la juventud, no hay certeza en el mundo científico sobre la correlación pronóstica de esta asociación. Aun así, estudios y trabajos demuestran un peor pronóstico y supervivencia en aquellos pacientes en cuyas células se expresan los genes del EBV. Además, se evaluarán posibles investigaciones en cuanto a la clasificación de la enfermedad, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico, estadificación, factores favorables o desfavorables y tratamiento de la enfermedad, además de algunos mecanismos que involucran la patogenia del cáncer y el EBV. La metodología en este estudio de caso consiste en una investigación fundamental, descriptiva, explicativa, bibliográfica, longitudinal y retrospectiva.

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin; Virus de Epstein Barr; Células de Reed-Sternberg; Hematología.

## 1. Introdução

O Linfoma de Hodgkin, designado inicialmente como Doença de Hodgkin, dada a sua heterogeneidade, é uma neoplasia primária do tecido linfóide, originária de células B do centro germinativo (CG) ou pós-CG, dividida em Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) e o Linfoma de Hodgkin com Predomínio Linfocitário Nodular (LHPLN). O Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC), por sua vez, é subdividido em quatro subtipos: esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária.

Nesta pesquisa, buscou-se explicar as implicações clínicas e em termos de prognóstico da associação entre o Linfoma de Hodgkin Clássico com o Vírus Epstein-Barr (EBV), chamado de herpes vírus humano do tipo 4 (HHV-4), uma vez que este vírus possui potencial oncogênico e pode estar presente nas células de Reed-Sternberg (clone neoplásico do Linfoma de Hodgkin) e avaliar quais as implicações clínicas e prognósticas dos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin em cujas células são expressas o Vírus Epstein-Barr. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação da expressão do Vírus Epstein-Barr nas células tumorais dos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin. Especificamente, a presente revisão bibliográfica propôs traçar uma correlação entre a presença do Vírus Epstein-Barr e implicações clínicas em pacientes portadores do Linfoma de Hodgkin e verificar eventuais fatores prognósticos em pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin cujas células sejam expressas pelo Vírus Epstein-Barr.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa em artigos científicos indexados pelo *Scielo* e *Pubmed* e livros, com o objetivo de realizar uma revisão narrativa em torno da problemática que envolve o Linfoma de Hodgkin e sua associação ao Vírus Epstein Barr em termos prognósticos. Como base metodológica utilizou-se o trabalho de Rother (2007). Para tanto, utilizou-se referências relevantes do ponto de vista histórico, levando em consideração principalmente a quantidade de vezes em que o estudo foi citado, escritas em diversos idiomas, com o objetivo de elucidar a trajetória médica do manejo da doença. A Tabela 1 resume os artigos selecionados.

