

ANA RITA LUÍS ALVES PRATA

DESAFIOS NO TRATAMENTO DE LINFOMAS B AGRESSIVOS EM DOENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina -
Artigo tipo “case report”

Ano letivo 2014/2015

Orientadora: Dr^a Maria Alexandra dos Santos Mota
da Silva

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada de
Hematologia Clínica no Centro Hospitalar do Porto e
Assistente do Mestrado Integrado em Medicina do
ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228,
4050-313, Porto

Porto, junho de 2015

Lista de abreviaturas

CHOP- Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona

DHL - Desidrogenase Láctica

EBV - Vírus Epstein Barr

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

G-CSF - Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos

HHV-8 - Herpes Vírus Humano tipo 8

Hiper-CVAD - Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina e Dexametasona Hiperfracionadas

IPI - Índice de Prognóstico Internacional

LCB-I - Linfoma de Células B, Inclassificável, com características intermédias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt

LDGCB - Linfoma Difuso de Grandes Células B

LNH - Linfoma Não-Hodgkin

LNH-VIH - Linfoma Não-Hodgkin associado à infecção pelo VIH

NF- κ B - Fator Nuclear Kappa B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

R-CHOP - Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona

R-CVP - Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona

R-EPOCH - Rituximab, Etoposídeo, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida e Doxorubicina.

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

TARV - Terapêutica Antirretrovírica Combinada

TC - Tomografia Computorizada

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

Os Linfomas não-Hodgkin associados ao VIH (LNH-VIH) são uma das mais importantes complicações não-infecciosas da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Trata-se, maioritariamente, de linfomas B agressivos cuja incidência em doentes portadores do VIH é 60 a 200 vezes superior à da população geral. (1) O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o Linfoma de Burkitt são os LNH-VIH mais comuns.

A implementação da terapêutica antirretrovírica combinada (TARV) condicionou uma melhoria significativa do prognóstico associado aos LNH-VIH, pois proporcionou o aumento da fração de doentes com melhor preservação imunológica, e consequente mudança nos subtipos histológicos de linfoma mais frequentemente encontrados. O tratamento destes doentes tem levantado diversas questões relacionadas com a utilização de terapêutica citotóxica intensiva, suspensão da TARV durante o regime terapêutico e também com o papel do rituximab nos protocolos terapêuticos.

O presente trabalho baseia-se no caso clínico de um doente portador do VIH, ao qual foi diagnosticado um Linfoma de Células B, Inclassificável, de características intermédias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt, o qual colocou questões adicionais acerca da abordagem e tratamento adequados.

Abstract

HIV- associated non-Hodgkin Lymphomas (HIV-NHL) are one of the most relevant non-infectious complications of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. They are, mostly, aggressive B lymphomas whose incidence in HIV patients is 60 to 200 times superior to the general population. (1) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) and Burkitt Lymphoma are the most common HIV-NHL.

The advent of combination antiretroviral therapy (cART) brought a significant improvement of HIV-NHL prognosis, as it led to a rise of the fraction of patients with better immunologic preservation and the consequent shift in the histologic subtypes of lymphoma that are most commonly found. The treatment of such patients has been rising some questions related to the use of intensive cytotoxic therapy, the suspension of cART during chemotherapy and also with the role of rituximab in these therapeutic protocols.

This case report is based on a clinical case of an HIV patient diagnosed with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt Lymphoma, which has posed additional questions about the suitable management and treatment.

Palavras-chave: linfomas não-Hodgkin associados ao VIH; linfomas B agressivos; tratamento.

Keywords: HIV-associated non-Hodgkin lymphomas; B aggressive lymphomas; treatment.

Introdução

Epidemiologia

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias hematológicas de origem linfóide. (2) A maioria dos Linfomas não-Hodgkin associados ao VIH (LNH-VIH) são linfomas B agressivos e constituem a segunda neoplasia mais comum relacionada com o VIH. (1) A instituição da Terapêutica Antirretrovírica combinada (TARV), nos anos 90, provocou uma diminuição substancial da incidência das neoplasias definidoras do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), de entre elas, ainda que em menor grau, os Linfomas não-Hodgkin (LNH). (3) Ainda assim, na era pós introdução da TARV, tal risco permanece elevado e superior ao da população em geral, com elevadas taxas standardizadas de incidência de LNH entre os doentes infetados. (4) Sendo a relação entre o grau de depleção de células T CD4+ e o tipo de linfoma que se desenvolve, de grande importância, é por isso perceptível que tal diminuição, a nível global, da incidência dos LNH-VIH seja, em grande parte, explicada pela capacidade de modulação imunológica da TARV. Como consequência da utilização generalizada desta terapêutica, a proporção de doentes com níveis mais baixos de células T CD4+ diminuiu significativamente, processo que foi acompanhado por uma mudança nos subtipos histológicos de LNH-VIH encontrados. Passaram a surgir mais comumente linfomas como o Linfoma de

