

Linfomas não-Hodgkin e SIDA

Non-Hodgkin's Lymphomas and AIDS

Marisa Silva*

Resumo

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) surgem em todos os grupos de exposição para infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), abrangendo todas as idades e diferentes países, com semelhantes características epidemiológicas e clínico-patológicas.

Os LNH relacionados com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), englobam os linfomas sistêmicos (LNH-S) e o linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC), e, actualmente, o seu espectro clinicopatológico compreende duas novas entidades denominadas de linfoma primário das cavidades e linfoma plasmoblástico da cavidade oral. Os linfomas sistêmicos são um grupo heterogéneo de linfomas que deriva de linfócitos B alto grau e, por altura do diagnóstico, aproximadamente 75% dos doentes têm doença avançada, com frequente envolvimento extraganglionar, principalmente do sistema nervoso central (SNC), medula óssea (MO), via digestiva e fígado.

A A. apresenta a casuística de LNH e SIDA do Serviço de Hematologia do Hospital Santo António dos Capuchos, num período de seis anos, considerando o sexo, idade, capacidade física/performance status (World Health Organization-WHO/PS), critérios prévios de SIDA, infecções oportunistas concomitantes, subpopulações linfocitárias CD4+, histologia e estadiamento, invasão medular e do SNC, terapêutica e evolução.

Palavras chave: Linfomas não-Hodgkin, SIDA

Abstract

Non-Hodgkin's lymphoma occurs among all population groups at risk for HIV infection, in all age groups and in different countries, with

*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna Serviço de Medicina 2 do Hospital São Bernardo, Setúbal (estágio de Hematologia no Serviço de Hematologia Clínica do Hospital Santo António dos Capuchos).

Recebido para publicação a 13/03/03

similar epidemiologic and clinico-pathologic features. Clinical presentations may include systemic lymphoma, primary CNS lymphoma, and primary effusion lymphoma. Recent investigations have led to the identification of a particular type of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma defined as plasmablástico lymphoma of the oral cavity.

Systemic AIDS-NHL are a heterogeneous group of malignancies displaying a B-cell phenotype, and at the time of diagnosis approximately 75% of patients have advanced disease with frequent involvement of extra-nodal sites, the most common being the CNS, bone marrow, gastrointestinal tract and liver.

Regarding patients followed in the Santo António dos Capuchos Hospital, the authors made a retrospective analysis of systemic AIDS-NHL cases admitted to a Department of Haematology over a six year period. The following parameters were assessed: sex, age, performance status, AIDS-defining conditions prior to the diagnosis, opportunistic infection, CD4 cell count, histology, involvement of the bone marrow and CNS, treatment and evolution.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, AIDS.

Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) surgem em todos os grupos de exposição para infecção por VIH, abrangendo todas as idades e diferentes países, com semelhantes características epidemiológicas e clinicopatológicas. O risco de LNH no contexto de infecção VIH é aproximadamente 60 a 100 vezes superior ao da população seronegativa, verificando-se um aumento da incidência de LNH sistêmicos de 21% por ano, desde 1985, associadamente a uma diminuição da incidência de sarcoma de Kaposi e do linfoma primário do SNC (LPSNC), com o início da terapêutica anti-retroviral de alta eficiência (HAART).^{1,2} No que concerne a epidemiologia, predominam no sexo masculino e na raça branca, constatando-se um aumento da incidência de Linfoma imunoblástico com a idade.

Os LNH relacionados com a síndrome de imunodeficiência adquirida constituem um grupo heterogéneo de linfomas que deriva de linfócitos B alto grau, compreendendo os LNH sistêmicos, LPSNC e linfoma primário das cavidades (*Primary Effusion Lymphoma*). Em relação aos LNH sistêmicos, estes incluem o linfoma de Burkitt (LB) e like-Burkitt (LLB) e o linfoma difuso de grandes células (60%) (LDGC), este último, englobando os linfomas centroblástico, imunoblástico, plasmoblástico da cavidade oral e de grandes células anaplástico (LGCA).³ Na sua patogénese