**Tabela 1:** Descrição dos estudos utilizados nos Resultados e Discussão.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>
<i>Advani et. al.</i>	2011	Stage I-IIA Non-Bulky Hodgkin's Lymphoma. Is Further Distinction Based on Prognostic Factors Useful? The Stanford Experience
<i>Barros</i>	2007	Linfoma de Hodgkin na infância e adolescência: Um estudo das características histológicas, clínicas, epidemiológicas e de associação com o vírus Epstein-Barr
<i>Brice, Kerviler e Friedberg</i>	2021	Classical Hodgkin lymphoma
<i>Dunmire, Verghese e Balfour</i>	2018	Primary Epstein-Barr virus infection
<i>Flemington e Speck</i>	1989	Autoregulation of Epstein-Barr virus putative lytic switch gene BZLF1
<i>Giesta</i>	2012	Estudo do valor preditivo e prognóstico de marcadores imunológicos no linfoma de Hodgkin clássico, no Ceará – Brasil
<i>Gutensohn e Cole</i>	1980	Epidemiology of Hodgkin's disease
<i>Harris et. al.</i>	1999	World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997
<i>Kanzler et. al.</i>	1996	Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells
<i>Lister et. al.</i>	1989	Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting
<i>Lopes</i>	2009	Tratado de Clínica Médica
<i>Macedo e Rocha</i>	2003	Infecção pelo vírus epstein-barr e oncogênese
<i>Machado</i>	2013	Linfoma de Hodgkin : biologia, diagnóstico e tratamento
<i>Machado et. al.</i>	2004	Linfoma de Hodgkin – Conceitos actuais Hodgkin's lymphoma – an update
<i>Mayrink</i>	2016	Expressão do Vírus Epstein-Barr em Células Tumorais do Linfoma de Hodgkin Clássico: correlação com fatores desfavoráveis e sobrevida
<i>Monteiro et. al.</i>	2016	Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil.
<i>Moreira</i>	2012	Detecção de vírus oncogênicos (EBC, HHV8 e SV40) em linfomas humanos e correlação com dados clinicopatológicos
<i>Piña-Oviedo e Moran</i>	2016	Primary Mediastinal Classical Hodgkin Lymphoma
<i>Ribeiro-Silva e Zucoloto</i>	2003	O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana
<i>Salomone et. al.</i>	2021	Spinal cord compression as tumor onset: an unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager.
<i>Sixbey et. al.</i>	1984	Epstein-Barr Virus Replication in Oropharyngeal Epithelial Cells
<i>Souza</i>	2010	Doença de Hodgkin: análise do protocolo DH-II-90
<i>Tubiana et. al.</i>	1989	Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987

Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 História do Linfoma de Hodgkin

Com as palavras “*suddenly, as I saw what I had to face in acceptance of injustice – I knew that I couldn't take it*”, a médica norte-americana Dorothy Reed disse adeus à patologia e afiliou-se à área da saúde pública (Souza, 2010). Não porque quis, mas porque lhe fora negada uma vaga como professora no, tão sonhado, *Johns Hopkins Medical School*, haja vista que, somente homens podiam fazer parte do grupo médico do hospital. Mas antes da despedida, a honrosa médica, no ano de 1902, bem como, o patologista austríaco Carl Sternberg, em 1898, descreveu características citológicas da célula que caracteriza e immortaliza o Linfoma de Hodgkin, que recebeu o nome de célula de *Reed-Sternberg* (R-S), por herança de seus descobridores (Giesta, 2012).

Ainda antes disso, em 1832, o célebre professor de anatomia mórbida do *Hospital Guy* em Londres, Dr. Thomas Hodgkin, sugeria ser a Doença de Hodgkin uma doença primária do tecido linfoide, o que embasou o seu trabalho nominado *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*. Sabia o médico que outras causas causavam aumento dos gânglios, tais como inflamação, tuberculose e sífilis. Com o desenvolvimento de seus estudos, conquanto houvesse aumento de gânglios, notou o doutor que a curiosa doença não cursava com inflamação, dada a ausência de sinais flogísticos; ademais, a consistência e tamanho dos gânglios levaram-no a concluir que se tratava de outra doença (Giesta, 2012).

À época, Thomas Hodgkin referiu o médico e anatomista Marcell Malpighi como o primeiro a relatar o que seria a patologia, que se deu no ano de 2016, tratando-se de nódulos esplênicos detalhados na autópsia de uma paciente feminina de 18 anos (Mayrink, 2016). Sua classificação não fora muito bem reconhecida, sendo pouco esclarecedora à época, mas foi o primeiro passo para dar força aos estudos e pesquisas subsequentes, o que fez com que o nome “Doença de Hodgkin” imortalizasse o principiante da descoberta.

Muito se discutiu acerca da nomenclatura “Doença de Hodgkin” ou “Linfoma de Hodgkin”, tendo em vista, na maioria dos casos, a proliferação clonal dos linfócitos B, no ano de 1997, a Organização Mundial da Saúde, no *Comitê de Classificação de Doenças Neoplásicas Hematopoiéticas e Linfoides*, estatuiu pela aplicação de ambos os nomes (Harris *et. al.*, 1999).