Burkitt e o Linfoma de Hodgkin, que ocorrem em contexto de melhor função imunológica e contagens de células T CD4+ mais elevadas, em detrimento de linfomas como o Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (SNC) e o Linfoma Primário das Cavidades, associados normalmente a imunodeficiência avançada (Figura I). (2, 5)

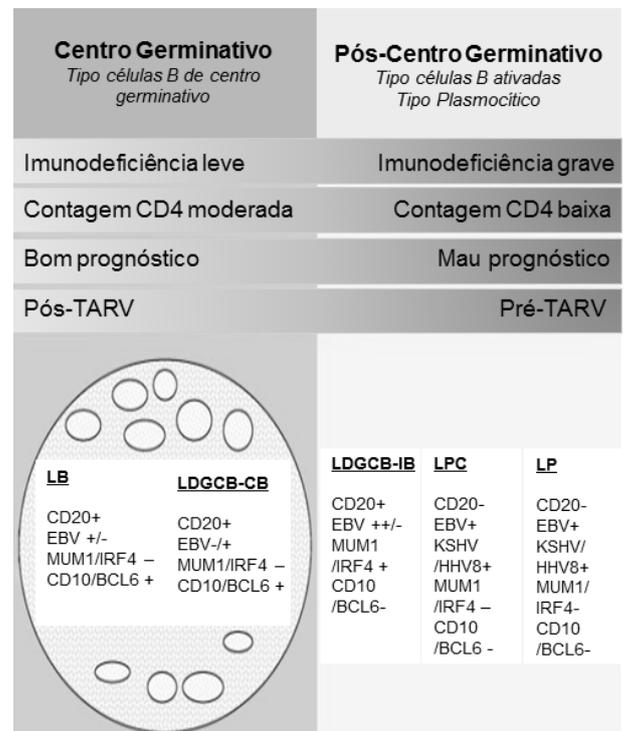


Figura I – Modelo da histogénese dos linfomas associados ao VIH, mostrando a patogénese vírica e molecular. LB- Linfoma de Burkitt; LDGCB-Linfoma Difuso de Grandes Células B; CB-centroblástico; IB- imunoblástico; LPC-Linfoma Primário das Cavidades; LP- Linfoma Plasmablástico. (5)

A incidência de LNH-VIH aumenta com a imunossupressão do doente. O parâmetro que melhor se correlaciona com a incidência de LNH-VIH é a última contagem de células T CD4+, sabendo-se existir um aumento da taxa de LNH à medida que este parâmetro adquire valores mais baixos. Tal não acontece com

outros indicadores que permitem avaliar a imunossupressão, como o nadir de células T CD4+, o facto de o doente ter experimentado imunossupressão grave ou a sua duração. (6)

Classificação

A Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) distingue três grupos de neoplasias linfóides associadas à infeção pelo VIH: um primeiro subgrupo inclui linfomas que são também diagnosticados em doentes seronegativos para o VIH; tratam-se, maioritariamente, de linfomas de alto grau (agressivos), com o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), de características centroblasticas ou imunoblasticas, sendo o subtipo mais comum, seguido do Linfoma de Burkitt; um segundo subgrupo inclui linfomas raros que surgem mais especificamente em doentes seropositivos para o VIH, comumente em contexto de imunodeficiência avançada. São eles o Linfoma Primário das Cavidades, o Linfoma Plasmablastico da Cavidade Oral e o Linfoma associado ao Herpes Vírus Humano tipo 8 (HHV-8)/ Doença de Castleman. Uma terceira entidade inclui linfomas que ocorrem também noutros estados de imunodeficiência, como a Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante. (7)

Etiopatogenia

A patogénese dos LNH-VIH envolve uma interação complexa entre diversos fatores como a estimulação antigénica crónica, anomalias genéticas, desregulação de

citocinas e coinfeção por vírus oncogénicos, como o Epstein Barr (EBV) e o HHV-8. (5)

Estimulação antigénica crónica

A estimulação antigénica crónica pelo VIH pode levar à expansão policlonal das células B e promover, provavelmente, a emergência de células B monoclonais. (5) A hipergamaglobulinemia e a existência de linfadenopatias generalizadas persistentes, que pode preceder o desenvolvimento do processo neoplásico, traduzem, provavelmente, esta estimulação antigénica prolongada. (7)

Estudos recentes mostraram a existência de uma forte associação entre níveis séricos aumentados de cadeias leves livres de origem policlonal (lambda e kappa) e o risco de um doente portador do VIH vir a desenvolver LNH-VIH. (8) Representam, assim, um biomarcador sensível de ativação policlonal e disfunção das células B, que poderá vir a ser utilizado rotineiramente na prática clínica.(9)