Quadro I – Linfomas não-Hodgking e SIDA – Resultados

Sexo	M/1	F/2	F/3	M/4	F/5	M/6	M/7	M/8	M/9
Idade	32	43	42	42	67	36	30	73	52
ECOG	0-1	0	1	0	4	2	2	1-2	3
Crítérios de Sida	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV-2 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Não
IO Concomitante	Não	Não	Não	Não	Cand. Esofág.	Não	Não	Não	Não
CD4	113	517	23	—	290	198	9	70	118
Histol./E	LLA,L3 V+ (volume dça)	LGCA vs DH EN II A	LLB IV B (t. pélv., fig., pleura, ileo-cecal)	LDGC IE gástrico	MALT, BG Tireoide	LLB IV	LDGC IV (ouvido; max. oss.)	LLA,L3 V+	LDGC IV (fígado)
SNC e MO	M0+	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	—	M0+
Terapêutica	POG-Murphy +Anti rv	ABVD+ G-CSF	POG-Murphy +Anti rv	CHOP+ G-CSF	Tiroidec Total +Anti rv	CHOP/Murphy Like+it	CHOP RT it	Murphy + it	CHOP
Evolução	RC1-3m Rec1snc RC2-7m Rec2snc (C6A) Óbito	C3-RP Anemia Imuno-Hemolit. (C2)	C1-RP	C4-RC Rec1snc Sepsis Óbito	Tuberculose Pulm. Alta	D44-RC (BO) PD Sepsis	C4-PD Hyper e VAD-PD Sepsis Óbito	C1- RC Rec snc Sepsis Óbito	Pneum. HDA Óbito

e etiologia, são apontados vários factores: infecção viral (vírus Epstein Barr-EBV e vírus Herpes Humano tipo 8-HHV-8), monoclonalidade vs policlonalidade, lesões genéticas (activação de C-myc e mutação BCL-6), imunodeficiência avançada (LPSNC-CD4+<50cels./µl) e expressão aumentada de IL-6 e IL-10.⁴⁻⁶

Clinicamente, os LNH sistémicos apresentam-se em estágio avançado, com envolvimento extraganglionar em 60-90% dos casos (sistema nervoso central-SNC, via digestiva, medula óssea-MO, fígado) e com sintomas B, estando o prognóstico dependente da idade, diagnóstico prévio de SIDA, baixa contagem de linfócitos CD4+, capacidade física limitada (WHO/PS superior ou igual a 3) e estágio IV por envolvimento da medula óssea.⁷⁻¹¹

Relativamente ao tratamento, vários estudos foram efectuados, incluindo m-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona) vs M-BACOD + GM-CSF (Factor Estimulador das Colónias de Granulócitos) (*AIDS Clinical Trials Group P142*), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) vs CHOP+ GM-CSF e vs mini-CHOP (*European*

Intergroup Study), quimioterapia (QT) em infusão contínua-CDE (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido) + Didanosina, QT+HAART (*AIDS-Malignancies Consortium*), anticorpos monoclonais anti-CD20, citoquinas e transplante de célula estaminal, advogando-se uma diminuição da mortalidade e aumento da sobrevida com a terapêutica HAART.^{12,21}

Neste trabalho, apresenta-se a casuística de linfomas não-Hodgkin e SIDA admitidos no, Serviço de Hematologia do Hospital Santo António dos Capuchos, num período de tempo compreendido entre Março de 1995 e Outubro de 2001. Os parâmetros analisados foram: sexo, idade, capacidade física, critérios prévios de SIDA, infecções oportunistas concomitantes, contagem de linfócitos CD4+, histologia e estadiamento, invasão medular (MO) e do SNC, terapêutica e evolução.

Material e métodos

No período de tempo compreendido entre Março de 1995 e Outubro de 2001 foram registados 18 casos de linfomas sistémicos. Analisaram-se os seguintes parâmetros:

Quadro I (continuação)