### 3.2 Linfoma de Hodgkin

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia heterogênea, devido a fatores histopatológicos e a variedade de alterações no ambiente celular e os seus subtipos, de característica linfoproliferativa cuja origem (98%) é nos linfócitos B e, mais raramente, nos linfócitos T (2%) (Mayrink, 2016; Barros, 2007). Para tanto, pode partir de apenas um linfonodo isoladamente ou de linfonodos em cadeia de um mesmo local anatômico. A principal forma de disseminação é pela via linfática, o que acaba por comprometer outros linfonodos ou, quando há acometimento extranodal, trata-se de extensão direta ou pela via hematogênica (Giesta, 2012).

A patogênese da doença, embora não elucidada claramente, possui uma peculiaridade que a destaca de outras neoplasias: as células tumorais denominadas de células de *Reed-Sternberg* (R-S) formam a minoria dentre a população tumoral – de aproximadamente 1-5%, esta última composta grandemente por células normais (não-neoplásicas), estabelecendo um ambiente inflamatório constituído, majoritariamente, por linfócitos, eosinófilos e histiócitos (Lopes, 2009). Ou seja, as células R-S são células B originadas do centro germinativo dos linfonodos, as quais se alteram por processos oncogênicos, o que acarreta em um ataque imune anormal de células. Tais células R-S são binucleadas e grandes, com nucléolos eosinofílicos claramente visíveis à microscopia, dando a impressão de “olhos de coruja”, aspecto definidos por patologistas. Também é possível verificar a presença das conhecidas células de *Hodgkin*, variantes mononucleares (Lopes, 2009).

O ambiente inflamatório envolvido no linfoma de Hodgkin caracteriza-se pela liberação de citocinas, tais como, IL-5, TARC, MDC, IP-10, RANTES, Mig, que agem como fatores de crescimento e agentes imunossupressores, descaracterizando o ambiente celular normal. Para manter sua sobrevivência, as células R-S atraem linfócitos TH2, os quais secretam citocinas com propriedades quimioatrativas, mantendo assim um ambiente neoplásico favorável (Mayrink, 2016).

A peculiaridade das células R-S encontra-se no fato de possuírem um imunofenótipo peculiar e incomum, através da expressão de células hematopoiéticas diversas, o que somente ocorre devido à alterações genéticas, mutações, envolvendo o fator nuclear Kappa B (NF-kappa B), resultando em ganhos e perdas cromossômicas, além da inativações de genes supressores tumorais (Mayrink, 2016).

Fatores epidemiológicos incluem, em países desenvolvidos, um padrão bimodal com incidência em torno dos 20 anos (primeiro pico) e 50 anos (segundo pico), com aumento progressivo após essa idade. Em contrapartida, em países com baixo índice socioeconômico, verifica-se aumento da incidência na infância e a partir dos 40 anos, sem o pico na população jovem (Monteiro *et. al.*, 2016). Ademais, em países desenvolvidos, notou-se uma associação entre a ocorrência da doença em pacientes jovens com fatores como prematuridade, alta escolaridade materna e menor número de irmãos, além da correlação com doenças autoimunes (Mayrink, 2016). Verifica-se, ainda, maior prevalência no sexo masculino, contraste notado principalmente no grupo pediátrico, além do predomínio na raça branca. Com relação ao subtipo denominado esclerose nodular, há predominância em mulheres jovens (Machado *et. al.*, 2004).

A manifestação clínica mais comum no linfoma de Hodgkin é a presença de um nódulo cervical indolor (ou axilar ou inguinal, em menor escala), sendo que o seu tamanho pode aumentar ou diminuir com o passar dos meses. Um sintoma sugestivo em alguns casos é a presença de um linfonodo que fica doloroso após a ingestão de álcool. Com a progressão da doença, os hilos pulmonares são acometidos, em consequência do acometimento de linfonodos paratraqueais e traqueobrônquicos, sendo que dispneia, tosse seca, rouquidão e síndrome da veia cava superior indicam massa expansiva torácica (Lopes, 2009; Brice, Kerviler e Friedberg, 2021).