Coinfeção por vírus oncogénicos

O EBV é o vírus oncogénico mais comumente encontrado nos LNH-VIH, estando presente em 40 % dos casos, com marcada variabilidade de acordo com o subtipo histológico (Tabela I). (5, 7) Está presente em 80 a 90% dos LDGCB imunoblasticos e em 30 a 50% dos Linfomas de Burkitt. Está frequentemente ausente no LDGCB com características centroblasticas. (7) Os linfomas associados ao VIH, positivos para o EBV, expressam frequentemente a EBV-*latent*

protein membrane 1 (EBV-LPM1), a qual ativa a proliferação celular através da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e pode induzir a suprarregulação do *BCL-2*, promovendo a sobrevivência das células B e a linfomagenese. (5) A coinfeção pelo EBV pode também associar-se à produção de citocinas, como IL-6, IL-10 e IL-13, que poderão ter um papel permissivo na linfomagenese. (10)

Tabela I- Anomalias genéticas e víricas nos LNH-VIH (5)

Subtipo Histológico	EBV +	Anomalias genéticas comuns
LDGCB		
Centroblástico	30%	<i>MYC</i> (10-20%); <i>BCL6</i> (20% dos centroblásticos); <i>TP53</i> (40%)
Imunoblástico	80-90%	
Linfoma de Burkitt	30-50%	<i>MYC</i> (100%); <i>TP53</i> (50-60%)

Anomalias genéticas

A heterogeneidade patológica dos LNH-VIH reflete a diversidade das lesões moleculares que lhes estão associadas. (11) Embora os perfis de expressão genética dos LNH-VIH não tenham sido estudados aprofundadamente, pensa-se que possam ser semelhantes aos dos mesmos linfomas de aparecimento em doentes seronegativos para o VIH (Tabela I). (5) No Linfoma de Burkitt associado ao VIH, as lesões moleculares envolvem sempre ativação do oncogene *C-MYC* e, em 50 a 60% dos casos, inativação do gene supressor tumoral *p53*. (12) A translocação *MYC* pode, também,

estar presente em até 20% dos LDGCB. O LDGCB do tipo células B do centro germinativo expressa genes marcadores de diferenciação do tipo centro germinativo, como *CD10* e *BCL-6* e o LDGCB do tipo células B ativadas, genes como *IRF4/MUM1*. (5)

Apresentação clínica

Os LNH-VIH envolvem frequentemente órgãos extra-nodais como o trato gastrointestinal, SNC, fígado e medula óssea. Podem envolver qualquer local, mesmo os menos comuns, como a cavidade oral, mandíbula e cavidades corporais. (7, 10)

A maioria dos doentes apresenta sintomas B ao diagnóstico, como febre, hipersudorese noturna e perda ponderal marcada. Cerca de 70% apresenta-se com doença avançada à data do diagnóstico. (13)

Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico dos LNH-VIH deve ser baseado numa biópsia tecidual, a qual deverá ser, idealmente, excisional. (5, 14)

O estadiamento deverá ser efetuado de acordo com as *guidelines* estabelecidas para os linfomas em doentes seronegativos para o VIH (1), de acordo com a Classificação de Ann Arbor modificada (Tabela II). (15, 16)

A história clínica deve ser detalhada e deve ter em especial consideração sintomas sugestivos de linfoma, bem como a história da infeção pelo VIH, como o surgimento de infeções oportunistas, início de terapêutica antirretrovírica e documentação de

resistências do VIH aos antirretrovirais. O exame objetivo deve incluir a avaliação cuidadosa das cadeias ganglionares, fígado e baço. Em termos laboratoriais, deve ser solicitado um hemograma completo e perfil bioquímico - incluindo níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico, enzimas hepáticas e função renal - bem como serologias para o vírus da Hepatite B e C. Para melhor avaliação da função imunológica e do controlo da replicação vírica, deve requer-se a contagem de células T CD4+ e a carga viral do VIH. (5, 10)

A investigação deve incluir estudo medular, nomeadamente, biópsia da medula óssea, para avaliação de infiltração por células neoplásicas. Pela possibilidade de envolvimento do líquido, mesmo na ausência de qualquer sintoma ou sinal específico, doentes com linfomas agressivos devem realizar punção lombar e análise do líquido por citometria de fluxo e citologia. Também a deteção no líquido da *EBV nuclear antigen 1* (EBNA1) por reação em cadeia da polimerase (PCR), pode prever o envolvimento do SNC e uma eventual meningite linfomatosa. (5, 10, 14)

O estudo imagiológico deve englobar Tomografia Computorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica. (5, 10)

A tomografia por emissão de positrões (PET) é uma importante ferramenta de imagem no que diz respeito ao estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento dos linfomas em doentes seronegativos para o VIH. (17) Sabe-se, no entanto, que em contexto de infeção pelo VIH, processos inflamatórios ou

infecciosos que possam estar presentes constituem um fator que poderá originar falsos positivos. O papel da PET em contexto de LNH-VIH não está ainda bem esclarecido. (5, 18)