Sexo	M/10	M/11	M/12	M/13	M/14	M/15	M/16	M/17	F/18
Idade	26	37	73	34	33	30	32	46	45
ECOG	0		0-1	0-1	1	2	3	1	2
Crítérios de Sida	HIV-1 Não	HIV-1 Não	HIV Não	HIV-1 Sim	HIV 1-2 Não	HIV-1 Não	HIV-1 Sim	HIV-1 Não	HIV-1 Sim
IO Concomitante	Não	Não	Não	Cand. Esofág.	Não	Não	Não	Não	Não
CD4	118	170	35	381	—	—	111	536	90
Histol./E	LDGC IV (max., osso)	LDGC	LDGC IV (fígado)	LNH T (seio maxilar; osso) IV	LDGC IV (fígado)	LDGC IVB (pleura;; pânç.; fígado)	LDGC IVB (Ret-roperitoneu; psoas; rim)	LDGC I	LDGC IIIB
SNC e MO	Não	—	Não	MO+	Não	Não	Não	Não	Não
Terapêutica	CHOP RT	CHOP it	CEPP	CHOP+ G-CSF+ HAART C1-RP C5-RC	1ºCHOP 2ºIFM+ VP16 3ºESHA P+ G-CSF	CHOP+ HAART	CHOP+ HAART	CHOP+ G-CSF+ HAART	CHOP+ G-CSF+ HAART
Evolução	C3-RC C5-Rec snc	—	—		1ºC4/ C5-PD 2ºC5-Rec. 3ºC1-RC	C1-RP	C1-PD 2ºIFM+ VP16	—	C2-RC

1. Distribuição dos doentes por sexo e idade;
2. Capacidade física;
3. Critérios prévios de SIDA e infeções oportunistas concomitantes;
4. Contagem de linfócitos CD4+;
5. Histologia, estadiamento e invasão do SNC/MO;
6. Terapêutica;
7. Evolução.

Resultados - Quadro I**1. Distribuição dos doentes por sexo e idade**

Dos 18 doentes, 14 eram do sexo masculino e quatro do sexo feminino (*Fig. 1*). Verificou-se predominância de casos na faixa etária compreendida entre os 30 e os 49 anos, com uma idade média de 43 anos.

2. Capacidade física/Performance status

No que concerne à capacidade física, a mesma não foi pos-

sível de avaliar em um doente. A classificação dos doentes foi variável, mas, a maioria deles apresentava bom índice funcional, com PS inferior ou igual a 2 (14 doentes) (*Quadro II*).

3. Critérios prévios de SIDA e infeções oportunistas concomitantes (IO)

Apenas dois doentes apresentavam critérios prévios de SIDA, um por candidíase esofágica e pneumonia a *Pneumocystis carinii* (IO) e outro por criptococose do SNC (IO). Em relação a infeções oportunistas concomitantes com o diagnóstico de linfoma, refira-se dois casos de candidíase esofágica.

4. Contagem de linfócitos CD4+

Em três doentes não foi possível o estudo das subpopulações linfocitárias CD4+. A mediana calculada para os restantes foi de 116 CD4, com um valor mínimo de 9 cels./µl e máximo de 536 cels. /µl.

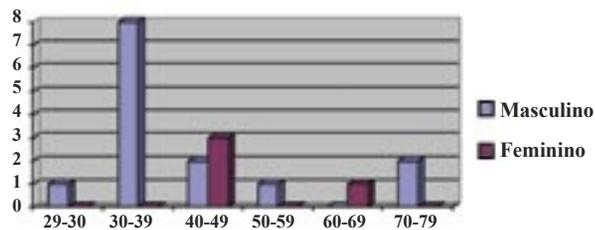


Fig. 1

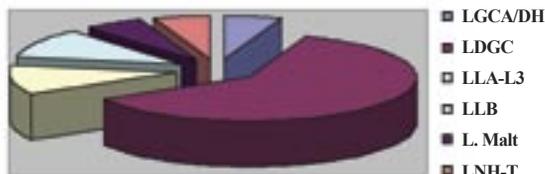


Fig. 2

5. Histologia, estadiamento e invasão do SNC/MO

O linfoma difuso de grandes células B foi diagnosticado no maior número de doentes, perfazendo o total de 11 casos (Fig. 2), e, na altura do diagnóstico, a maioria dos doentes apresentava um estágio avançado de doença-(III/IV). O número de locais extraganglionares encontra-se exposto na tabela em anexo (Quadro III), realçando-se a presença de quatro locais em um caso (doente 3: tumor pélvico, fígado, envolvimento ileo-cecal e pleura) e de três locais em dois casos (doente 15: pâncreas, fígado e pleura; doente 16: retroperitoneu, músculo e rim) (Quadro I).

6. Terapêutica

Em dois doentes com leucemia linfoblástica aguda-LLA-L3, foi iniciado o tratamento, conforme protocolo do Serviço, com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato e citarabina, associado a quimioterapia (QT) intratecal (metotrexato e citarabina) e profilaxia para pneumonia a *Pneumocystis carinii* (PPC), antifúngica e anti-herpética.