Cerca de 30-50% dos pacientes apresenta sintomas “B” – sistêmicos ou constitucionais – tais como sudorese noturna, emagrecimento (perda ponderal maior do que 10% do peso), febre vespertina, com eventual defervescência durante a noite. Em casos raros há a presença da febre de Pel-Ebstein, caracterizadas por febre alta em 1 a 2 semanas com subseqüentes períodos afebris com intervalos parecidos. Em alguns casos, pacientes queixam-se de prurido. Além disso, o baço é comumente acometido, ocasionando aumento do órgão, que em estados avançados pode acarretar em obstrução ureteral por compressão da veia renal (Lopes, 2009; Piña-Oviedo e Moran, 2016).

A compressão medular ocorre em raras vezes por acometimento do sistema nervoso central; a coluna torácica é a mais acometida, sendo normalmente a dor o primeiro sintoma. Em casos avançados de compressão medular grave, ocorre fraqueza muscular, alterações sensoriais e disfunção esfinteriana (Lopes, 2009; Salomone *et al*, 2021).

No hemograma, observa-se eosinofilia, sendo a anemia normocítica normocrômica um achado comum. Nesse passo, a linfopenia é comumente vista em casos avançados da doença. A proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) estão geralmente aumentados em estágios avançados da doença, em pacientes sintomáticos. A desidrogenase láctica (LDH) pode estar aumentada mesmo em fases limitadas, ao passo que também pode representar uma doença já avançada que alcançou o fígado, ossos e medular. Colestase pode ocorrer por obstrução biliar, em face de adenomegalias, além de patologias intra-hepáticas (Mayrink, 2016).

Embora as células R-S sejam fundamentais para o diagnóstico do Linfoma de Hodgkin, esta não é patognomônica da doença, pois se faz presente em outras patologias, como mononucleose infecciosa, dentre outros tipos de carcinoma e sarcoma. Entretanto, a presença dessas células permeada por células reacionais confirma o diagnóstico da doença e, em alguns casos, a avaliação imuno-histoquímica células R-S faz-se necessária que, em caso confirmatório, revela o padrão CD15 e CD30, dentre outro, por meio de biópsia do linfonodo mais representativo (Machado *et. al.*, 2004).

Em termos classificatórios da patologia, tem-se a Doença de Hodgkin Clássica, que se subdivide em subtipos esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos e predomínio de linfócitos, que responde a praticamente 95% dos casos, e a Doença de Hodgkin com predominância linfocítica nodular, que corresponde a aproximadamente 5% dos casos e é predominante em homens, com fenótipo diferente das células R-S. Os subtipos estão descritos abaixo, de acordo com Machado (2013).

O subtipo esclerose nodular é o mais comum, com maior frequência em pacientes jovens do sexo feminino, com predomínio supradiaphragmático, em que há presença de nódulos de diversos tamanhos separados um dos outros por bandas de colágeno. Sua característica peculiar é a presença de uma variante lacunar da célula R-S. Manifesta-se com adenopatia cervical e mediastinal.

O segundo subtipo mais comum, de celularidade mista, como sugestivo da própria nomenclatura, se dá pela presença de diversas células inflamatórias que permeiam as células R-S. Ocorre predominantemente o acometimento abdominal, sendo frequentes os sintomas B, estando fortemente associado ao vírus Epstein Barr.

O subtipo depleção de linfócitos é raro (menos de 5%) e possui um padrão de fibrose difusa e reticular, com alteração proeminente da estrutura do gânglio, podendo também haver focos de necrose. Há predomínio de células neoplásicas e inflamatórias, associado a um mau prognóstico de acometimento agressivo.

O último subtipo da doença de Hodgkin Clássica está presente em uma minoria de pacientes, em 5% dos casos, sendo rico em linfócitos, presentes em uma minoria de pacientes, que se caracteriza pela presença em menor quantidade de células inflamatórias; há raras células R-S. Ocorre preferencialmente na região infradiafragmática, e a presença de sintomas sistêmicos é rara. É o subtipo de melhor prognóstico.

