

Doença de Hodgkin na Criança. Experiência de 10 Anos.

PAULA LOPES DA COSTA, ANA FORJAZ DE LACERDA, ESTER VIEIRA, MÁRIO CHAGAS, ANTÓNIO AMBRÓSIO,
ANA NETO, FILOMENA PEREIRA, MARIA JOSÉ RIBEIRO, ANTÓNIO GENTIL MARTINS, MÁRIO SOUSINHA

*Serviço de Pediatria
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil – Centro de Lisboa*

Resumo

Objectivos: Caracterizar os casos de Doença de Hodgkin (DH) seguidos no Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil – Centro de Lisboa (IPOFG-L) e avaliar a eficácia e efeitos secundários do tratamento. **Métodos:** Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes admitidos com DH no IPOFG-L entre Janeiro de 1987 e Dezembro de 1996. **Resultados:** Foram estudados 53 doentes (40M/13F), com idades entre 2 e 14 anos (12% <5, 44% 5-10, 44% 10-14 anos). O intervalo de tempo entre as manifestações da doença e a entrada no Serviço foi inferior a 1 mês em 19% dos doentes, mas superior a 6 meses em 34%. As manifestações iniciais foram as adenomegalias isoladas em 66% das crianças, das quais 80% em localização cervical. Havia envolvimento do mediastino em 51% dos doentes. O subtipo histológico predominante foi a esclerose nodular (71%). Em relação ao estadiamento, a distribuição foi a seguinte: estadio I - 24%; estadio II - 42%; estadio III - 24%; estadio IV - 10%; 28% dos doentes apresentavam sintomas B. A terapêutica utilizada na maioria dos casos foram ciclos MOPP-ABVD, seguidos de radioterapia de baixa dose, com os seguintes resultados: 83% - remissão completa; 5,5% - remissão parcial; 7,5% - não resposta. Verificou-se recidiva em 5,5% dos casos. Três doentes realizaram transplante de medula óssea. A taxa global de mortalidade foi de 9%; em 2 doentes por infecção e em três por progressão da doença. **Conclusão:** Patologia rara na idade pediátrica, sendo a apresentação mais frequente as adenomegalias cervicais e supraclaviculares, devendo estar presente como um dos diagnósticos diferenciais mais importantes num quadro de adenomegalias. A radiografia de tórax e a citologia aspirativa são exames de primeira linha. O Serviço de Pediatria do IPOFG-L tem registado bons resultados com a modalidade terapêutica utilizada, com uma sobrevivência global de 88% aos cinco anos na amostra apresentada.

Palavras-Chave: Adenomegalias, criança, clínica, citologia aspirativa, Doença de Hodgkin, terapêutica, sobrevivência.

Correspondência: Paula Lopes da Costa
Serviço de Pediatria
Instituto Português de Oncologia de Francisco
Gentil – Centro de Lisboa
Rua Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa Codex
Tel.: 21 722 98 00 / Fax: 21 720 04 17

Aceite para publicação em 04/09/2000.
Entregue para publicação em 19/07/1999.

Summary

Hodgkin's Disease in Children. Ten Years Experience.

Objectives: To characterize the patients followed at the Department of Pediatrics of the Portuguese Oncology Institute – Lisbon (IPOFG-L) with a diagnosis of Hodgkin's disease (HD). **Methods:** Retrospective analysis of the clinical files of patients admitted with HD to the IPOFG-L between January 87 and December 96. **Results:** 53 patients were studied (40M/13F); age range was 2-14 years (12% <5, 44% 5-10, 44% 10-14 years). The time interval between the first manifestations of disease and referral to the Institute was less than 1 month in 19% of patients, but more than 6 months in 34%. Most of the children (65%) had isolated adenopathies (80% cervical). There was mediastinal involvement in 51% of cases. Nodular sclerosis was the most frequently encountered histological subtype (71%). Stage distribution was as follows: stage I - 24%, stage II - 42%, stage III - 24% and stage IV - 10%; there were B symptoms in 28% of patients. Most cases were treated with 4-6 cycles of alternating MOPP-ABVD, followed by low-dose radiotherapy. In 83% of patients complete remission was attained; in 5,5% there was only partial remission and 7,5% were treatment failures. 5,5% of patients relapsed after stopping therapy. Three patients were submitted to autologous transplant. Mortality rate was 9% (3 patients died of disease progression, 2 of infection). **Conclusion:** Although a rare pathology in the pediatric setting, it should always be remembered as a possible diagnosis when studying a patient with adenopathies, especially cervical and supraclavicular. Chest X-ray is very important, as well as fine needle aspiration cytology, which allows for a quick diagnosis. Our Department has achieved satisfactory results with the present scheme, with an overall survival of 88% at five years.

