

Linfoma primário das cavidades em doente com infecção VIH

Primary effusion lymphoma in a HIV infected patient

Sandra Gouveia, Marco Castro, Ruth Correia, Isabel Germano, Francisco Farrajota

Resumo

O linfoma primário das cavidades é um subtipo de linfoma não-Hodgkin (LNH), de ocorrência rara, prognóstico muito reservado, mais frequentemente descrito em indivíduos imunodeprimidos, em particular no contexto de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), no qual as células malignas proliferam exclusivamente nas cavidades serosas e que está associado ao vírus herpes humano tipo 8 (VHH8).

Os autores apresentam o caso de um doente com infecção VIH, internado por febre e queixas constitucionais e que desenvolveu, enquanto decorria estudo etiológico da síndrome febril, ascite volumosa e, ainda, derrame pleural direito e derrame pericárdico. O líquido ascítico mostrou a presença de células grandes linfóides com fenótipo não B e não T. Não foram evidenciadas massas tumorais, linfadenopatias ou envolvimento da medula óssea. O doente morreu 41 dias após o diagnóstico, sem ter iniciado quimioterapia. Ainda que não tenha sido possível a demonstração de infecção pelo VHH-8 nas células linfóides, os dados clínicos, citológicos e imunofenotípicos apontam para um diagnóstico altamente provável de linfoma primário das cavidades.

Palavras-chave: linfoma primário das cavidades, infecção VIH, síndrome febril.

Abstract

The primary lymphoma of cavities is a rare subtype of non-Hodgkin (NHL) with reserved prognosis, characterized by the proliferation of malignant cells exclusively in serosal cavities and is associated with infection by type 8 human herpes virus. It is more often described in immunosuppressed patients, particularly in the context of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).

We present a case of a patient diagnosed with AIDS, admitted in hospital for fever and systemic complaints. During the hospitalization he developed insidiously ascites, right pleural effusion and pericardial effusion. The ascitic fluid presented large lymphoid cells with non-B non-T phenotype. The study performed did not detect solid tumors, lymphadenopathies or bone marrow involvement. It was not possible to demonstrate lymphoid cells infection by HHV-8; clinical, cytologic and immunophenotypic data strongly suggest the diagnosis of primary lymphoma of cavities. The patient died 41 days after the diagnosis, before chemotherapy had been attempted.

Key words: pleural effusion lymphoma, HIV infection, fever of unknown origin.

INTRODUÇÃO

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é uma neoplasia com frequência associada à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) – o risco de LNH no contexto de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é aproximadamente 60 vezes superior ao da população em geral.¹ De acordo com a sua distribuição anatómica, podem distinguir-se o linfoma sistémico (cerca de 80% dos casos), o linfoma primário do sistema nervoso central (cerca de 20% dos casos) e o linfoma primário das cavidades (menos de 3% dos casos).²

Esta forma rara de apresentação caracteriza-se pela formação de efusões linfomatosas nas cavidades corporais, pleural, peritoneal e/ou pericárdica, sem evidência de massas tumorais contíguas, envolvimento ganglionar ou envolvimento da medula óssea.^{3,4,5} A análise dos derrames evidencia células de grandes dimensões, atípicas, com a particularidade de terem um fenótipo indeterminado, sendo a sua origem B revelada por estudos de genotipagem.¹⁻⁴ Do ponto de vista patogénico, o linfoma primário das cavidades tem sido relacionado com infecção pelo vírus herpes humano tipo 8 (VHH-8), conforme demonstrado por identificação por técnicas de biologia molecular;^{1-4,6} em cerca de metade dos casos é isolado concomitantemente material genético do vírus Epstein Barr (VEB).^{1,2,5} Este tipo de linfoma tem um comportamento muito agressivo, com deficiente resposta à quimioterapia, sendo geralmente fatal num curto período de tempo.^{3,5,7}

Serviço de Medicina 1.4 do Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

Recebido para publicação a 29.07.10
Aceite para publicação a 13.12.11

Embora com maior frequência associado à infecção pelo VIH, o linfoma primário das cavidades pode surgir noutros estados de imunodepressão, como, por exemplo, após transplante de órgãos sólidos; embora muito raramente, tem sido também descrito em indivíduos teoricamente imunocompetentes – são em geral idosos ou têm comorbilidades que condicionam provável fragilidade do seu sistema imunitário.^{8,9,10}

CASO CLÍNICO

Homem de 50 anos, raça caucasiana, operário da construção civil, internado por febre e queixas constitucionais.