Tabela II – Classificação de Ann Arbor Modificada(15, 16)

<u>Estadio</u>	<u>Descrição</u>
I	Envolvimento de uma única região ganglionar ou de um único local extraganglionar.
II	Envolvimento de duas ou mais regiões ganglionares, ou de um único local extraganglionar e uma ou mais regiões ganglionares, do mesmo lado do diafragma.
III	Envolvimento de regiões ganglionares em ambos os lados do diafragma, com ou sem envolvimento do baço ou de um local extraganglionar regional.
<u>IV</u>	Envolvimento, não contínuo, de um ou mais locais extraganglionares, com ou sem envolvimento ganglionar.
<u>Anotação</u>	
A	Ausência de sintomas B
B	Pelo menos um dos sintomas B nos últimos seis meses
X	Doença bulky
E	Extensão a pelo menos um órgão extraganglionar adjacente ao local de envolvimento
S	Envolvimento do baço

Fatores Prognósticos

Na era pós-TARV, os fatores que fornecem informação prognóstica independente são o Índice de Prognóstico Internacional (IPI) para linfomas agressivos (Tabela III) e a contagem de células T CD4+ ao diagnóstico. (1, 19) Uma contagem de CD4+ inferior a 100 células/ μ L e um score IPI alto ou alto/intermédio, estão associados a menor taxa de resposta à quimioterapia *standard* e, portanto, a um prognóstico reservado. (10, 14) O atingimento de remissão completa é, no que diz respeito ao tempo de sobrevida, o fator prognóstico mais importante. (7)

Tabela III – IPI para LNH agressivos (14)

<u>IPI</u>
<u>Fatores de prognóstico:</u>
Idade superior a 60 anos
Elevação da DHL sérica
ECOG \geq 2
Estadio III/IV
Local extranodal \geq 2
<u>Categoria de risco:</u>
0 ou 1 – baixo risco
2 – risco baixo/intermédio
3 – risco alto/intermédio
4 ou 5 – risco alto

Também o *performance status* do doente deve ser avaliado, utilizando a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Tabela IV). (20)

Tabela IV – Escala de Performance ECOG (20)

<u>Grau ECOG</u>	
0	Completamente ativo, capaz de realizar todas as atividades sem restrições.
1	Restrição à atividade física vigorosa, mas capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária.
2	Capaz de realizar autocuidados, mas não de executar quaisquer atividades de trabalho; permanece em pé cerca de 50% do tempo de vigília.
3	Capaz de realizar autocuidados de forma limitada; confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do tempo de vigília.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos; totalmente confinado ao leito ou cadeira.

Tratamento

Na abordagem dos LNH-VIH, a infeção pelo VIH deve ser encarada como qualquer outra comorbilidade. A avaliação de critérios objetivos, como a carga viral, sensibilidade do vírus aos fármacos antirretrovirais, contagens de células T CD4+ e história de complicações, deve ser realizada, por forma considerar o impacto da doença e imposição de limites ao tratamento. (2)

Papel da Terapêutica Antirretrovírica

A questão da administração da TARV, concomitantemente à quimioterapia, tem sido controversa. A suspensão da TARV foi, muitas vezes, considerada, atendendo à possibilidade de toxicidade cumulativa e interações farmacocinéticas entre fármacos quimioterápicos e antirretrovirais, bem como da aquisição de resistências do vírus, relacionadas com a má adesão, em tais casos. Novos agentes antirretrovirais, agora disponíveis, estão associados a menores interações farmacológicas que aqueles estudados no passado. (5)

O risco de desenvolver infeções oportunistas depende da intensidade da quimioterapia e do grau de imunossupressão do doente relacionada com o VIH. (21) Diversos estudos randomizados de fase II e estudos caso-controlo mostraram haver maiores taxas de resposta ao tratamento e melhor sobrevida quando a TARV é adicionada à terapêutica com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), o que estará relacionado com a menor taxa de infeções oportunistas associada à reconstituição imunológica e supressão viral pela TARV. (21-23) Sabe-se, também, que a efetividade a longo prazo da TARV, incluindo tal capacidade de supressão da replicação vírica, importante no combate à emergência de resistências, pode ser comprometida se esta for suspensa durante a quimioterapia. (21)

Segundo as recomendações atuais, a TARV deve ser mantida ou introduzida ao iniciar a quimioterapia, de acordo com as *guidelines* da *European AIDS Society* para a sua utilização.