Key-Words: Adenopathies, aspiration cytology, child, clinical picture, Hodgkin's disease, treatment, survival.

Introdução

A Doença de Hodgkin (DH), descrita pela primeira vez em 1832, viu o seu diagnóstico melhor definido no início deste século, quando Sternberg (1898) e Reed

ABREVIATURAS UTILIZADAS

DH	Doença de Hodgkin
DP	Desvio padrão
F	Sexo feminino
IPOFG-L	Instituto Português de Oncologia, Centro de Lisboa
M	Sexo masculino
MOPP-ABVD	Acrônimo de faixas alternadas de quimioterapia; mustarda nitrogenada, oncovin, procarbazona, prednisona - adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
OPPA-COPP	Acrônimo de faixas alternadas de quimioterapia; oncovin, procarbazona, prednisona, adriamicina / / ciclofosfamida, oncovin, procarbazona, prednisona
PALOP	Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa
TAC	Tomografia axial computadorizada
VS	Velocidade de sedimentação

(1902) fizeram a descrição histopatológica da doença, caracterizando as células de Sternberg-Reed: células gigantes multinucleadas, aneuplóides, heterotransplantáveis e mitoticamente activas^(1, 2). Em 1940 descobriram-se as mustardas nitrogenadas e os seus poderosos efeitos no tecido linfóide normal e maligno, vindo a alterar o tratamento desta doença e o seu prognóstico^(1, 2).

A DH tem uma incidência etária bimodal, sendo o primeiro pico registado antes da adolescência e o segundo pico a partir da quinta década de vida. Existem numerosos relatos de doenças entre parentes em 1.º grau da mesma geração e entre pais e filhos, o que suscita a questão: existirá uma predisposição genética? ou uma exposição comum a um agente causal? A doença é mais comum em indivíduos com imunodeficiência congénita, como por exemplo a ataxia-telangiectasia, ou adquirida, como a SIDA^(1, 3). Muitos vírus e bactérias têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos envolvidos nesta doença. Contudo o único facto comprovado é a associação entre doença de Hodgkin e títulos elevados de anticorpos para o vírus de Epstein-Barr. O DNA do vírus de Epstein-Barr foi detectado nas células de Sternberg-Reed por hibridização *in situ*, sobretudo na doença de celularidade mista^(4, 5, 6, 7).

A apresentação clínica mais habitual são as adenomegalias, de localização cervical ou supraclavicular, de consistência mais firme que os gânglios inflamatórios e com textura de borracha. A DH entra, assim, no diagnóstico diferencial de diversas patologias comuns na prática diária Pediátrica, em especial de doenças inflamatórias que cursam com adenomegalias, causadas por vírus, bactérias, micobactérias ou toxoplasmose. O síndrome mononucleósico pode ser a explicação inicialmente dada

para um quadro de adenomegalias, contudo se persiste ao longo do tempo deve ser investigado. O Linfoma não Hodgkin pode apresentar-se com sinais e sintomas semelhantes, mas como a sua taxa de crescimento é maior, sinais de rápido *turnover* celular, como sejam o ácido úrico e a desidrogenase láctica aumentados são mais comuns. Tumores como o carcinoma nasofaríngeo ou o sarcoma de tecidos moles podem também apresentar-se como adenopatias metastáticas cervicais. Uma massa mediastínica num doente assintomático tem de ser diferenciada de um timo normal.

O Serviço de Pediatria do IPOFG de Lisboa constitui o Centro de referência para a patologia oncológica da região Sul do país, regiões autónomas da Madeira e Açores e Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP). Os autores pretendem com o presente trabalho transmitir a experiência recente do Serviço em relação a esta patologia.

Material e Métodos

Realizámos uma análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes admitidos no Serviço de Pediatria do IPOFG de Lisboa, no período de dez anos compreendido entre Janeiro de 1987 e Dezembro de 1996, com o diagnóstico de DH. Analisaram-se os seguintes parâmetros: sexo, idade, naturalidade, intervalo de tempo entre as manifestações da doença e a entrada no IPOFG, manifestações iniciais da doença, exames complementares realizados, subtipo histológico, estadiamento, terapêutica e evolução.