Tratava-se de doente com história de toxicodpendência endovenosa (heroína e cocaína) até há cinco anos, infecção crónica por vírus da hepatite C e hábitos etanólicos marcados.

Iniciara, três meses antes, quadro de astenia, anorexia, perda ponderal, calculada em cerca de cinco quilos, e febre, de predomínio vespertino, atingindo 39°C e cedendo fracamente aos antipiréticos. Negava queixas focalizadas a órgãos ou sistemas, nomeadamente respiratórias, genitourinárias, gastrointestinais ou musculoesqueléticas. Tinha realizado duas semanas antes, no contexto de investigação do quadro referido, *screening* para VIH que fora positivo.

À observação inicial o doente apresentava-se muito emagrecido, com mau estado geral, desidratado, descorado e febril. Sem icterícia, estigmas de doença hepática, alterações da pele e/ou mucosas, adenomegalias palpáveis ou lesões orofaríngeas. O exame pulmonar não mostrava alterações. A auscultação cardíaca evidenciava diminuição dos sons cardíacos, sem sopros ou outros ruídos anómalos. Na avaliação abdominal salientava-se hepatomegalia, de consistência elástica, superfície lisa, bordo rombo, indolor, cerca de 2 centímetros abaixo do rebordo costal direito na linha médioclavicular, não se objectivando esplenomegalia ou outras alterações. O exame neurológico era normal.

Da avaliação laboratorial realizada à entrada destacavam-se: pancitopenia (hemoglobina: 8.2 g/dL, eritrócitos: 2.670.000/mm³, com constantes globulares normais; leucócitos: 2.560/mm³, neutrófilos: 64.4%; plaquetas: 29.000/mm³), parâmetros de coagulação conservados, bioquímica normal.

A radiografia de tórax mostrou ligeiro aumento do índice cardio-torácico, não sendo evidentes aspectos sugestivos de lesão pleuroparenquimatosa activa. O

electrocardiograma evidenciou ritmo sinusal, com complexos QRS de baixa voltagem, sem outras alterações.

Foi confirmada por Western Blot infecção pelo VIH1, salientando-se no estudo das populações linfocitárias contagem de células CD4 de 61/mm³ (8%) com índice CD4/CD8 de 0.10.

Confirmou-se também infecção pelo vírus da hepatite C. Os marcadores para hepatite B eram negativos, à excepção do anticorpo anti-HBc total, as serologias para citomegalovírus e toxoplasma eram compatíveis com infecção antiga e o VDRL era negativo.

Os exames microbiológicos de sangue periférico e medular, urina, suco gástrico e líquido cefalorraquidiano foram negativos.

O estudo do liquor por técnicas de biologia molecular/PCR foi negativo, nomeadamente para micobactérias, vírus do grupo herpes e toxoplasma.

O mielograma foi inconclusivo, com celularidade escassa e parcialmente destruída, enquanto a biopsia óssea mostrou alterações compatíveis com dismielopoiese associada ao VIH.

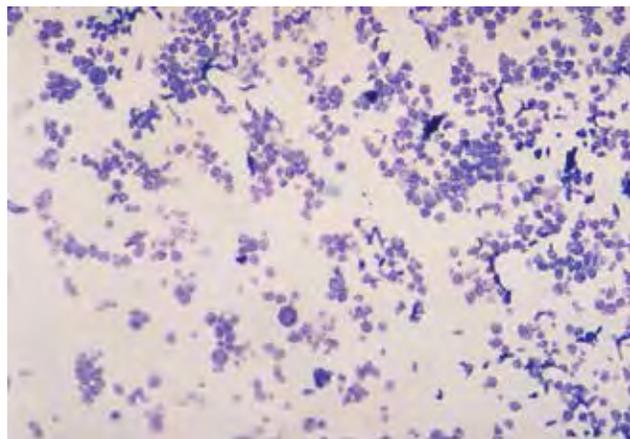
Não se procedeu a biopsia hepática face aos desfavoráveis parâmetros hematológicos para abordagem percutânea e não disponibilidade em tempo útil do exame por via transjugular.