(23, 24) O uso de inibidores da protease deve ser evitado, pois está associado a maiores interações farmacocinéticas e potenciação da toxicidade induzida pela quimioterapia. (25) Deverá introduzir-se um esquema antirretrovírico contendo um inibidor da integrase, sempre que possível (considerando a história da doença e o padrão de resistências). (1)

Terapêutica citotóxica

As questões terapêuticas prendem-se com a necessidade de equilibrar a administração de terapêutica citotóxica efetiva, com o seu efeito imunossupressor e consequentes complicações infecciosas. (5) A utilização da TARV e a incorporação de fatores de crescimento hematopoiéticos, como o Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos (G-CSF), possibilitou o uso de esquemas terapêuticos com maior mielotoxicidade. (14)

Recomendações atuais

Os doentes com LNH-VIH devem ser tratados de forma idêntica aos doentes seronegativos para o VIH. Segundo as recomendações atuais, os tratamentos *standard* para o LDGCB são seis ciclos de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP-21) ou rituximab, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina (R-EPOCH). Não existem estudos randomizados de comparação entre estas duas terapêuticas na era da TARV, de modo que não está definido qual o tratamento *gold-standard*. A adição concomitante de

rituximab ao esquema CHOP ou EPOCH é segura e efetiva, possibilitando maiores taxas de remissão completa e melhoria na sobrevida. (18, 26-30) Pelo aumento do risco de morte de causa infecciosa, o rituximab deve ser utilizado com precaução, ou mesmo ser eliminado do esquema terapêutico, em doentes com contagens de células T CD4+ inferiores a 50 células/ μ L. (31, 32)

Os doentes com Linfoma de Burkitt associado ao VIH devem ser tratados com os regimes quimioterápicos intensivos utilizados em doentes seronegativos para o VIH, tais como, por exemplo, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona hiperfracionadas (Hiper-CVAD). (1, 14)

Terapêutica de Suporte

Doentes com LDGCB com DHL sérica elevada e doença *bulky*, bem como doentes com Linfoma de Burkitt estadio III/IV e elevação sérica da DHL, apresentam um risco elevado de Síndrome da Lise Tumoral, que pode ocorrer espontaneamente ou após o início da quimioterapia. Preventivamente, tais doentes devem receber hidratação endovenosa adequada, alopurinol, e, eventualmente, rasburicase. Em casos graves, pode ser necessária a realização de hemodiálise. (14)

A inclusão de agentes profiláticos, com o objetivo de reduzir a incidência de complicações infecciosas, é igualmente importante. (1, 14) As contagens de células T CD4+ devem ser determinadas durante e após a quimioterapia e, quando estas são inferiores a 200 células/ μ L, a profilaxia antibiótica, contra

Pneumocystis carinii, está fortemente recomendada. (33)

De igual forma, pode ser administrado G-CSF profilático, com o objetivo de prevenir ou limitar a duração de uma possível neutropenia intercorrente. (14)

Apresentação do caso

Homem de 30 anos foi admitido no serviço de Hematologia do Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto a 9/04/2014 por tumefação supraclavicular direita de crescimento progressivo nos dois meses anteriores. Sem sintomas acompanhantes, como febre, astenia, perda ponderal, ou hipersudorese noturna.

Como antecedentes patológicos relevantes, infeção pelo VIH-1, diagnosticada em Março de 2013. Sem história de infeções oportunistas até então, não tratado com TARV. Como outros antecedentes relevantes, sífilis tratada, patologia hemorroidária, bronquiectasias e enfisema pulmonar, para o qual estava medicado com Maizar® (fluticasona e salmeterol) em SOS.

Ao exame objetivo, a tumefação media cerca de 2,5 cm e era indolor à palpação. Foram detetadas múltiplas adenopatias bilaterais cervicais e submandibulares infracentimétricas móveis, de consistência duroelástica. Sem outras adenopatias palpáveis, nomeadamente axilares ou inguinais. O fígado era palpável 3 cm abaixo da grade costal, sem esplenomegalia ou massas abdominais palpáveis.

Analicamente, apresentava leucocitose ligeira de $12,7 \times 10^6/\text{mL}$, com neutrófilos $7,0 \times 10^6/\text{mL}$, linfócitos $3,95 \times 10^6/\text{mL}$, ligeira monocitose de $1,15 \times 10^6/\text{mL}$ e basofilia de $0,13 \times 10^6/\text{mL}$. Sem anemia (hemoglobina $12,7 \text{ g/dL}$) ou trombocitopenia (plaquetas $272 \times 10^6/\text{mL}$). A contagem de células T CD4 + era de 647 células/ μL e a carga viral de 34 300 cópias/mL. A DHL estava ligeiramente diminuída (131 U/L a 37°C), com função renal e perfil hepático sem alterações.