Resultados

Foram estudados 53 doentes admitidos por DH, 40 do sexo masculino (76%) e 13 do sexo feminino (24%). 63% eram naturais de Lisboa, Alentejo e Algarve, 11% das Regiões Autónomas da Madeira e Açores e 26% provinham dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa. 12% dos doentes tinha idade inferior a cinco anos, 44% entre cinco e dez anos e 44% entre dez e catorze anos. A média etária foi de 11,6 anos no sexo feminino (7-14 anos; mediana 12 anos) e de 7,5 anos no sexo masculino (2-14 anos; mediana 7 anos).

Analizando o intervalo de tempo entre o aparecimento das manifestações da doença e a entrada no Serviço, constatamos que foi inferior a um mês em 19% dos doentes, mas superior a seis meses em 34% (Fig. 1). De realçar que em 71% dos doentes provenientes dos PALOP esse intervalo foi superior a seis meses.

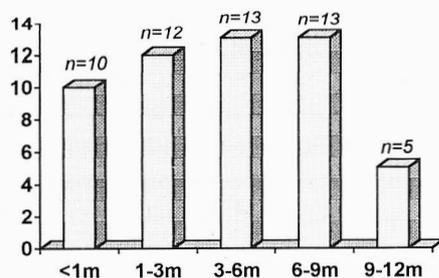


FIG. 1 – Intervalo de tempo entre as manifestações da doença e a entrada no IPOFG-L (em meses).

Na maioria dos doentes a manifestação inicial da doença foi como adenomegália(s) isolada(s) (Quadro I), das quais 80% localizadas nos grupos cervical e supraclavicular (Quadro II). Sintomas sistêmicos inespecíficos, (fadiga, anorexia e perda de peso) ou organomegalias são também apresentações comuns da doença. Num doente o diagnóstico foi estabelecido no decurso da investigação de uma pancitopénia e num outro após achado ocasional de alargamento do mediastino numa radiografia de tórax.

QUADRO I
Manifestações iniciais da doença

Adenomegalias	66%
Adenomegalias + sintomas gerais (perda de peso, febre, astenia, anorexia)	13%
Sintomas graves	5%
Sintomas gerais + organomegalias	4%
Adenomegalias + organomegalias	4%
Sintomas gerais + adenomegalias + organomegalias	4%
Achado radiológico	2%
Pancitopénia	2%

QUADRO II

Localização das adenomegalias por regiões anatómicas na doença inicial.

Cervical, supraclavicular	80%
Cervical, supraclavicular + Axilar	9%
Axilar	2%
Cervical + Axilar + Iliaco	2%
Cervical + Axilar + Inguinal	2%
Inguinal	5%

A avaliação complementar realizada a estes doentes inclui: a determinação sérica da velocidade de sedimentação (VS), a cuprémia e o doseamento sérico do fibrinogénio (Quadro III). A VS elevada apresenta-se como um bom marcador, embora inespecífico, da doença, estando elevada em 81% dos doentes em que foi pesquisada. Compreende ainda a proteinograma; o medulograma e biópsia óssea em todos os estadios, excepto I e IIA e gamagrafia óssea se há suspeita de lesão óssea ou fosfatos alcalina elevada.

QUADRO III

Exames complementares: parâmetros séricos

VS aumentada	39/48 - 81%
CUPRÉMIA aumentada	22/39 - 56%
FIBRINOGENIO aumentado	28/44 - 64%

A avaliação imagiológica compreende uma radiografia de tórax, que se apresentou normal em 52% dos doentes, sendo o alargamento do mediastino a alteração mais frequentemente observada (Quadro IV). Inclui, também, uma tomografia axial computadorizada (TAC) cervico-toraco-abdomino-pélvica, que no nosso grupo de doentes só não foi realizada em três por circunstâncias pontuais. Em cinco doentes foi realizada uma cintigrafia com gálio⁶⁷ (exame especialmente importante nos doentes que apresentam envolvimento extenso do mediastino), cujos resultados foram sobreponíveis aos obtidos pela TAC.

