

Linfoma de Hodgkin e Autoimunidade: Existirá uma Relação?



Hodgkin's Lymphoma and Autoimmunity: Is There a Relationship?

Mónica JERÓNIMO¹, Sónia SILVA¹, Manuela BENEDITO², Manuel João BRITO¹
Acta Med Port 2015 Nov-Dec;28(6):749-753

RESUMO

Introdução: A relação entre linfomas e doenças autoimunes é descrita na literatura como bidirecional, existindo poucos dados em idade pediátrica. Este trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência de doenças autoimunes em crianças e adolescentes com linfoma de Hodgkin seguidos num Serviço de Oncologia Pediátrica.

Material e Métodos: Ao rever a casuística do Serviço de linfomas de Hodgkin nos últimos 16 anos (dados colhidos prospetivamente), constatou-se uma incidência aparentemente elevada de doenças autoimunes nas raparigas pelo que se realizou um estudo retrospectivo, com atualização do seguimento fora de tratamento, relativamente à existência de doenças autoimunes. Avaliaram-se: idade, sexo, tipo de doença autoimune, relação temporal com o linfoma, estágio e grupo histológico do linfoma e terapêutica efetuada.

Resultados: Incluíram-se 52 casos de linfoma de Hodgkin, dos quais sete (13,5%), todos do sexo feminino, tiveram uma doença autoimune diagnosticada previamente, em simultâneo ou posteriormente ao linfoma. As doenças autoimunes encontradas foram: artrite idiopática juvenil, doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, hepatite autoimune, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite de Hashimoto e púrpura trombocitopénica idiopática. Em quatro doentes o diagnóstico foi posterior ao linfoma, em dois, prévio, e num simultâneo. Todos os casos, exceto o diagnóstico simultâneo, estão fora de tratamento e sem recidiva da doença oncológica. Não se verificaram óbitos.

Discussão: Verificou-se uma importante prevalência de doenças autoimunes nas raparigas com linfoma de Hodgkin. Apresentamos os dados e discutimos possíveis causas desta relação com base numa revisão bibliográfica.

Conclusões: Esta associação deve ser evocada, sendo necessário mais estudos, sobretudo em idade pediátrica.

Palavras-chave: Criança; Doenças Autoimunes; Doença de Hodgkin.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between lymphomas and autoimmune diseases has been reported as bi-directional, however there is a few data in pediatric population. The aim of this work is to evaluate the prevalence of autoimmune diseases in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma followed in a Pediatric Oncology Unit.

Material and Methods: By reviewing Hodgkin's lymphomas data from the past 16 years (collected prospectively), an apparently large incidence of autoimmune diseases, mostly in female patients, was noted. We decided to do this retrospective study with an update on follow-up. Data analyzed: age, gender, autoimmune disease, temporal relation with lymphoma, lymphoma's stage, histologic subtype and treatment.

Results: Fifty-two cases were included, 7 (13.5%) of which, all female, had an autoimmune disease diagnosed previously, simultaneously or after lymphoma. Autoimmune diseases were: juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease, Behçet's disease, autoimmune hepatitis, systemic erythematosus lupus, Hashimoto's thyroiditis and idiopathic thrombocytopenic purpura. The diagnosis was made after lymphoma in 4 patients, before in 2 and simultaneously in 1 patient. All cases, except the one with simultaneous diagnosis, are out of treatment and without oncologic disease relapse. No deaths were registered.

Discussion: There was an important prevalence of autoimmune diseases in girls with Hodgkin's lymphoma. We present data and discuss the possible causes based on a literature review.

Conclusions: This relationship should be invoked, requiring more studies, especially in pediatric age.

Keywords: Autoimmune Diseases; Child; Hodgkin Disease.

INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) corresponde a aproximadamente 11% de todos os linfomas nos países ocidentais.¹ Apresenta uma distribuição bimodal com um primeiro pico na adolescência e adultos jovens e um segundo após os 50 anos de idade.¹⁻⁴ A sua etiologia é desconhecida embora haja fatores genéticos implicados e exista uma relação com a infeção pelo vírus de Epstein-Barr (EBV).^{2,4}

As doenças autoimunes são caracterizadas por uma reatividade desregulada de linfócitos dirigida contra antígenos do próprio indivíduo levando à lesão de tecidos alvo.^{2,5}