O sistema padrão de estadiamento usado para o LH foi proposto pela conferência de *Ann Arbor*, no ano de 1971, e modificada no encontro de *Cotswolds*, em 1988 (Mayrink, 2016; Lister *et al*, 1989), classificando a doença em estádios de I a IV, de acordo com a estrutura envolvida, de modo a embasar uma decisão terapêutica de acordo com o estágio da doença.

O estágio I é descrito como o envolvimento de uma única região ou estrutura linfoide, ou envolvimento de uma área não linfoide, como, por exemplo, linfonodos cervicais à direita ou à esquerda. O estágio II envolve duas regiões do mesmo lado do diafragma, com ou sem envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfoide. O estágio III caracteriza-se por duas ou mais regiões envolvidas nos dois lados do diafragma, o qual se subdivide em III1 (envolve ou não gânglios hiliares, esplênicos, celíacos e portais) ou III2 (envolve gânglios para-aórticos, ilíacos e mesentéricos). O estágio IV predomina o envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos não linfoides, envolvendo ou não um gânglio (Lopes, 2009).

Os fatores prognósticos foram classificados pelo sistema prognóstico da EORTC para Linfoma de Hodgkin localizado, dividindo os pacientes em *risco favorável* ou *risco desfavorável*. No primeiro grupo devem estar presentes as características: a) aqueles pacientes em estágio I ou II; b) com o máximo de três áreas ganglionares envolvidas, c) ter menos de 50 anos; d) velocidade de hemossedimentação inferior à 50mm/h sem sintomas B (ou inferior à 30mm/h com sintomas B); e) relação mediastinal/torácica abaixo de 0,35 (Lopes, 2009; Tubiana *et al*, 1989).

Em contrapartida, para o paciente se enquadrar no segundo grupo, deve apresentar pelo menos uma das características: a) estágio II envolvendo quatro áreas ganglionares pelo menos; b) ter igual ou acima de 50 anos; d) velocidade de hemossedimentação acima de 50mm/h em pacientes assintomáticos ou acima de 30mm/h na vigência de sintomas B (ou inferior à 30mm/h com sintomas B); e) relação mediastinal/torácica igual ou acima de 0,35 (Lopes, 2009; Advani *et al*, 2011).

Durante muitos anos, o tratamento do Linfoma de Hodgkin se baseava em radioterapia como única modalidade de tratamento, através de técnicas rudimentares que muitas vezes lesionavam a pele daqueles que eram submetidos ao tratamento (Souza, 2010). Contudo, não há como falar de Linfoma de Hodgkin e não citar Vicent Theodore DeVita Jr., médico e professor de Epidemiologia e Saúde Pública da Universidade *Yale Cancer Center*, o qual, nos idos de 1972, descreveu o sucesso no tratamento da patologia baseado na combinação de agentes quimioterápicos, que constitui a MOPP – mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona (Souza, 2010).

Em 1975, Gianni Bonadonna, figura importante na oncologia, contribuiu para o descobrimento da combinação quimioterápica *ABVD*, composta por adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina. Com o tempo, a terapia combinada de quimioterapia e radioterapia ganhou espaço no meio médico, notadamente dentre aqueles que padecem de doença avançada (Souza, 2010). Sendo assim, a administração de quimioterapia seguida de radioterapia, o chamado tratamento combinado, tornou-se a alternativa mais empregada na doença localizada.

Assim, a quimioterapia (QT) com *ABVD* seguida de Radioterapia (RT) de campo envolvido é o tratamento padrão para pacientes com LH clássico em estágio limitado, com uma sobrevida acima de 95% (Mayrink, 2016). Outros protocolos, com diferentes medicamentos, são o Stanford V, BEACOPP (básico) e BEACOPP (escalonado); assim, a terapia usualmente usada nos dias de hoje é a quimioterapia em baixas doses, de modo a controlar eventual doença oculta, e a radioterapia em baixas doses. Nos casos de doença recidivada ou refratária ao tratamento, tem-se a alternativa da quimioterapia de resgate associada à quimioterapia de doses altas com transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas (Mayrink, 2016).