O ecocardiograma mostrou derrame pericárdico anterior e posterior, com 6-9 mm de variação, sem evidência de vegetações.

A ecografia abdominal revelou hepatoesplenomegalia e ascite nos vários quadrantes abdominais. A tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica confirmou a presença de hepatoesplenomegalia e ascite e mostrou, ainda, fina lâmina de derrame pleural direito, que, igualmente, viria a tornar-se perceptível em avaliação radiológica convencional. Nenhum destes exames de imagem identificou adenomegalias ou massas de outra natureza.

Procedeu-se, ainda, a broncofibroscopia com colheita de produtos biológicos, após o que foi iniciada prova terapêutica para tuberculose, com combinação de quatro antibacilares de primeira linha. Não houve, contudo, qualquer resposta a esta medida e os exames para micobactérias (directo, cultural e técnica de PCR) viriam a revelar-se negativos. Também a pesquisa de *pneumocistis* e fungos foi negativa e não se evidenciaram células neoplásicas.

Entretanto, e em simultâneo com deterioração do estado geral do doente, a ascite detectada nos exames



Exame anatomopatológico de líquido ascítico.

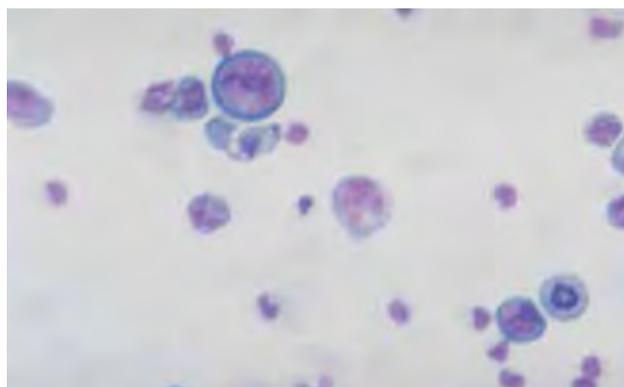
FIG. 1

imagiológicos tornou-se clinicamente evidente e progressivamente mais volumosa. A sua etiologia foi interpretada no contexto de provável doença hepática crónica, para a qual contribuiriam os hábitos etanólicos e a infecção pelo vírus da hepatite C, hipótese esta que pareceu corroborada pelo facto de o líquido ascítico apresentar características de um transudado (proteínas de 1.3 g/dl, LDH de 52 U/L), com ADA inferior a 1 U/L e exames bacteriológico e micobacteriológico negativos. Não foi possível, pelos motivos já referidos, e agora também pelo importante volume de ascite, proceder a biopsia hepática para confirmação histológica deste diagnóstico.

O exame anatomo-patológico do líquido ascítico descrevia um sedimento hiper celular constituído por células de grandes dimensões – Fig. 1, com atipia nuclear (aumento da relação núcleo/citoplasma, hiper cromasia celular e pequena orla citoplasmática) – Fig. 2. O exame imunocitoquímico mostrou que estas células marcavam positivamente com os anticorpos monoclonais CD45 e CD30, sendo negativas para CK7, CK20 e calretinina – Fig. 3.

A presença de células grandes linfóides com fenótipo não B e não T no líquido ascítico, associada a não evidência de massa tumoral contígua, linfadenopatias ou envolvimento da medula óssea, apontou-nos o linfoma primário das cavidades como hipótese diagnóstica mais provável. Não foi possível efectuar a pesquisa de VHH-8 e de VEB nas células neoplásicas, por não disponibilidade atempada da necessária tecnologia.

O doente foi então referenciado a avaliação por hematologia a fim de programar eventual quimio-



Exame anatomopatológico de líquido ascítico.

FIG. 2

rapia e iniciou terapêutica anti-retrovírica de elevada potência (HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy* -) com combinação de tenofovir, emtricitabina e lopinavir/ritonavir.