A relação entre doenças linfoproliferativas e autoimunes é amplamente reconhecida e tem sido reportada por vários autores.^{1,2,4,5} Começou por ser descrita após observação da importante incidência de linfomas em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea e sob terapêutica imunossupressora.^{1,6} Nos doentes imunodeprimidos pode ocorrer uma proliferação disfuncional e descontrolada de linfócitos que pode desencadear um risco aumentado de aparecimento de linfomas.² Nas últimas décadas, têm surgido dados que evidenciam o aumento do

1. Serviço de Oncologia Pediátrica. Hospital Pediátrico de Coimbra. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

2. Serviço de Hematologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mónica Jerónimo. monica.djeronimo@gmail.com

Recebido: 20 de Janeiro de 2015 - Aceite: 07 de Julho de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

risco de linfomas em doentes com desregulação primária ou secundária do sistema imunitário, sendo esta relação bidirecional.^{1,2,5-8} As doenças autoimunes podem surgir antes, após ou em simultâneo com o linfoma.⁵ Ambas as patologias partilham alguns aspetos comuns nomeadamente a presença de distúrbios da apoptose, desregulação de citocinas e potencial relação com algumas infeções, nomeadamente pelo EBV.^{5,9} Por outro lado, apresentam semelhanças no que diz respeito ao tratamento com fármacos imunossupressores e citostáticos.^{5,9}

Na literatura, é principalmente descrita a relação das doenças autoimunes com o linfoma não Hodgkin. O primeiro caso de associação entre LH e anemia hemolítica autoimune foi descrito em 1967.¹⁰ Depois disso têm surgido vários relatos de relação entre doenças autoimunes e LH.^{1,5,10} No entanto a maioria dos casos são descritos em adultos, havendo escassez de séries exclusivas para a idade pediátrica.¹⁰ As doenças autoimunes mais frequentemente descritas em associação ao LH são as citopenias autoimunes (trombocitopenia e anemia hemolítica) e as doenças reumatológicas tais como o lúpus eritematoso sistémico (LES) e a artrite reumatoide.^{2,10}

As causas da relação entre LH e doenças autoimunes não estão ainda bem esclarecidas pensando-se, no entanto, que partilhem fatores genéticos e ambientais. Além disso, a estimulação imune e a inflamação crónicas associadas às doenças autoimunes poderá também aumentar o risco subsequente de aparecimento de linfomas. Por outro lado, a terapêutica utilizada nestas patologias, nomeadamente citostáticos e outros imunossupressores, terá igualmente influência nesta associação.^{1,2,5-8}

Este trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência de doenças autoimunes em crianças e adolescentes com LH seguidos no Serviço de Oncologia Pediátrica de um hospital central. Surgiu durante a avaliação dos dados da casuística de LH do Serviço (colhidos prospetivamente) onde foi constatada uma elevada incidência de doenças autoimunes. A casuística tem dados particulares como um atendimento quase exclusivo até aos 12 anos e 364 dias até 2010 e um atendimento até aos 17 anos e 364 dias a partir de 2011. Pretendeu-se ainda caracterizar a associação de ambas as patologias assim como a clínica e tratamento do LH nestes casos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de coorte com colheita retrospectiva de dados. Foram analisados os processos clínicos das crianças e adolescentes com menos de 18 anos acompanhadas e tratadas no Serviço de Oncologia Pediátrica de um hospital central com o diagnóstico de LH, entre janeiro de 1997 e junho de 2013.

O estágio do LH foi definido de acordo com a classificação de Ann Arbor e a caracterização histológica foi realizada com base na classificação da Organização Mundial de Saúde. Foi utilizado o protocolo de tratamento do LH do *Cancer Children Group* (CCG-5942) com uma adaptação institucional. Este prevê a realização de quatro ciclos de

quimioterapia (de 28 em 28 dias) para os estádios mais baixos (IA, IB e IIA) – regime A, seis ciclos para os estádios IIB, IIIA e IIIB – regime B e dois ciclos de 63 dias para o estágio IV – regime C – que inclui uma maior diversidade de citostáticos. Os doentes com *bulky disease* (doença extensa com massa mediastínica superior a 33% do diâmetro da cavidade torácica), com estágio IA, IB e IIA foram sempre tratados pelo regime terapêutico B. A radioterapia foi reservada para os casos de má resposta à quimioterapia ou progressão da doença constatada em tomografia por emissão de positrões (PET) após a realização dos dois primeiros ciclos.

Foram selecionados todos os doentes com diagnóstico de doença autoimune antes, após ou durante o diagnóstico e tratamento do LH.

Analisaram-se os seguintes dados: idade, género, estágio e grupo histológico do LH, presença e tipo de doença autoimune, relação temporal da doença autoimune com o LH, terapêutica e evolução do LH e antecedentes familiares de patologia autoimune ou neoplásica.

