

Casos Clínicos

Clinical Cases

Doença de Hodgkin em doente VIH positivo: dois casos

Hodgkin's Disease in HIV patients: Two clinical case reports

Anabela Pinto*, João Gouveia**, Eugénio Teófilo**, Vitor Brotas***, M. Ermelinda Pereira§

Resumo

Os autores apresentam dois casos de febre prolongada em doente com infecção VIH. O seu estudo conduziu ao diagnóstico de Doença de Hodgkin.

Palavras chave: Febre, doença de Hodgkin, infecção VIH

Abstract

The authors describe two clinical cases of prolonged fever in HIV positive patient. The diagnostic study revealed Hodgkin's disease in both cases.

Key words: fever, Hodgkin disease, HIV infection

Introdução

Desde 1984 que se preconizou a possibilidade da relação entre Doença de Hodgkin e infecção VIH, facto que tem sido comprovado.¹

Embora se verifique um risco 5 a 10 vezes superior para a Doença de Hodgkin em indivíduos com infecção VIH,¹⁻⁷ esta patologia não é definidora de SIDA, sendo consideradas como tal apenas quatro neoplasias: sarcoma de Kaposi, carcinoma invasivo do colo do útero, linfoma não Hodgkin e linfoma primário do sistema nervoso central.^{2,6}

A Doença de Hodgkin é a neoplasia não definidora de SIDA mais frequente, com mais de 300 casos descritos, provenientes principalmente de países europeus.^{5,6,8}

Está associada a mau prognóstico, com uma sobrevivência média de 8 a 19 meses.^{2,9,10} Este facto deve-se a ter um diagnóstico tardio, ser predominantemente de subtipos histológicos aos quais se associa um pior prognóstico, ter curso clínico agressivo com fraca resposta à terapêutica, e estar ainda por definir a terapêutica ideal.^{1,2,4,5,10-15}

Caso 1

Sexo feminino, 31 anos, raça eurocaucasiana, solteira, empregada de limpeza.

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente de Medicina Interna

***Assistente Graduado de Medicina Interna

§Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 11.09.03

Aceite para publicação a 02.09.05

Antecedentes pessoais de toxicod dependência para Heroína EV até 15 meses antes do internamento, infecção VIH-1 estadio C3 (tuberculose pulmonar prévia), e hepatite crónica a vírus C.

Antecedentes familiares irrelevantes.

Medicada em ambulatório com Efavirenz, Zidovudina e Lamivudina desde Fevereiro de 2000 (11 meses antes do internamento).

Iniciou, cerca de 15 dias antes do internamento, um quadro de febre alta, toracalgia e tosse não produtiva, associados a sudorese nocturna. Recorreu ao seu médico assistente e, após a realização de radiografia de tórax, foi medicada com Doxiciclina, sem que se verificasse qualquer melhoria. Foi internada a 19/12/2000 para esclarecimento da situação.

À entrada apresentava-se febril (temperatura axilar 39°C), com bom estado geral e de nutrição, com pequenas adenopatias cervicais esquerdas móveis e indolores, e hepatoesplenomegalia.

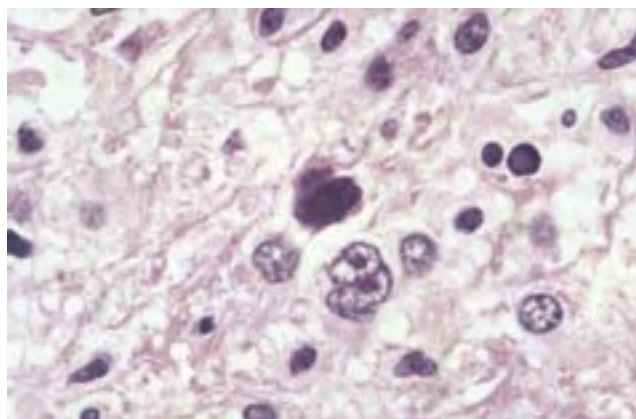
Analicamente havia anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina de 9,8 mg/dl), 2700/mm³ leucócitos, 220000/mm³ plaquetas, LDH de 480 UI/dl e albumina de 2,2 mg/dl.

A carga viral para VIH-1 era inferior a 50 cópias por ml e a contagem de linfócitos CD4 positivos era de 160 células por mm³.

As hemoculturas foram negativas, assim como a urocultura.

Do estudo serológico salienta-se apenas positividade para EBNA- IgG do vírus Epstein Barr (EBV).

Na radiografia de tórax observou-se alargamento do mediastino superior, e efectuou TC torácica que apenas mostrou pequenas adenopatias mediastínicas bilaterais. O Ecocardiograma não mostrou alterações.



Medula óssea com células de Reed-Sternberg (HE 400x).