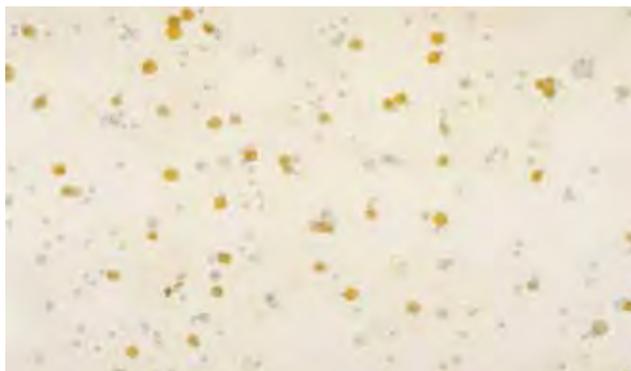
Entretanto, a situação clínica, já em franca deterioração, é agravada por pneumonia nosocomial intercorrente complicada de pneumotórax – a evolução mantém-se desfavorável e o doente acaba por falecer ao 41º dia de internamento. Não foi realizada autópsia.

DISCUSSÃO

Na prática clínica, o médico é muitas vezes confrontado com situações que desafiam a sua perícia e os seus conhecimentos científicos. Isto é particularmente verdade para a febre de origem indeterminada que continua a constituir um problema clínico comum e uma importante causa de hospitalização. Na presença de infecção pelo VIH, a febre é um dos motivos mais frequentes de internamento, correspondendo a 5-21% das causas de admissão, como demonstrado nalguns estudos.¹¹

O caso clínico apresentado refere-se a um doente com conhecimento recente de seropositividade para o VIH1, mas já numa fase avançada da sua infecção, com imunodepressão marcada, internado para esclarecimento de quadro de febre arrastada.

A lista de causas de síndrome febril indeterminado é extensa e com tendência a aumentar ao serem publicados com regularidade casos clínicos respeitantes a entidades raras. Elas podem dividir-se em três grandes grupos etiológicos: infecções, neoplasias e doenças inflamatórias do tecido conectivo.



Exame imunohistoquímico do líquido ascítico.

FIG. 3

A etiologia infecciosa é a mais comum na população em geral e também nos doentes com seropositividade para o VIH. Num estudo¹² realizado em 70 doentes com infecção VIH internados para esclarecimento de quadro de febre, verificou-se que a causa infecciosa contribuiu para 88% dos casos, as neoplasias para 8% e a febre induzida por fármacos para 3%.

A imunodepressão importante do nosso doente (CD4 inferiores a 100/mm³) tornava-o susceptível a um largo número de agentes oportunistas. De entre as causas infecciosas, as micobactérias assumem particular relevância – num estudo espanhol¹¹ envolvendo 54 doentes com infecção VIH internados por síndrome febril indeterminado a tuberculose constituiu a causa em 41 % dos casos, seguida pela infecção por micobactérias atípicas em 22% dos doentes. Deste modo, e até porque a tuberculose continua a ter uma elevada prevalência no nosso país, parece-nos justificada a abordagem efectuada no presente caso clínico, com pesquisa extensiva deste agente nos diferentes produtos biológicos e realização de prova terapêutica.

Outro grande grupo nosológico responsável por quadros clínicos de febre arrastada é o das doenças neoplásicas, com particular destaque no doente infectado pelo VIH para o LNH. O nosso doente não apresentava neofomações, adenopatias ou qualquer outra evidência de infiltração linfomatosa, pelo que esta hipótese diagnóstica parecia menos provável.

A patologia inflamatória do tecido conectivo, na ausência de queixas articulares, alterações cutâneas ou oftalmológicas, bem como outras possíveis entidades causadoras de síndrome febril pareceram-nos, neste doente, pouco prováveis.

Numa fase de impasse, em que toda a investigação se mostrava negativa, surge um dado novo, o desenvolvimento de ascite. Em conjunto com hepatoesplenomegalia e num doente com história de alcoolismo e infecção pelo vírus da hepatite C, a hipótese que nos pareceu mais plausível foi a de concomitante doença hepática crónica. A importante trombocitopenia e a ascite volumosa foram dissuasoras de realização de biopsia hepática, não permitindo confirmar este diagnóstico presuntivo.

Também a presença de derrames pleural e pericárdico – cujo pequeno volume não permitiu colheitas para caracterização – se poderia explicar pela disproteinemia secundária a hepatopatia crónica ou a desnutrição que, concomitantemente, o doente apresentava.