O levantamento e a consulta dos processos clínicos individuais foram realizados respeitando a confidencialidade e após aprovação do Diretor de Serviço. A recolha de dados respeitou os princípios éticos e deontológicos contemplados na declaração de Helsínquia.

RESULTADOS

Durante os 16,5 anos do estudo foram acompanhadas 52 crianças/adolescentes com LH, 52% do sexo masculino. O subtipo histológico mais frequente foi a esclerose nodular (71,1%), seguido de celularidade mista (15,4%) e predomínio linfocitário (13,5%). A maioria encontrava-se no estágio IIA (32,7%) seguido de IA (19,2%) e IVB (15,4%). A média de tempo de seguimento foi de 7,8 anos e a mediana de 7,2 anos. De referir que 31% dos doentes têm menos de cinco anos de tempo de seguimento.

Verificaram-se sete casos (13,5%) de doença autoimune, correspondentes ao mesmo número de crianças/adolescentes. Todos os casos surgiram no sexo feminino, com média de idade de 12,9 anos, com idade mínima de 1,4 e máxima de 19,5 anos (Tabela 1). Em quatro casos a doença autoimune surgiu após diagnóstico e tratamento do linfoma, em dois casos tinha sido diagnosticada previamente ao linfoma e num caso o diagnóstico foi simultâneo. Neste último caso (número sete) a clínica de apresentação foi poliartrite de grandes articulações com quatro meses de evolução associada a adenopatias supraclaviculares, sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal nos últimos seis meses superior a 10% do peso corporal) e manifestações neuropsiquiátricas (alterações de humor). Analiticamente apresentava anemia normocítica normocrómica, leucopenia e proteinúria nefrótica. A autoimunidade foi positiva nomeadamente anticorpos antinucleares e anti-dsDNA e a histologia da biopsia ganglionar confirmou tratar-se de LH. Apresentava, assim, critérios clínicos e laboratoriais compatíveis com LH e LES. Na Tabela 1 encontram-se descritos os sete casos.

Tabela 1 - Características clínicas dos casos de doença autoimune e linfoma de Hodgkin

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Ano diagnóstico LH	1999	2005	2008	2011	2011	2012	2013
Estádio LH	IIIA	IA	IVA	IVA	IVB	IIA	IIIB
Tipo histológico LH	CM	EN	EN	EN	EN	EN	PL
Tratamento LH	QT	QT	QT	QT	QT	QT + RT	ISS*
DAI	DII	Tiroidite de Hashimoto	HAI	Doença Behçet	PTI	AJL oligoarticular	LES
Idade no diagnóstico de LH (anos)	8	5,8	10,8	16,8	16,3	9,6	17
Idade no diagnóstico de DAI (anos)	19,5	7,8	14	13	17,7	1,4	17
Tempo no diagnóstico de DAI	P	P	P	A	P	A	S
Tempo após o tratamento do LH (meses)	132	17	36	-	5	-	-

A: Anterior; AJL: Artrite idiopática juvenil; CM: Celularidade mista; DAI: Doença autoimune; DII: Doença inflamatória intestinal; EN: Esclerose nodular, HAI: Hepatite autoimune; ISS: Imunossupressão; LES: Lúpus eritematoso sistémico; LH: Linfoma de Hodgkin, P: Posterior; PL: Predomínio linfocitário, PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática; RT: Radioterapia; S: Simultâneo; QT: Quimioterapia; * Corticoterapia + ciclofosfamida + micofenolato de mofetil.

Os casos de doença autoimune que surgiram após o diagnóstico e tratamento do linfoma ocorreram em média quatro anos após o linfoma, com um mínimo de cinco meses e máximo de onze anos. O tipo histológico mais comum foi a esclerose nodular (n = 5) e o estágio mais frequente foi o IV (Tabela 1).

Os primeiros seis doentes foram tratados segundo o protocolo de quimioterapia utilizado no serviço, tendo havido necessidade de realizar radioterapia no caso número seis, por apresentar PET positivo após dois ciclos de quimioterapia.

Quanto aos antecedentes familiares, verificou-se um caso de artrite reumatoide na família do caso número seis (avó) e um caso de neoplasia das glândulas salivares em familiar (avó) do caso número sete.