Realizou biópsia incisional, cuja histologia revelou gânglios linfáticos envolvidos por proliferação difusa de células de tamanho intermédio, com núcleos arredondados e pequenos nucléolos, identificando-se, ainda, células grandes, com nucléolo central proeminente. Tal variabilidade celular, no tamanho e contornos nucleares, permitiu estabelecer o diagnóstico de Linfoma de Células B Inclassificável, com características intermédias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt (LCB-I). O estudo imunohistoquímico revelou imunorreatividade das células neoplásicas para CD45, CD20, CD10, CD38, fraca para BCL-2, com BCL-6 inconclusivo. O índice proliferativo das células neoplásicas era de 100%. A análise citogenética revelou a ausência das translocações $t(8;14)$ e $t(14;18)$. Não foram detetadas alterações envolvendo o gene *MYC* por técnicas de hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

A biópsia da medula óssea não mostrou evidência de infiltração medular pelo linfoma, apenas hiperplasticidade, com aumento do número de elementos da série granulocítica e

aspectos dismielopoéticos, provavelmente relacionados com a infeção pelo VIH.

A TC toracoabdominal revelou múltiplas formações ganglionares bilaterais supraclaviculares e axilares (de dimensões até $9 \times 12 \text{ mm}$), mediastínicas (a maior medindo $17 \times 33 \text{ mm}$), hilares (a de maior dimensão à direita, com $17 \times 33 \text{ mm}$, e a maior à esquerda, com $21 \times 22 \text{ mm}$), bem como algumas intra-abdominais, a maior adjacente à pequena curvatura gástrica, de $11 \times 15 \text{ mm}$.

Apresentava, a nível pulmonar, sinais de enfisema paraseptal, áreas de condensação alveolar irregulares de provável etiologia infecciosa, e bronquiectasias de tipo cilíndrico no lobo médio e bases pulmonares, com impactação mucóide. O fígado apresentava dimensões aumentadas (178 mm no eixo longitudinal), contornos regulares e parênquima homogéneo, e o baço era globoso, com eixo bipolar conservado.

A doença encontrava-se no Estadio III-A de Ann-Arbor, com ECOG 1, o qual determinou um score IPI de 1, correspondendo a um linfoma de risco baixo/ intermédio.

Iniciou, a 2 de Maio de 2014, TARV com tenofovir/emtricitabina e efavirenz. Por reação alérgica a efavirenz, este foi substituído por raltegravir.

A 6 de Junho de 2014 iniciou o primeiro ciclo de quimioterapia com rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP), o qual decorreu sem intercorrências, tendo-se verificado diminuição franca do tamanho da tumefação supraclavicular direita. Foi realizada profilaxia antibiótica com sulfametoxazol e trimetoprim.

No dia 27/06 foi-lhe diagnosticada Meningite Herpética a vírus varicela-zoster, a qual motivou internamento até 4/07. Foi medicado com valaciclovir e um suplemento vitamínico, tendo tido uma evolução favorável.

Retomou o tratamento com R-CVP, tendo iniciado o segundo ciclo a 17/07, após o qual se verificou o total desaparecimento da adenopatia supraclavicular ao exame objetivo. A 7/08, foi realizado o terceiro ciclo de quimioterapia (primeiro R-CHOP).

No dia 14/08, surgimento de neutropenia febril (com leucócitos $0,21 \times 10^6/\text{mL}$, neutrófilos $0,02 \times 10^6/\text{mL}$, monócitos $0,49 \times 10^6/\text{mL}$), sem foco identificado. Foi medicado com amoxicilina e ciprofloxacina, tendo tido uma evolução clínica favorável, com apirexia 24 horas após o início do tratamento. Concomitantemente, iniciou terapêutica com fator de crescimento hematopoiético (filgrastim), o qual passou a ser utilizado nos restantes tratamentos quimioterápicos.

Completo, no total, oito ciclos de quimioterapia (seis ciclos R-CHOP) com boa tolerância, não tendo tido necessidade de adiamento de nenhum outro ciclo à exceção do segundo (este pelo surgimento de meningite herpética). Na TC de reavaliação realizada no final do quarto ciclo R-CHOP, não foram detetadas quaisquer adenopatias supraclaviculares, axilares, mediastínicas ou intra-abdominais, apenas algumas formações hilares bilaterais infracentimétricas. No final do tratamento, a carga viral era de 52 cópias/mL e a contagem de células T CD4+, 630 células/ μL . A PET, no final do tratamento, apresentou resultado negativo (ausência de

captação), permitindo documentar uma remissão completa.

Discussão

Surgem diversas questões pertinentes em relação à abordagem terapêutica deste doente. A primeira prende-se com o facto de lhe ter sido diagnosticado um linfoma B que não está incluído nas neoplasias linfóides normalmente descritas como associadas à infeção pelo VIH. O Linfoma de células B, inclassificável, com características intermédias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt (LCB-I), é um linfoma de aparecimento raro e diagnóstico difícil, apresentando características morfológicas e genéticas em comum com estas duas entidades. Ainda assim, por apresentar especificidades biológicas e clínicas distintas, é incluído numa categoria diferente, a qual não constitui, por si só, uma entidade patológica distinta, tratando-se apenas de uma ferramenta útil na classificação de casos em que os critérios para LDGCB ou Linfoma de Burkitt não são cumpridos. (7)