FIG. 1

Procedeu-se à realização de biopsia osteo-medular e mielograma com pesquisa de *Leishmania Donovanii* e mielocultura em meio de Lowenstein. Não foram encontradas *Leishmanias* e a mielocultura foi negativa. A biopsia osteo-medular mostrou a existência de numerosas células de Reed Sternberg e aglomerados de linfocitos (Fig. 1), pelo que se procedeu à biopsia excisional de um gânglio cervical esquerdo, que permitiu comprovar a existência de Doença de Hodgkin, sub-tipo histológico de celularidade mista.

Estamos então em presença de uma Doença de Hodgkin de celularidade mista, estadio IV B, índice prognóstico 4¹⁶ (Quadro I), numa doente com infecção VIH1 estadio C3 e infecção VHC.

Após estabelecimento do diagnóstico e após contacto com o Serviço de Hematologia deste Hospital, iniciou terapêutica com ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina) e terapêutica concomitante com G-CSF e profilaxia primária com Cotrimoxazol, Isoniazida e Ácido Fólico, mantendo a terapêutica anti-retroviral anterior ao internamento.

A doente abandonou a consulta de seguimento e não compareceu para o segundo ciclo de quimioterapia. Veio a ser reinternada em Setembro de 2001, por novo episódio febril, tendo falecido.

Caso 2

Sexo masculino, 44 anos, raça eurocaucasiana, solteiro, empregado de escritório.

Infecção VIH1 transmitida por via sexual, não estadiada, conhecida desde há 2 anos antes do internamento, sem seguimento médico ou terapêutica anti-retroviral, por decisão do doente.

QUADRO I

Factores considerados no índice prognóstico para Doença de Hodgkin¹⁶

Sexo masculino
Idade superior a 45 anos
Doença em estadio IV (Ann Arbor)
Doseamento de albumina inferior a 4 g/dl
Hemoglobina inferior a 10,5 g/dl
Contagem de leucocitos superior a 15000/mm ³
Contagem de linfocitos inferior a 600/mm ³ ou 8% do total de leucocitos

Antecedentes familiares irrelevantes.

Foi internado a 30/1/2002 para esclarecimento de um quadro de febre, astenia e adinamia, perda ponderal (20 kg), dispneia de agravamento progressivo e tosse não produtiva, com 3 meses de evolução.

À entrada apresentava-se febril (temperatura axilar de 38°C), em mau estado de nutrição, com icterícia das escleróticas e mucosas, com extensa candidíase orofaríngea, pequenas adenopatias axilares bilaterais móveis e indolores e hepatomegalia volumosa. Não apresentava esplenomegalia.

Laboratorialmente havia pancitopenia (hemoglobina de 9,8 mg/dl; 2900/mm³ leucócitos; 50000/mm³ plaquetas), hipoxemia (PO₂ de 51,3 mmHg), hipoalbuminemia (2,2 mg/dl) e bilirrubinemia total de 2,95 mg/dl.

Do estudo serológico salienta-se positividade para EBNA- IgG do vírus Epstein-Barr (EBV) com IgM negativa. A serologia para HCV e HBV era negativa.

A pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes foi negativa em 3 amostras de expectoração.

O exame directo e cultural do líquido cefalorraquidiano foi negativo, assim como a pesquisa de *Cryptococcus* em tinta da china e o antígeno criptocócico.

A contagem de linfocitos CD4 positivos era de 8 por mm³ e a carga viral de 148000 cópias por mm³.

A radiografia de tórax não mostrou alterações.

A TC torácica mostrou múltiplas lesões cavitadas de parede fina no lobo médio e nos segmentos apical e posterior do lobo superior direito correspondendo, provavelmente, a sequelas de processo específico antigo. Não foram encontradas adenopatias mediastínicas.

A TC crânio-encefálica não mostrou alterações.

O quadro foi interpretado como pneumocistose, dada a hipoxemia e dispneia, e foi tratado empiricamente com Cotrimoxazol e Ácido Folinico, sem efectuar broncofibroscopia. Foi iniciada terapêutica anti-retroviral com Lopinavir/r, Lamivudina e Abacavir. A candidíase orofaríngea foi tratada com Fluconazol. Ocorreu melhoria clínica, com resolução da febre. O doente teve alta a 20/02/2002, ficando referenciado à consulta externa de Medicina.

Por reinstalação do quadro febril e novo agravamento do estado geral, foi reinternado a 22/3/2002.

Objectivamente, o doente estava emagrecido, com marcada icterícia da pele e mucosas e com temperatura axilar de 39°C.

Laboratorialmente, havia marcada deterioração nas provas de função hepática com bilirrubinemia total de 12,23 mg/dl, fosfatase alcalina de 643 UI/dl e elevação ligeira nas transaminases. O hemograma mostrava hemoglobina de 7,7 mg/dl, 1400/mm³ leucócitos e 36000/mm³ plaquetas.