Os seis casos que cumpriram o protocolo em uso institucional para LH estão fora de tratamento. A adolescente com diagnóstico simultâneo de LH cumpre ainda tratamento para a doença autoimune (LES). Neste caso, a paciente apresentava lesões de neurolúpus e o diagnóstico inicial foi complicado por hipertensão arterial, hemorragia intracraniana e coma o que impossibilitou a realização de quimioterapia. Iniciou tratamento imunossupressor para o LES com metilprednisolona e ciclofosfamida, encontrando-se atualmente sob micofenolato de mofetil e prednisolona. A doença autoimune encontra-se parcialmente controlada, mas verificou-se uma boa resposta do LH ao tratamento imunossupressor, confirmada pela ausência de lesões hipermetabólicas em PET/tomografia axial computadorizada de controlo.

Até ao momento, não ocorreram recidivas da doença neoplásica e não se registaram óbitos neste grupo de doentes.

DISCUSSÃO

Neste estudo descrevemos a prevalência de doenças autoimunes numa população pediátrica de 52 doentes com LH, durante um período de 16,5 anos. Verificámos uma

importante prevalência (13,5%) superior à encontrada em outros estudos semelhantes.¹⁰ Em 2011, Jarrassé C et al, num dos poucos estudos existentes relativos a esta associação em idade pediátrica, encontraram uma prevalência de 1,2%.¹⁰ A maioria dos estudos em idade pediátrica diz respeito a casos clínicos isolados e existem poucas casuísticas sobre este assunto. Estudos em adultos mostram prevalências entre 8,6 e 12,9%.^{5,9} Admite-se que a incidência no nosso estudo seja semelhante aos estudos nos adultos pelo facto de termos uma média de tempo de seguimento de 7,8 anos.

A maioria dos casos de doença autoimune (57%) surgiu após o diagnóstico de LH. Tal como sugerido noutros estudos é possível que o LH ou mesmo o seu tratamento com citostáticos e radioterapia possa induzir alguma forma de alteração da imunidade e que poderá contribuir para o aparecimento posterior de doenças autoimunes.^{5,10} Por outro lado, os casos em que o aparecimento da doença autoimune é prévio ao LH poderão ser justificados por um aumento do risco de patologia neoplásica secundário a um estado crónico pró-inflamatório e de estimulação linfocitária.^{1,4,6,10}

Não é possível comparar estatisticamente a casuística global dos 52 casos de LH com os casos de doença autoimune atendendo às dimensões reduzidas da amostra. Apesar disso, verificou-se em ambos os grupos um predomínio dos casos de esclerose nodular, o que seria de esperar tendo em conta que é globalmente o tipo histológico mais comum.³ Existem, no entanto, estudos que apontam para um maior risco de doenças autoimunes em doentes com o subtipo histológico celularidade mista, o que não encontramos.⁴

Existe alguma diversidade no que diz respeito aos estádios, sendo, no entanto, o IV o mais frequente. Tal facto leva a colocar em questão se estádios mais avançados poderão de alguma forma aumentar o risco de desenvolvimento da doença autoimune.

Não se verificou predomínio no que diz respeito ao tipo de doença autoimune encontrada, ao contrário de outro

estudo realizado em idade pediátrica, no qual as citopenias autoimunes foram as mais frequentes, provavelmente relacionado com o pequeno número de doentes envolvidos.¹⁰

Na nossa amostra não se verificaram até ao momento recidivas da doença neoplásica ou óbitos, o que não está de acordo com um estudo recente que aponta para um pior prognóstico nos doentes com LH e doenças autoimunes prévias, reportando um risco elevado de morte após cinco a dez anos de doença.¹ Na casuística apresentada, alguns dos doentes têm um tempo de seguimento curto para que se possa negar esse risco.

Houve apenas um caso de história familiar de doença autoimune (artrite reumatoide). Ekström K et al concluíram da existência de um risco três vezes superior de desenvolver LH em filhos de doentes com artrite reumatoide⁸ e existem outros estudos onde é descrita uma associação entre o aparecimento de LH e uma história familiar de doenças autoimunes, sobretudo doença inflamatória intestinal.^{2,10-12} A terapêutica para as doenças autoimunes também tem sido implicada no aparecimento de neoplasias com um risco acrescido de LH.¹³