QUADRO IV

Exames complementares. radiografia de tórax

Normal	52%
Adenomegalias no mediastino	31%
Adenomegalias no mediastino e hilo	13%
Nódulos no parênquima	2%
Patologia no parênquima e mediastino	2%

Na altura da apresentação da doença, existia envolvimento do mediastino em 51% dos doentes. De referir que em 5 doentes (9%) a doença apresentava uma localização exclusivamente infradiafragmática. Durante o estadiamento clínico, constatou-se que em 11 doentes (21%) havia envolvimento do baço, em seis (11%) do fígado e em quatro (7,5%) havia compromisso do pulmão.

Na abordagem inicial de adenomegalias com características patológicas utilizamos a citologia aspirativa com

agulha fina que a maioria das vezes permite obter de forma rápida um diagnóstico. No entanto, para caracterização do subtipo histológico torna-se necessária a excisão/biópsia de um gânglio. A citologia é suficiente para confirmar uma recidiva.

De acordo com a Classificação de Rye ⁽¹⁾, o subtipo histológico predominante foi a esclerose nodular (EN) (71%), seguido da celularidade mista (CM) (17%). Em dois doentes não foi possível obter o subtipo histológico, pelo facto do diagnóstico ter sido feito no estrangeiro e essa informação não nos ter sido facultada (Fig. 2).

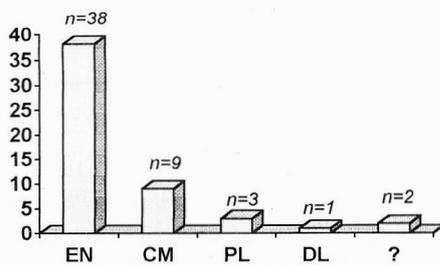


FIG. 2 – Subtipos histológicos. (PL-predomínio linfocitário, DL-depleção linfocitária).

A DH dissemina-se, por contiguidade, para gânglios linfáticos adjacentes, até tarde na progressão da doença. A Classificação de Ann Arbor ⁽¹⁾, utilizada actualmente para estadiamento baseia-se nesse princípio. Segundo esta, 24% dos doentes pertencem ao estadio I, 42% ao estadio II, 24% ao estadio III e 10% ao estadio IV (Fig. 3). Os sintomas B, definidos por presença de febre, sudação nocturna ou perda de peso superior a 10% nos seis meses precedentes, estavam presentes em 28% dos doentes.

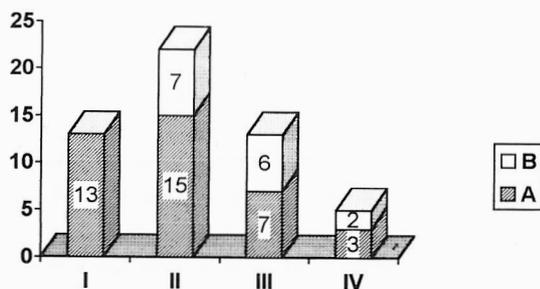


FIG. 3 – Distribuição por estadios.

94% dos doentes foram tratados com ciclos alternados de MOPP-ABVD (mustarda nitrogenada, oncovin, procarbазина, prednisona – adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), seguidos de radioterapia em baixa dose. Apenas três doentes no estadio IV realizaram outro esquema de quimioterapia que não o anteriormente referido, e que consistiu em ciclos de OPPA-COPP (oncovin, procarbазина, prednisona, adriamicina / ciclofosfamida, oncovin, procarbазina, prednisona). Dois doentes não realizaram radioterapia, tal como programado inicialmente, por a situação clínica global não o ter permitido.

Após completar a terapêutica proposta, 83% dos doentes entraram em remissão completa, com um tempo médio para a sua obtenção de $7 \pm 2,6$ DP meses (4-15 meses) (Fig. 4).

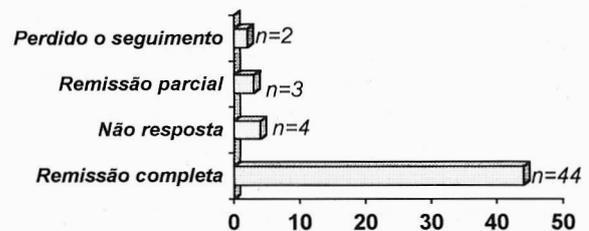


FIG. 4 – Evolução após terapêutica.

Ocorreu remissão parcial em três (5,5%) doentes (II-A, II-B, IV-A), todos com histologia de esclerose nodular. Após realização de novos esquemas terapêuticos dois entraram em remissão completa (o doente no estadio II-A realizou mais uma faixa MOPP-ABVD; o doente no estadio IV-A realizou VEEP Royal Marsden e auto-transplante de medula óssea (TMO); o doente no estadio II-B faleceu por progressão da doença, após realização de TMO.