A infecção tuberculosa, já discutida a propósito do quadro febril, seria também uma etiologia muito atractiva para explicar o desenvolvimento de poliserosite, mas, como já referido, todo o estudo foi negativo neste sentido.

O exame anatomopatológico do líquido ascítico foi crucial na orientação diagnóstica, ao revelar a presença de numerosas células linfóides com um imunofenótipo não B e não T.

A identificação do VHH-8 nas células tumorais, característica do linfoma primário das cavidades, não foi exequível, dado a impossibilidade de atempadamente ser disponibilizável a necessária tecnologia de biologia molecular. Pela mesma razão, também não foi possível avaliar eventual associação com o EBV, frequente neste tipo de linfoma.

A situação clínica teve um rápido desfecho fatal, associando-se, neste caso, ao comportamento agressivo comum a este tipo de linfoma, a evolução desfavorável de uma infecção nosocomial. Não foi possível, assim, início de quimioterapia, que, de qualquer modo, não iria, previsivelmente, melhorar de modo relevante a sobrevivência do doente – na verdade, e apesar de a concomitante administração de HAART ter modificado significativamente a história natural dos LNH associados à infecção VIH, no caso particular do linfoma primário das cavidades o tratamento óptimo permanece por definir e a taxa de resposta é, no global, muito baixa.³

CONCLUSÃO

Este caso clínico ilustra a dificuldade de estabelecer um diagnóstico em determinados casos de síndrome febril no doente com infecção por VIH, sendo

necessário considerar um vasto leque de etiologias, algumas comuns na comunidade, podendo assumir apresentações clássicas ou atípicas, outras raras, como no caso do nosso doente.

O diagnóstico de linfoma primário das cavidades ficaria reforçado pela identificação do VHH-8 nas células tumorais, o que, como referido, não foi possível. Contudo, as características citológicas e imunofenotípicas, aliadas à clínica, conjugam-se de modo a tornar o referido diagnóstico altamente provável. ■

Bibliografia

1. Sparano J A. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma, *European Journal of Cancer* 2001; 37: 1296-1305.
2. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma, *Lancet* 1991; 337: 805-809.
3. Nador R, Cesarman E, Chadburn A, Chadburn A et al. Primary Effusion Lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's Sarcoma-associated herpes virus, *Blood* 1996; 88: 645-656.
4. Arvanitakis L, Mesri E, Nador R et al. Establishment and characterization of a Primary Effusion (Body Cavity-Based) Lymphoma Cell Line (BC-3) harboring Kaposi's Sarcoma-associated Herpes (KSHV/HHV-8) in the absence of Epstein-Barr Virus. *Blood* 1996; 88: 2648-2654.
5. Simonelli C, Spina M, Cinelli R et al. Clinical Features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 3948-3954.
6. Valencia M, Martinez P, Moreno V, Laguna F, Lahoz J. AIDS-related body cavity-based lymphomas, herpesvirus-8 and HIV infection: a study of seven cases. *AIDS* 1999; 13: 2603-2605.
7. Tirellia U, Spina M, Gaidano G, Vaccher E, Franceschi S, Carbone A. Epidemiological, biological and clinical features of HIV related lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1675-1688.
8. Ascoli V, Scalzo C, Danese C, Vacca K, Pistilli A, Coco F. Human herpesvirus-8 associated primary effusion lymphoma of the pleural cavity in HIV-negative elderly men. *Eur Respir J* 1999; 14: 1231-1234.
9. Paner G, Jensen J, Foreman K, Reyes C. HIV and HHV-8 negative primary effusion lymphoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Leukemia & Lymphoma* 2003; 44: 1811-1814.
10. Ascoli V, Coco F, Torelli G et al. Human herpesvirus 8 - associated primary effusion lymphoma in human immunodeficiency virus-negative patients: a clinico-epidemiologic variant resembling classic Kaposi's sarcoma. *Haematologica* 2002; 87: 339-343.
11. Barba R, Gomez-Rodrigo J, Rondón P et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes VIH positivos. *An Med Interna* 2001; 18: 181-186.
12. Armstrong W, Katz J. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28 341-345.