### 3.3 Associação do Linfoma de Hodgkin com o Vírus Epstein Barr (EBV) em termos de prognóstico e sobrevida

O EBV é capaz de imortalizar linfócitos B através da indução de crescimento celular e transformação; possui 10 genes transformantes, sendo que um deles codifica a proteína de membrana PLM (proteína latente de membrana), que age no processo de imortalização da célula, expressa somente em células transformadas (Macedo & Rocha, 2003). Ademais, o EBV induz a expressão do oncogene *bcl-2*, que promove a sobrevivência celular das células transformadas, fazendo com que o processo de tumoração se perpetue através das sucessivas e desenfreadas mitoses (Macedo & Rocha, 2003).

A associação entre o linfoma de Hodgkin e o EBV foi feita através de evidência da doença em pacientes com histórico de mononucleose infecciosa, cuja presença aumentava o desenvolvimento da patologia em cerca de três vezes (Gutensohn e Cole, 1980).

É sabido que a maioria da população ao redor do mundo, quase 90%, é infectada pelo EBV, sendo que o seu potencial endêmico varia de região a região. No Brasil, geralmente a infecção acontece na infância, sendo os pacientes assintomáticos na maioria dos casos; o vírus persiste de forma latente durante toda a vida (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003).

Contudo, partindo de tal premissa, dada a elevada prevalência do vírus na população, o que diferencia o pequeno grupo de pessoas que desenvolvem o Linfoma de Hodgkin envolve fatores de risco inerentes ao organismo do hospedeiro, como *status* imunológico, condições genéticas, comportamento, ambiente além do próprio contato com diversos agentes infecciosos ao longo da vida (Macedo & Rocha, 2003).

Os primeiros estudos indicavam que o EBV primeiro se replicava nas células epiteliais da orofaringe para, somente assim, atingirem as células B; contudo, estudos posteriores demonstraram que as primeiras a serem infectadas são as células B, que estão presentes na orofaringe (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003; Sixbey *et al.*, 1984).

A infecção primária do vírus Epstein Barr, em adolescentes e adultos jovens, se manifesta comumente por febre, odinofagia, esplenomegalia, linfadenomegalia, bem como outros sintomas comuns à outras afecções virais, cuja clínica é denominada Mononucleose Infecciosa e aparece dentre cinco a sete semanas após o contato com o vírus (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003; Dunmire *et al.*, 2018).

Os mecanismos de tumorigênese envolvem a perda do controle de se proliferar envolvendo disfunção do sistema imunológico das células com infecção latente. Estudos indicam que o gene *BZLF1* do EBV participa deste processo (Ribeiro-Silva & Zucoloto, 2003; Flemington & Speck, 1989).

Ademais, ao serem infectadas pelo EBV, as células B perdem a capacidade de sofrer apoptose, isto porque sofreram mutações que acarretam na perda da capacidade de produção de imunoglobulinas funcionais a partir da decodificação de genes, transformando-se em células R-S. As evidências que embasam a teoria antiapoptótica baseiam-se na estimulação anormal de vias de ativação envolvendo NF- $\kappa$ B, JAK/STAT e fosfatidilinositol 3-quinase/AKT (Kanzler *et al.*, 1996).

Frente à alta correlação entre Linfoma de Hodgkin e Vírus Epstein Barr, este passou a ser o fator mais estudado. Estudos denotam que nos EUA e Europa Ocidental, o EBV se faz presente em aproximadamente 20 a 50% dos casos de pacientes com o respectivo linfoma. O EBV é monoclonal, o que significa que a célula foi infectada antes mesmo de sua transformação neoplásica. Há, ainda, um componente genético na etiologia da doença, correlato à ocorrência de agregação familiar e incidência duas a três vezes maior em judeus (Lopes, 2009). Nesse compasso, há maior associação do EBV com o Subtipo celularidade mista do Linfoma de Hodgkin, que acomete principalmente idosos ou pacientes HIV positivos (Mayrink, 2016).