Quatro doentes (7,5%) foram refractários ao tratamento inicial: um no estadio I-A, dois no estadio II-B e um no estadio IV-A; os três primeiros vieram a falecer, mesmo após recurso a novos esquemas terapêuticos. O doente no estadio IV-A teve evolução favorável, obtendo remissão completa após cumprir esquema terapêutico com OPPA-COOP e VBVP associado a radioterapia.

Ocorreram três recidivas (5,5%) (II-A, III-B, IV-B), entre seis a 18 meses após paragem do tratamento, reiniciando terapêutica. O doente no estadio II-A obteve remissão completa com a realização de mais uma faixa MOPP-ABVD e TMO, o doente no estadio III-B não obteve resposta, falecendo por progressão da doença e o doente

no estadió IV-B mesmo após recurso a outras alternativas de tratamento mantém doença.

Três doentes (5,5%) realizaram auto-transplante de medula óssea como forma de intensificação terapêutica, dois por remissão parcial e um por recidiva; 1 doente faleceu e dois estão bem, sem doença.

Dois doentes (4%) foram esplenectomizados (II-B e IV-A), um para diagnóstico inicial e outro para confirmação de recidiva.

Como complicações do tratamento há a registar um caso de neoplasia secundária (Linfoma não Hodgkin que surgiu 2 anos após o primeiro diagnóstico; o doente está bem, sem doença, com seguimento de 2 anos), um caso de hipotireoidismo e um caso de amenorreia.

A taxa global de mortalidade foi de 9% (5/53); dois doentes faleceram por infecção no decurso de aplasia e três doentes por progressão da doença.

Em Dezembro de 1998, este grupo de doentes apresenta um seguimento médio de 69 meses (25-139 meses), com uma sobrevivência global aos 60 meses de 88% (Fig. 5). Analisando a sobrevivência por estadios constata-se que aos 60 meses foi de 92% no estadió I, 84% no II, 86% no III e de 100% no IV. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,008$) na sobrevivência entre os doentes do grupo A (98%) e B (66%) (Fig. 6).

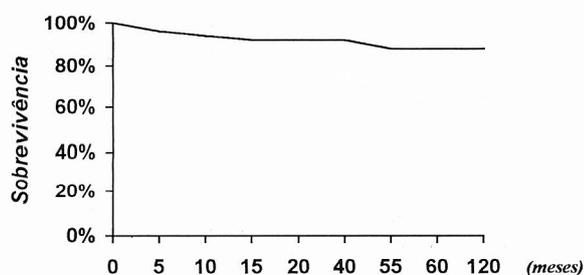


FIG. 5 – Curva de Kaplan-Meier. Sobrevivência global.

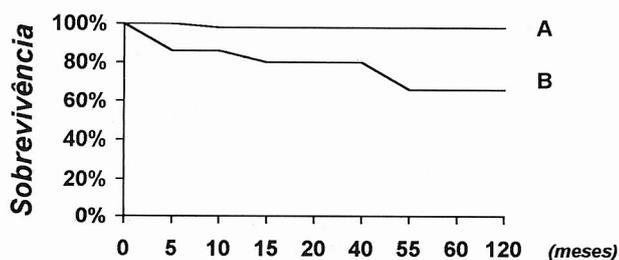


FIG. 6 – Curva de Kaplan-Meier. Sobrevivência por grupo (ausência ou presença de sintomas gerais).

Discussão

Na nossa amostra a epidemiologia da doença foi semelhante ao descrito na literatura, com predomínio do sexo masculino e rara na idade pré-escolar^(2, 8). A apresentação clínica mais habitual foram as adenomegalias de localização cervical e supraclavicular. Encontrámos envolvimento do mediastino na apresentação em 51% dos doentes, contudo alguns trabalhos referem valores superiores a 70%⁽¹⁾. A doença primária com apresentação infradiafragmática é rara, sendo referido na literatura valores de cerca de 3%, inferiores ao por nós encontrado (9%). Cerca de um terço dos nossos doentes tiveram manifestações sistémicas inespecíficas, o que também está de acordo com outras séries^(1, 2).