Morfologicamente variável, o LCB-I apresenta características citológicas e arquiteturas intermédias entre o LDGCB e o Linfoma de Burkitt, sendo, na sua maioria, composto por uma proliferação difusa de células de médio-grande tamanho, típico aspeto em “céu estrelado” e índice mitótico elevado (80% ou superior). Em alguns casos, a morfologia das células tumorais pode ser consistente com Linfoma de Burkitt, mas o fenótipo apresentado

ser atípico. No LCB-I, o imunofenótipo inclui os antígenos de superfície específicos das células B, como CD19, CD20, CD22, CD79a, bem como aqueles característicos de células do centro germinativo, CD10 e BCL-6. É, também frequentemente positivo para BCL-2. (7, 34-36)

De uma perspectiva genética, o LCB-I apresenta rearranjos do gene *MYC* em 35-50% dos casos. (35) Apenas 60% destas translocações envolvem o gene da cadeia pesada das imunoglobulinas (*IG-MYC*), estando muitas vezes presentes outras translocações que não a t(8;14) (translocações não-*IG-MYC*). Parte destes linfomas pode possuir, adicionalmente, rearranjos do gene *BCL-2* e/ou *BCL-6*, os designados linfomas *double-hit* ou *triple-hit*. Trata-se, clinicamente, de linfomas de comportamento altamente agressivo, que se pensa poder estar relacionado com a sinergia entre a atividade proliferativa do *MYC* e o efeito antiapoptótico do *BCL-2*. (34, 36, 37)

O LCB-I apresenta-se, normalmente, com doença disseminada e linfadenopatias generalizadas, como neste caso, mas atinge, mais comumente, adultos mais velhos e envolve, com frequência, a medula óssea e o SNC, o que não corresponde à situação deste doente. (36)

Atualmente, não está definido um tratamento consensual para os LCB-I, sendo a literatura disponível escassa e controversa. Os linfomas *double-hit* ou *triple-hit* parecem apresentar refratoriedade aos tratamentos hoje utilizados, relacionando-se com um prognóstico muito adverso. Diversos estudos mostraram

resultados desfavoráveis, quando utilizadas, quer as terapêuticas convencionais para LDGCB, quer esquemas mais intensivos, como os usados em doentes com Linfoma de Burkitt. (7, 34-36, 38)

No presente caso clínico, o estudo citogenético revelou a ausência de t(8;14), t(14;18), bem como de outras translocações envolvendo o gene *MYC*. Trata-se, portanto, de um LCB-I sem *double-hit*, *triple-hit* ou apenas rearranjo do gene *MYC*. O comportamento clínico de LCB-I sem tais anomalias genéticas não está bem definido, mas a tendência é a de utilizar, nestes casos, protocolos terapêuticos mais intensivos, como os usados no Linfoma de Burkitt. Ainda assim, sabe-se estarem também associados a resultados desfavoráveis. (34)

Previamente à introdução da TARV, os tratamentos quimioterápicos induziam altos níveis de toxicidade em doentes com VIH, e a taxa de mortalidade por infeções oportunistas era elevada. A introdução da TARV levou a um melhor controlo da replicação vírica e função imunológica, que permitiram a implementação, como tratamento de primeira linha, das terapêuticas, mais imunossupressoras, utilizadas nos doentes sem infeção pelo VIH. (14) As recomendações atuais são as de tratar os LNH-VIH com os esquemas utilizados em doentes seronegativos. (1, 7) Assim sendo, coloca-se, para este caso clínico, a questão de se poder ter subtratado o doente, tendo em conta que não foram utilizados os esquemas mais intensivos, normalmente requeridos em casos de LCB-I. Este doente, apesar de jovem, tem patologia respiratória relevante, como a presença de bronquiectasias, que podem

infetar facilmente e constituir fonte importante de complicações infecciosas. Assim sendo, foi-lhe, inicialmente, implementado um tratamento menos intensivo (R-CVP), para avaliação da sensibilidade à terapêutica, antes de se aplicar um esquema mais mielotóxico com antraciclinas (R-CHOP). Mesmo usando estes esquemas menos intensivos, o doente fez uma intercorrência grave – Meningite Herpética a vírus varicela zoster - com necessidade de internamento. Quando incrementada a terapêutica, para R-CHOP, ocorreu também um episódio de neutropenia febril, tendo tido necessidade de realizar os ciclos seguintes com suporte de filgrastim, de forma a permitir cumprir o tratamento no *timing* adequado. Torna-se, assim, compreensível, que a aplicação de terapêuticas intensivas como as utilizadas no Linfoma de Burkitt, que se associam mais frequentemente a intercorrências infecciosas, poderia, neste caso, estar associada a número ainda maior de complicações.