Embora o LH e outras doenças linfoproliferativas possam acompanhar-se de manifestações paraneoplásicas autoimunes, está bem estabelecida a relação entre as duas patologias, sendo bidirecional e partilhando mecanismos patogénicos similares.^{11,14} Existem diversas teorias que procuram explicar o aumento da prevalência de doenças autoimunes em doentes com doenças linfoproliferativas. De acordo com uma delas, os autoanticorpos, presentes em indivíduos saudáveis, são normalmente neutralizados por anticorpos anti-idiotípicos. Na doença linfoproliferativa, a produção de imunoglobulinas fica alterada e por conseguinte estes anticorpos anti-idiotípicos poderão ser insuficientes ou ineficazes com a consequente proliferação de autoanticorpos naturais que não serão neutralizados levando, assim, ao desenvolvimento de doenças autoimunes.⁵ É provável que vários destes processos envolvam mutações somáticas e hereditárias de diversos genes.^{5,11} O exemplo mais frequentemente descrito diz respeito a mutações do gene *Fas* que se sabe estarem relacionadas com doenças autoimunes e linfomas.^{5,11} Há também teorias que apontam para uma maior probabilidade de vir a desenvolver um linfoma em função da maior atividade e/ou duração da doença autoimune.¹¹ Tal teoria é difícil de sugerir a partir dos nossos dados tendo em conta o número reduzido da amostra.

A quimioterapia e a radioterapia desempenham igualmente um papel importante no aparecimento de doenças autoimunes.^{2,5,10,11} Durante o tratamento das doenças linfoproliferativas, como consequência da lise tumoral, poderão ficar expostos auto antígenos não reconhecidos pelo sistema imunitário, desencadeando assim uma reação auto-imune.⁵ Por outro lado, os próprios citostáticos poderão

umentar o risco de doenças linfoproliferativas, não existindo, no entanto, dados suficientes que estabeleçam quais destes fármacos estão mais frequentemente implicados.^{1,11} A radioterapia cervical é um exemplo clássico da relação entre este tratamento e o aparecimento posterior de tireoidite autoimune.¹⁰

O aparecimento de uma doença autoimune em associação ao LH implica uma elevada morbilidade uma vez que envolve a instituição de novos e diferentes tratamentos, um aumento do tempo de hospitalização para além da dificuldade terapêutica em determinados doentes.⁸ Exemplo disso é o caso número sete, com diagnóstico simultâneo de ambas as patologias cuja grave situação clínica impossibilitou o início da terapêutica para tratamento do linfoma seguindo o protocolo em uso na instituição. No entanto, o facto de ter ocorrido uma melhoria da doença neoplásica com o tratamento imunossupressor utilizado para tratamento do LES, é também um dado a favor de uma base etiológica e fisiopatológica comum.

CONCLUSÕES

A relação entre doenças autoimunes e linfoproliferativas é ainda de difícil compreensão. A amostra limitada do nosso estudo assim como o curto tempo de seguimento em alguns doentes não permitem concluir quais os fatores de risco e prognóstico envolvidos nesta associação. No entanto, os dados apresentados comprovam-na e devem permitir aumentar o índice de suspeição, levando a um diagnóstico e tratamento precoces de ambas as patologias. São necessários mais estudos, sobretudo em idade pediátrica, que melhor esclareçam e caracterizem esta complexa associação.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *J Clin Oncol.* 2010;28:5081-7.
2. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1321-30.
3. Pizzo PA, Poplack DG. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Philip A, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 638-59.
4. Kristinsson SY, Landgren O, Sjöberg J, Turesson I, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and risk for Hodgkin's Lymphoma by subtype. *Haematologica.* 2009;94:1468-9.
5. Váróczy L, Páyer E, Kádár Z, Gergely L, Miltényi Z, Magyar F, et al. Malignant lymphomas and autoimmunity - a single center experience from Hungary. *Clin Rheumatol.* 2012;31:219-24.
6. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:750-6.
7. Cecinati V, Brugnoletti F, D'Angiò MD, De Nicolò MC, De Vellis A, Coluzzi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia as unusual presentations of childhood Hodgkin lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:280-2.
8. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekblom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48:963-70.
9. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int.* 2002;22:233-7.
10. Jarrassé C, Pagnier A, Edan C, Landman-Parker J, Mazingue F, Masuy L, et al. Maladie de Hodgkin et auto-immunité chez l'enfant: à propos de 11 observations. *Arch Pediatr.* 2011;18:376-82.
11. Miller EB. Hodgkin lymphoma and autoimmunity: a two-way street. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10:276-7.
12. Mellemkjaer L, Alexander F, Olsen JH. Cancer among children of parents with autoimmune diseases. *Br J Cancer.* 2000;82:1353-7.
13. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology.* 2013;52:91-8.
14. Lechner K, Chen Y. Paraneoplastic autoimmune cytopenias in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:469-74.

Mónica JERÓNIMO, Sónia SILVA, Manuela BENEDITO, Manuel João BRITO

Linfoma de Hodgkin e Autoimunidade: Existirá Uma Relação?

Acta Med Port 2015;28:749-753

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