Alterações no hemograma (leucocitose com neutrofilia, linfopenia, eosinofilia, monocitose) indicam a presença de doença mais avançada e apesar de o quadro de pancitopenia ser raro, na nossa série tivemos uma criança com esta apresentação.

Verifica-se um atraso considerável no diagnóstico, traduzido por um intervalo de tempo superior a seis meses entre o aparecimento das manifestações da doença e a realização do diagnóstico em 34% dos doentes, o que se deve em grande medida ao grupo de doentes proveniente dos PALOP.

Na investigação diagnóstica, além do exame físico, que deve incluir uma caracterização cuidadosa dos gânglios aumentados, é essencial ter uma radiografia de tórax para avaliar a existência e extensão de massa mediastínica e avaliar a permeabilidade da via aérea. O hemograma frequentemente não revela alterações, contudo a velocidade de sedimentação e o cobre sérico com frequência estão aumentados, reflectindo a activação do sistema retículo-endotelial e correlacionando-se com a actividade da doença^(1, 9). A citologia aspirativa com agulha fina de um gânglio suspeito é uma técnica de fácil execução, que permite ter num curto período de tempo uma confirmação do diagnóstico⁽¹⁰⁾. Temo-la utilizado no nosso Serviço com muito bons resultados. Nos casos positivos, segue-se a biópsia de um gânglio para caracterização do subtipo histológico. A TAC torácica identifica doença não observada na radiografia, incluindo envolvimento do parênquima pulmonar, pleura e pericárdio, os locais extralinfáticos mais comuns. A TAC abdominal e pélvica avaliam a extensão da doença infradiafragmática.

No nosso Serviço, tal como na maioria dos Centros Oncológicos Pediátricos, houve desde a última década uma aderência progressiva ao estadiamento clínico em detrimento do cirúrgico⁽¹¹⁾. Muito contribuiu para tal o progresso assinalável da tecnologia de imagem (TAC, Ressonância magnética nuclear, cintigrafia com galium-SPEC), que permite uma melhor caracterização e indivi-

dualização das lesões. Também a linfangiografia tão útil e defendida no passado, mas sempre de difícil técnica na criança, deixou há muitos anos de ser nossa prática. Aceitando o estadiamento clínico evita-se a morbilidade da laparotomia com múltiplas biópsias e a esplenectomia sistemática, indutora de grave imunossupressão na criança pequena e risco aumentado de leucemia aguda.

Nos países desenvolvidos o subtipo histológico predominante é a esclerose nodular, que na nossa série foi encontrado em 71% dos doentes. É curioso referir que em revisões anteriores feitas no nosso Serviço há cerca de duas décadas ⁽¹²⁾ predominava então a celularidade mista – mais um facto a atestar a evolução socio-económica da nossa Sociedade?

A DH tem actualmente uma elevada percentagem de cura que atinge valores próximos dos 90% nos estadios baixos (I-IIIa). Nos estadios avançados com invasão extraganglionar ou nas formas com grande massa mediastínica e quando há sintomas (estadios B) os resultados são mais modestos, mas mesmo assim obtêm-se sobrevivências longas sem doença em 60-70% dos casos ⁽¹³⁾.

O planeamento da terapêutica da DH na criança requer uma abordagem multidisciplinar desde a altura do diagnóstico. Os objectivos são assegurar a melhor hipótese de sobrevivência a longo prazo sem doença, com o menor risco possível de toxicidade do tratamento ^(9, 14, 15). A terapêutica combinada é universalmente aceite em Pediatria, porque o estadiamento clínico menos rigoroso obriga ao uso de quimioterapia e porque assim podemos baixar a dose de radioterapia, reduzindo as suas sequelas no indivíduo em crescimento ^(2, 16, 17, 18, 19). O esquema de tratamento que usamos com quimioterapia combinada MOPP-ABVD e radioterapia de baixa dose é largamente utilizado noutros Centros Oncológicos e tem-se revelado de grande eficácia, embora com efeitos secundários não desprezíveis, de que se citam nomeadamente as neoplasias secundárias, as disfunções hormonais e a toxicidade cardiopulmonar. Em este protocolo o Serviço de Pediatria do IPOFG-L tem registado bons resultados, com uma taxa de sobrevivência sem doença a cinco anos de 88%, na amostra estudada, valor global corroborado por outros apresentados na literatura ^(1, 2). A existência de sintomas B determina um prognóstico menos favorável, que no nosso estudo se traduziu por uma sobrevivência sem doença aos cinco anos de 66%, significativamente inferior à taxa de 98% verificada nos doentes sem estes sintomas.