Sendo o LNH uma das doenças definidoras de SIDA, a TARV, foi, adequadamente, iniciada de imediato. Não foram utilizados fármacos que se sabe estarem associados a uma maior toxicidade cumulativa, como inibidores da protease, tendo mesmo sido introduzido um inibidor da integrase (raltegravir) em concomitância com a terapêutica citotóxica, como está recomendado.

O subtipo histológico diagnosticado, apesar de não especificamente descrito em doentes com infeção pelo VIH, parece enquadrar-se no espectro de linfomas que se desenvolve em doentes com melhor função imunológica, como

seria de esperar neste caso, dada a contagem elevada de células T CD4+ apresentada pelo doente, pois é uma entidade que apresenta características em comum com o Linfoma de Burkitt e o LDGCB centroblastico (Figura 1). (5) Mesmo não tendo sido tratado com esquemas quimioterápicos mais intensivos, obteve-se, neste doente, excelente resposta clínica, com remissão completa. Este aspeto poderá sugerir um comportamento clínico menos agressivo, provavelmente relacionado com a ausência de *double* ou *triple-hit* neste LCB-I.

Conclusão

Os LNH são uma importante complicação associada à infeção pelo VIH que, em proporção, adquire hoje importância crescente, pela menor incidência de outras complicações da infeção pelo VIH, como as de etiologia infecciosa. Apesar das diversas questões, durante muito tempo colocadas, acerca da melhor abordagem e tratamento destes doentes, é consensual, atualmente, que os LNH-VIH sejam tratados como se, de facto, não surgissem em contexto de infeção pelo VIH. A TARV, pelo papel crucial na manutenção da supressão da replicação vírica e preservação imunológica, deve ser mantida ou iniciada aquando do início do tratamento citotóxico, pois permite, efetivamente, a aplicação de tais tratamentos intensivos. A utilização desta terapêutica revolucionária torna, hoje, possível, o atingimento de resultados semelhantes aos obtidos em

linfomas de surgimento em doentes sem infecção pelo VIH.

Agradecimentos

À Dr^a Alexandra Mota, por todo o apoio, disponibilidade e dedicação demonstrados, essenciais ao desenvolvimento deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, Muller M, Siehl J, Wyen C, et al. Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNA), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Annals of hematology*. 2014;93(6):913-21.
2. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *ASH Education Program Book*. 2013(1):382-8.
3. Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer*. 2010;116(23):5507-16.
4. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Biggar RJ, Virgo P, McNeel TS, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645-54.
5. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245-55.
6. Bower M, Gazzard B, Fisher M, Reeves I, Orkin C, Hill T, et al. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica*. 2009;94(6):875-80.
7. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: France: IARC Press; 2008.
8. Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A, Lorenzini P, Pinnetti C, Rizzardini G, et al. Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *American journal of hematology*. 2012;87(8):749-53.
9. Landgren O, Goedert JJ, Rabkin CS, Wilson WH, Dunleavy K, Kyle RA, et al. Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):773-9.
10. Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R. *Non-Hodgkin Lymphomas*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
11. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *British Journal of Haematology*. 2005;130(5):662-70.
12. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *The Lancet Oncology*. 2003;4(1):22-9.

13. Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*. 2006;107(1):13-20.
14. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Medicine*. 2014;15:1-92.
15. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellos G, Young R, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1630-6.
16. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55(6):368-76.
17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
18. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3017-24.
19. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of internal medicine*. 2005;143(4):265-73.
20. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, Andre M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
21. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001;91(1):155-63.
22. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, 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. *British journal of haematology*. 2001;112(4):909-15.
23. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer*. 2006;106(7):1560-8.
24. Bower M, Nelson M, Nwokolo N, Wales N, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated

- malignancies 2008. HIV Medicine. 2008;9(6):336-88.
25. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, Davies L, Young AM, Gupta S, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*. 2004;104(9):2943-6.
26. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005;105(5):1891-7.
27. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II Trial of CHOP Plus Rituximab in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(25):4123-8.
28. Ribera J-M, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *British Journal of Haematology*. 2008;140(4):411-9.
29. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3008-16.
30. Wyen C, Jensen B, Hentrich M, Siehl J, Sabranski M, Esser S, et al. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS*. 2012;26(4):457-64.
31. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43.
32. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251-62.
33. European AIDS Clinical Society guidelines Version 7.1 November 2014. Part II: ART in HIV-positive persons 2014.
34. Carbone A, Gloghini A, Aiello A, Testi A, Cabras A. B-cell lymphomas with features intermediate between distinct pathologic entities. From pathogenesis to pathology. *Human Pathology*. 2010;41(5):621-31.
35. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, Althof P, Winkler L, Smith LM, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *British Journal of Haematology*. 2013;162(1):40-9.
36. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013;26 Suppl 1:S42-56.
37. Jaffe ES, Pittaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. *Hematology / the*

Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2011;2011:506-14.

38. Snuderl M, Kolman OK, Chen Y-B, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):327.