Procedeu-se à realização de biopsia osteo-medular e mielograma com pesquisa de *Leishmania Donovanii* e mielocultura em meio de Lowenstein. Não foram encontradas *Leishmanias* e a mielocultura foi negativa. A biopsia osteo-medular mostrou infiltrado multifocal paratrabecular por histiocitos, linfócitos, plasmócitos e células de Reed-Sternberg, sendo sugestiva de Doença de Hodgkin.

Após transfusão de concentrado plaquetário, efectuou-se biopsia hepática, cuja análise histológica revelava infiltrado portal polimórfico com numerosas células de Reed-Sternberg (Figs. 2 e 3) e com marcação positiva por CD 30 (Fig. 3).

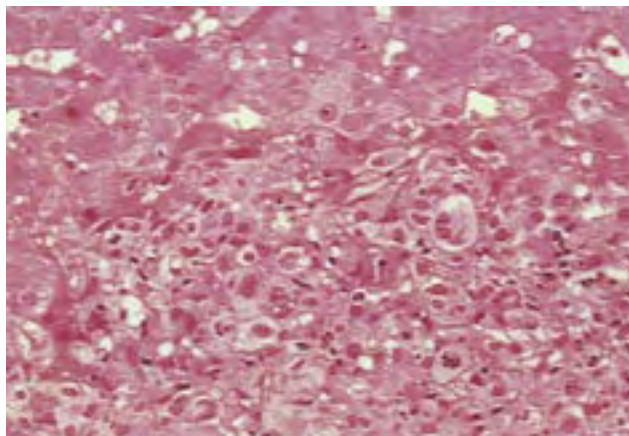
Consideramos então estar em presença de uma Doença de Hodgkin subtipo histológico não determinado, estadio IV B, índice prognóstico 5 (Quadro I), num doente com infecção VIH estadio C3.

Dada a evolução não controlada e rápida do quadro clínico, não se efectuou quimioterapia, tendo o doente falecido a 8/4/2002.

Discussão

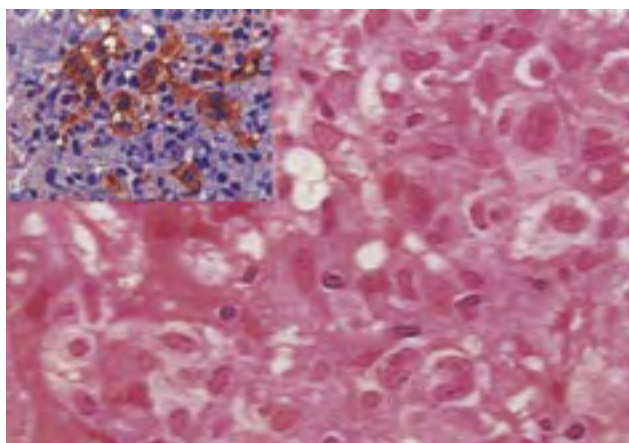
A Doença de Hodgkin é a neoplasia não definidora de SIDA mais frequentemente encontrada em doentes com infecção VIH.

O controlo da infecção VIH com terapêutica anti-retroviral eficaz, não parece diminuir a incidência de Doença de Hodgkin.¹ Este facto verifica-se no



Infiltrado portal polimórfico com numerosas células de Reed-Sternberg (HE 100x).

FIG. 2



Infiltrado portal polimórfico com numerosas células de Reed-Sternberg (HE 400x) e imunomarcação com CD30 (canto superior esquerdo).

FIG. 3

primeiro caso clínico apresentado, no qual a doente estava sob terapêutica anti-retroviral eficaz há 11 meses e, actualmente, encontrava-se com carga viral indetectável e 160 linfócitos CD4 positivos.

A sua frequência de aparecimento é directamente proporcional ao grau de imunossupressão^{3,6,10} sendo a maioria dos casos detectados num período ligeiramente antes ou depois do diagnóstico de SIDA.⁶ Nos casos apresentados, o diagnóstico de Doença de Hodgkin é posterior ao diagnóstico de SIDA. Em ambos, havia marcada imunossupressão, com contagens de linfócitos CD4 positivos de 8 e 160 por mm³.