O curso clínico da patologia, muitas vezes heterogêneo, inclui febre, perda ponderal, sudorese, anormalidades da função hepática, pancitopenia, linfocitopenia, dentre outros. Isto, somado à positividade do EBV, leva a um pior prognóstico e desfecho clínico (Lopes, 2009).

Nota-se que pacientes infanto-juvenis nos estádios I-II (73,6%) e III-IV (70,8%) possuem maior expressão do Vírus Epstein-Barr em suas células em relação aos adultos jovens. Isto acarreta em desfavorável sobrevida de forma acentuada nos

casos positivos ao vírus neste grupo. Os portadores do referido linfoma, de subtipo celularidade mista, demonstraram ser mais positivos ao EBV – frente ao subtipo esclerose nodular, especialmente em pacientes em extremos etários, em estágio avançado (Moreira, 2012).

Seja como for, independentemente dos critérios técnicos e clínicos, bem como das faixas etárias dos portadores, é possível notar sobrevida desfavorável nos casos positivos ao EBV – pelos próprios mecanismos tumorigênicos – quando comparados aos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin em cujas células não é expresso o vírus (Moreira, 2012). Portanto, o EBV nas células dos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin, especialmente o subtipo celularidade mista, acarreta em pior prognóstico e sobrevida; tal conhecimento poderá, eventualmente, empreender novos estudos terapêuticos e até mesmo preventivos, discriminando aqueles que expressam o EBV.

#### 4. Conclusão

Conclui-se que, de fato, além das características intrínsecas do Linfoma de Hodgkin, estudos científicos demonstraram piora prognóstica e de sobrevida naqueles pacientes em cujas células são expressos genes do vírus Epstein Barr (EBV), especialmente nos portadores de Linfoma de Hodgkin do subtipo celularidade mista, independente dos critérios clínicos e faixas etárias.

Sabe-se que a infecção primária do vírus Epstein Barr ocorre principalmente em adolescentes e adultos jovens, caracterizando a doença Mononucleose Infecciosa, ao passo que os mecanismos de tumorigênese envolvem a perda do controle da célula se proliferar, associado à uma disfunção do sistema imunológico do hospedeiro, associando-se à doença objeto deste trabalho científico, Linfoma de Hodgkin.

Por fim, relacionando o EBV ao Linfoma de Hodgkin, futuramente poderão ser empreendidos novos estudos para fins terapêuticos e até mesmo preventivos, a partir de uma triagem em pacientes que tiveram Mononucleose Infecciosa ou nas pessoas em cujas células expressam o vírus, como meio de evitar o desenvolvimento da doença.

#### Referências

- Advani, R. H., Hoppe, R. T., Maeda, L. S., Baer, D. M., Mason, J., Rosenberg, S. A., & Horning, S. J. (2011). Stage I-IIA Non-Bulky Hodgkin's Lymphoma. Is Further Distinction Based on Prognostic Factors Useful? The Stanford Experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(5), 1374–1379. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.041>
- Barros, M. H. M. (2007). *Linfoma de Hodgkin na infância e adolescência: Um estudo das características histológicas, clínicas, epidemiológicas e de associação com o vírus Epstein-Barr*. Instituto Nacional do Câncer.
- Brice, P., de Kerviler, E., & Friedberg, J. W. (2021). Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 398(10310), 1518–1527. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32207-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32207-8)
- Dunmire, S. K., Verghese, P. S., & Balfour, H. H. (2018). Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology*, 102, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
- Flemington, E., & Speck, S. H. (1990). Autoregulation of Epstein-Barr virus putative lytic switch gene BZLF1. *Journal of Virology*, 64(3), 1227–1232. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.3.1227-1232.1990>
- Giesta, R. P. (2012). *Estudo do valor preditivo e prognóstico de marcadores imunológicos no linfoma de Hodgkin clássico, no Ceará – Brasil*. Fundação Antônio Prudente.
- Gutensohn, N., & Cole, P. (1980). Epidemiology of Hodgkin's disease. *Seminars in Oncology*, 7(2), 92–102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6255608>
- Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., Lister, T. A., & Bloomfield, C. D. (1999). World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology*, 17(12), 3835–3849. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.12.3835>
- Kanzler, H., Küppers, R., Hansmann, M. L., & Rajewsky, K. (1996). Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 184(4), 1495–1505. <https://doi.org/10.1084/jem.184.4.1495>