Nos restantes (Quadro I), o tratamento consistiu, na maioria dos casos, na administração de CHOP padrão (11 doentes) e G-CSF para profilaxia primária da neutropenia em relação com a QT. Em um doente (doente 12), tendo em conta factores de mau prognóstico – a idade, estágio IV e baixa contagem de linfócitos CD4+(<100 cels./µl) –, decidiu-se por esquema associado a menor toxicidade como o CEPP (ciclofosfamida, etoposido, procarbazona e prednisolona).¹⁵

Como QT de segunda linha nos não respondedores, por progressão de doença (3 doentes), foi iniciado esquema com ifosfamida e etoposido (doentes 14 e 16) e no doente 14, por recaída ao 5º ciclo deste último, obteve-se remissão completa com 1º ciclo de ESHAP (etoposido, cisplatina, citarabina e metilprednisolona).

Quadro II – Linfomas não-Hodgkin e SIDA – Capacidade física/PS (WHO)

- 0 = actividade normal
- 1 = sintomático mas ambulatorio
- 2 = acamado menos de 50% do tempo
- 3 = acamado mais de 50% do tempo
- 4 = acamado todo o dia

Quadro III – Linfomas não-Hodgkin e SIDA – Locais extraganglionares

Locais extraganglionares	Nº	Histologia
Seio maxilar com invasão óssea	3	LDGC e LNH-T (Linfoma não-Hodgkin de linfócitos T)
Estômago	1	LDGC
Envolvimento ileo-cecal	1	LLB
Fígado	5	LDGC e LLB
Tiroideia	1	L. MALT (Tecido Linfóide associado às Mucosas)
Pleura	2	LLB e LDGC
Tumor pélvico	1	LLB
SNC	1	LLB
Medula óssea	3	LDGC; LLB e LNH-T
Ouvido médio	1	LDGC
Músculo	1	LDGC
Rim	1	LDGC
Pâncreas	1	LDGC

Uma vez que as infecções oportunistas são causa frequente de morbilidade e mortalidade nestes doentes, o uso de profilaxia para a PPC é recomendada, independentemente da contagem de linfócitos CD4, bem como a profilaxia antifúngica e anti-herpética.

7. Evolução

Considerou-se como remissão completa (RC) a não detecção de linfoma por um período de quatro semanas; como remissão parcial (RP) a redução tumoral superior ou igual a 50% durante o mesmo período de tempo, e como não respondedores aqueles em progressão de doença (PD), em que se verificou um aumento de linfoma superior ou igual a

25% e o aparecimento de localizações tumorais de novo.

O tratamento foi favorável em doentes jovens e sem imunossupressão avançada. No entanto, mesmo nos doentes em que se obteve remissão completa após os primeiros ciclos de QT, verificaram-se recaídas, sendo a progressão de doença associada a infecções oportunistas e outras síndromas relacionadas com infecção por VIH as causas principais de morte nestes doentes. As recaídas (Rec) ocorreram principalmente a nível do SNC (4 doentes).

Neste grupo de doentes registaram-se cinco óbitos em relação com as condições referidas acima, não se conseguindo obter informação nos restantes, respectivamente, por abandono do seguimento hospitalar e pelo facto de os últimos seis casos terem sido diagnosticados em 2001.

Discussão e conclusão

Como se pode constatar da análise possível destes 18 casos de LNH-SIDA, verifica-se maior prevalência de linfoma difuso de grandes células B alto grau, a maioria em estágio avançado aquando do diagnóstico.

Apartir de 1997 e baseados em estudos estatísticos de diferentes centros de referência, verificou-se que a concomitante administração de HAART e QT modifica significativamente a história natural nos LNH em seropositivos, aumentando a taxa de resposta e de sobrevida, como demonstrado recentemente num estudo de Andrea Antinori *et al.*, que englobou 44 doentes durante um período compreendido entre Junho de 1997 e Dezembro de 1999.²¹ O mesmo estudo também demonstrou que a associação de HAART (sem aciclovir) durante a QT não afecta negativamente a resposta virológica aos agentes anti-retrovirais, e, embora cause declínio de células CD4 limitado aos primeiros meses após o diagnóstico de linfoma, posteriormente constata-se melhoria significativa e mantida do parâmetro imune. Refira-se ainda que o controlo da replicação viral subjacente e a restauração do número de linfócitos CD4, são mais proeminentes em doentes com boa resposta à QT.