A evolução por nós encontrada, com 5,5% de remissões parciais, 7,5% de doentes refractários ao tratamento e 5,5% de recidivas é semelhante ao descrito noutras séries internacionais. A DH em recaída pode ainda ser curada, sobretudo se essa recaída for tardia (surgindo

mais de 12 meses após a paragem do tratamento). Actualmente a nossa atitude é de proceder a uma consolidação com megaterapia, seguida de auto transplante com células progenitoras de medula óssea e/ou sangue periférico, em todas as segundas remissões completas ou com boa resposta parcial. Em 3 crianças autotransplantadas nestas condições 2 estão actualmente bem, sem doença e com sobrevivência pós transplante de 36 e 41 meses.

Relativamente aos efeitos secundários registámos o aparecimento de uma segunda neoplasia – um linfoma não Hodgkin do mediastino ocorrido 2 anos após o primeiro diagnóstico. Porque o lapso de tempo era curto, a dose de radioterapia não ultrapassou os 20 Gy e o doente não irradiou o mediastino. Não é fácil no entanto estabelecer uma relação causal entre esta e a segunda neoplasia – a acção da quimioterapia e/ou uma predisposição individual afiguram-se-nos como hipóteses mais prováveis. Os outros 2 efeitos secundários foram endócrinos (hipotireoidismo e amenorreia). Pensamos no entanto que esta «escassez» de secundarismo se deve ao ainda curto período de seguimento. É de prever que a continuação de um controle clínico e laboratorial regular destes jovens a longo prazo venha a revelar outros efeitos descritos na literatura.

Agradecimentos

Serviço de Anatomia Patológica e Serviço de Radiologia do Instituto Português de Oncologia de Francisco gentil de Lisboa.

Bibliografia

1. Donaldson SS, Hudson MM. Hodgkin's Disease. In: Pizzo, Poplack. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd edition Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia - New York 1997: 523-40.
2. Hudson MM, Donaldson SS. Pediatric Clinics of North America 1997; 44(4): 891-906.
3. Costello R, Heuberger L, Petit N, Gastaut JA. Hodgkin's disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Rev Med Interne* 1998; 19(8): 558-64.
4. Kusuda M, Ikatura H. A comparison of epidemiologic, histologic and virologic studies on Hodgkin's disease in Western Kenya and Nagasaki, Japan. *Amer J Trop Med Hyg* 1998; 59 (5): 801-7.
5. Maca KJ. Molecular biology aspects of Hodgkin's disease. *Vnitr Lek* 1998; 44(6): 370-2.
6. Levine R, Caplan L, Baum M. Self reported infectious mononucleosis and 6 cancers: a population based, case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3): 2-4.
7. Andrico JA, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Childhood Hodgkin's disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein Barr virus. *Mod Pathol* 1997; 10(4): 366-71.

8. Westergaard T, Andersen PK. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person years. *Int J Cancer* 1997; 72(6): 977-81.
9. Fleury J, Legros M, Plagne R. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in first complete or partial remission for poor prognosis Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1996; 20(3-4): 259-66.
10. Wakely PE Jr. Fine needle aspiration cytopathology of malignant lymphoma. *Clin Lab Med* 1998; 18(3): 541-59.
11. Brice P. Staging of Hodgkin's disease. *Rev Prat* 1998; 48(10): 1070-4.
12. Brites M, Valença de Sousa J. Hodgkin's disease in children. *Cancer* 1981; 48: 1550-6.
13. Hunger SP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low dose involved field radiotherapy in Pediatric Hodgkin's disease – The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-6.
14. Hagemester FB. Hodgkin's disease: the next decade. *Leuk Lymphoma* 1996; 21 (1-2): 53-61.
15. Sackmann MF, Quinteros R. Hodgkin's disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(6): 544-52.
16. Dorffel W, Albrecht M, treuner J, Ruhl U. Multinational therapy study for Hodgkin's disease in children and adolescents GPOH-DH 95. Interim report after 2,5 years. *Klin Pediatr* 1998; 210(4): 212-9.
17. Wolf J, Engert A, Diehl V. Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr Opin Oncol* 1998; 10(5): 396-402.
18. Hudson MM, Poquette CA, Crist WM. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3592-600.
19. Weiner MA, Leventhal B, Chauvenet AR. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low dose total nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2769-79.