- Lister, T. A., Crowther, D., Sutcliffe, S. B., Glatstein, E., Canellos, G. P., Young, R. C., Rosenberg, S. A., Coltman, C. A., & Tubiana, M. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 7(11), 1630–1636. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>
- Lopes, A. C. (2009). *Tratado de Clínica Médica*. Roca Ltda.
- Macedo, A. V. de, & Rocha, M. O. da C. (2003). Infecção pelo vírus epstein-barr e oncogênese. *Rev Med Minas Gerais*, 13(4), 262–272.
- Machado, A. C. S. (2013). *Linfoma de Hodgkin : biologia, diagnóstico e tratamento*. Universidade de Coimbra.
- Machado, M., Correia, A., Falcão, L. M., Pinto, L., & Resumo, R. (2004). Linfoma de Hodgkin – Conceitos actuais Hodgkin's lymphoma – an update. *Medicina Interna*, 11(4), 207–215.
- Mayrink, G. T. C. (2016). *Expressão do Vírus Epstein-Barr em Células Tumorais do Linfoma de Hodgkin Clássico: correlação com fatores desfavoráveis e sobrevida*. Universidade Federal de Juiz de Fora.
- Monteiro, T. A. F., Arnaud, M. V. C., Monteiro, J. L. F., Costa, M. R. M. da, & Vasconcelos, P. F. da C. (2016). Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 7(1), 27–31. <https://doi.org/10.5123/S2176-62232016000100003>
- Moreira, A. H. (2012). *Deteção de vírus oncogênicos (EBC, HHV8 e SV40) em linfomas humanos e correlação com dados clinicopatológicos*. Fundação Antônio Prudente.
- Piña-Oviedo, S., & Moran, C. A. (2016). Primary Mediastinal Classical Hodgkin Lymphoma. *Advances in Anatomic Pathology*, 23(5), 285–309. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000119>
- Ribeiro-Silva, A., & Zucoloto, S. (2003). O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 36(1), 16–23. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i1p16-23>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Salomone, G., La Spina, M., Belfiore, G., Bertuna, G., Cannavò, L., Catanzaro, S., D'Amico, S., Meli, M., Musumeci, A., Salvatorelli, L., Scuderi, M. G., Spatola, C., Valenzise, M., Di Cataldo, A., & Russo, G. (2021). Spinal cord compression as tumor onset: an unusual case report of Hodgkin lymphoma in a teenager. *BMC Pediatrics*, 21(1), 358. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02834-6>
- Sixbey, J. W., Nedrud, J. G., Raab-Traub, N., Hanes, R. A., & Pagano, J. S. (1984). Epstein–Barr Virus Replication in Oropharyngeal Epithelial Cells. *New England Journal of Medicine*, 310(19), 1225–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJM198405103101905>
- Souza, L. N. S. (2010). *Doença de Hodgkin: análise do protocolo DH-II-90*. Universidade de São Paulo.
- Tubiana, M., Henry-Amar, M., Carde, P., Burgers, J. M., Hayat, M., Van der Schueren, E., Noordijk, E. M., Tanguy, A., Meerwaldt, J. H., & Thomas, J. (1989). Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood*, 73(1), 47–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462943>