A QT padrão correlaciona-se com um bom prognóstico em doentes imunocompetentes e poderá, em parte, explicar o efeito favorável de HAART na taxa de resposta e sobrevida.

No entanto, o tratamento óptimo destes linfomas permanece por definir e, embora a introdução de HAART tenha proporcionado uma redução da incidência dos mesmos, esta não foi tão marcada como a verificada com o sarcoma de Kaposi e o linfoma primário do SNC.

Devido aos resultados, por vezes desencorajadores, da QT combinada, novas estratégias terapêuticas se anunciam, como a utilização de anticorpos monoclonais anti-CD20. Em doentes com linfomas EBV-positivos, em analogia com a situação de doentes com doença linfoproliferativa pós-transplante, a possibilidade de tratamento autólogo ou alógeno *in vitro* com linfócito T citotóxico específico

para o EBV é uma arma promissora. Felizmente, a administração de HAART também tem um efeito positivo no tratamento destes linfomas.

Embora não esteja estudada a eficácia da profilaxia da localização no SNC, via administração intratecal de metotrexato e ou citarabina, a mesma é incluída na maioria dos tratamentos, reduzindo a incidência de recaída do SNC e sendo particularmente recomendada em doentes com envolvimento medular e LNH alto grau.

Actualmente, as decisões terapêuticas em cada doente, devem ser baseadas numa cuidadosa avaliação dos factores de prognóstico, como capacidade física, número de linfócitos CD4, história de infecções oportunistas prévias e discussão das diferentes opções de tratamento com o doente, devendo aquele ser iniciado com base em resultados de estudos fidedignos e abrangentes, obtidos de centros oncológicos de referência.

Bibliografia

1. Kersten MJ, Van Oers RHJ. Management of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphomas. *Drugs* 2001;61(9): 1301-1315
2. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96
3. Carbone A, Gloghini A, Capello D, Gaidano G. Genetic pathways and histogenetic models of AIDS-related lymphomas. *Eur J Cancer* 2001;37;1270-1275.
4. Knowles DM, Pirog EC. Pathology of AIDS-related lymphomas and other AIDS-defining neoplasms. *Eur J Cancer* 2001 ;37 ; 1236-1250.
5. Dolcetti R, Boiocchi M, Gloghini A, Carbone A. Pathogenetic and histogenetic features of HIV-Associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 2001;37 ;1276-1287.
6. Bower M. Acquired Immunodeficiency Syndrome-related systemic Non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematology* 2001;112 ; 863-873.
7. Spina M, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U. Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999;10;1271-1286.
8. Levine AM. Epidemiology, clinical characteristics and management of AIDS related Lymphoma. *Haematol. Oncol Clin of North Am* 1991; 5 (2); 331-342.
9. Levine AM. AIDS associated malignant lymphoma. *Med Clin of North Am* 1992; 76 (1); 253-280.
10. Levine AM. Lymphoma in AIDS. *Semin In Oncol* 1990; 17 (1); 104-112.
11. Levine AM. AIDS related lymphoma. *Blood* 1992; 80;8-20.
12. Mitsuyasu R. Oncological Complications of Human Immunodeficiency Virus Disease and Hematologic Consequences of their Treatment. *Clin Inf Dis* 1999; 29 ; 35-43.
13. Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for Human Immunodeficiency Virus-Associated Non- Hodgkin's Lymphoma in Combination with Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol* 2001;19 (8); 2171-2178.
14. Spina M, Vaccher E, Juzbasic S et al. Human Immunodeficiency Virus-related Non-Hodgkin Lymphoma. Activity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide as second-line chemotherapy in 40 patients. *Cancer* 2001;92;200-206
15. Sparano JA. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. *Eur J Cancer* 2001;37 ;1296-1305.
16. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haemat* 2001;112;909-915.
17. Grulich AE, Li Y, McDonald AM et al. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001;15; 629-633.

■ **ARTIGOS ORIGINAIS**

18. Rabkin CS. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer* 2001;37 ;1316-1319.
19. Tirelli U, Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. *Eur J Cancer* 2001;37 ;1320-1324.
20. Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related Lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98;2339-2344
21. Antinori A, Cingolani A, Alba L et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15;1483-1491.