Há inúmeras diferenças entre a Doença de Hodgkin

QUADRO II**Diferenças na Doença de Hodgkin entre seropositivos para infecção VIH e não seropositivos**

	VIH+	Não VIH+
Idade média ao diagnóstico	29 anos	Bimodal (20 e 50 anos)
Indivíduos do sexo masculino	90 %	56 %
Sintomas B à apresentação	77 %	35 %
Estádio III ou IV à apresentação	58 %	19 %
Doença extranodal à apresentação	63 %	29 %
Envolvimento da medula óssea à apresentação	50 %	10 %
Células de Reed- Sternberg LMP 1 (EBV)	78 %	25 %
Subtipo histológico predominante	Celularidade mista	Esclerose nodular
Sobrevida média	8-19 meses	12 anos

QUADRO III**Resumo dos estudos citados**

	Número de doentes	Sobrevida média	Contagem média de linfócitos CD4+	Complicações
ABVD+G-CSF	21	8 meses	113/mm ³	47.6% Neutropenia 24% Trombocitopenia 29% Infecções oport.
Stanford V+G-CSF	50	Não referida	Não referida	82,0% Neutropenia
EBV+ G-CSF + Anti-retrovirais	35	16 meses	219/mm ³	32% Neutropenia 10% Trombocitopenia 8% Infecções oport.

em doente seronegativo e a encontrada no doente com infecção VIH (*Quadro II*).

No doente com infecção VIH, a doença tem um curso clínico mais agressivo, com pouca resposta à terapêutica instituída. Predominantemente, são encontrados subtipos histológicos cujo prognóstico é menos favorável e há células de Reed Sternberg em maior número.^{1,8} Quarenta a cem por cento dos doentes pertencem ao subtipo histológico de celularidade mista,¹⁰ como no primeiro caso apresentado. A idade média ao diagnóstico é de 29 anos e há maior incidência no sexo masculino.²

Estudos anteriores mostraram que à data do diagnóstico 85 a 90% dos doentes encontram-se no estádio III ou IV de Ann Harbor, mais de 70% têm sintomas

B, 63% têm envolvimento extranodal e em 77% não há envolvimento mediastínico.^{2,4,7,9,10,11,14,17} A medula óssea é uma das localizações extranodais mais frequentes. Metade dos seropositivos com Doença de Hodgkin possuem envolvimento medular no diagnóstico.⁹ Nos casos apresentados, ambos foram incluídos no estádio IV, com sintomas B e envolvimento extranodal e, no segundo caso, não havia envolvimento mediastínico.

Relativamente às características imunogenotípicas, não há diferenças na doença encontrada no indivíduo com infecção VIH, pois, em ambos, não há evidência de expansão clonal B ou T.² A frequência de células de Reed-Sternberg que expressam a proteína latente de membrana associada ao vírus de Epstein-Barr, LMP-1, é maior no seropositivo.^{1-4,7,11} Sabe-se que a associação do vírus EBV é maior em subtipos histo-

lógicos mais agressivos. Nos casos apresentados, não foi efectuada a pesquisa de LMP-1.

Ainda não está estabelecida a terapêutica ideal para a Doença de Hodgkin associada à infecção VIH.

A terapêutica anti-retroviral eficaz, por melhorar o estado imunológico, tem indiscutivelmente um papel importante,^{1,2,8,10-15,18} embora, associada à quimioterapia, possa potenciar a sua toxicidade, nomeadamente hematológica e neurológica.¹

Um dos esquemas de quimioterapia utilizados consiste na administração de ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina) associado a G-CSF. No estudo ACTG 149, foi instituída esta terapêutica sem anti-retrovirais e com Cotrimoxazol em dose profiláctica a 21 doentes.¹⁰ Os doentes tinham,

em média, 113 linfócitos CD4 positivos por mm³ (contagens compreendidas entre 2 e 972 por mm³) e tiveram uma sobrevida média de 8 meses. Um dos efeitos tóxicos desta terapêutica é a supressão medular. Apesar da utilização de factores de crescimento, 47,6% dos doentes tiveram neutropenia grave com contagens de neutrófilos inferior a 500 por mm³, anemia grave com valores de hemoglobina inferiores a 6,5 mg/dl em 24%, e trombocitopenia com contagem de plaquetas inferior a 20000/mm³ em 24%. Vinte e nove por cento dos doentes sofreram uma ou mais infecções oportunistas durante a terapêutica. No primeiro caso clínico apresentado, a terapêutica instituída foi ABVD (tendo a doente realizado apenas um ciclo), terapêutica anti-retroviral, G-CSF, e profilaxia primária com Isoniazida e Cotrimoxazol. A contagem de linfócitos CD4 positivos era de 146 por mm³ e a sobrevida foi de 8 meses. Para tal contribuiu o abandono da terapêutica por parte da doente. No segundo caso, não foi instituída quimioterapia, tendo o doente tido uma sobrevida inferior a 1 mês após o estabelecimento do diagnóstico.

Outro esquema de quimioterapia é EBVP (Epirubicina, Bleomicina, Vimblastina, Prednisona). Num estudo foi utilizada a terapêutica com EBVP associado ao G-CSF e terapêutica anti-retroviral em 35 doentes.¹³ A contagem média de linfócitos CD4 positivos foi de 219 por mm³ (contagens compreendidas entre 6 e 812 por mm³) e a sobrevida média de 16 meses. A percentagem de doentes que teve leucopenia e trombocitopenia foi 32% e 10% respectivamente, e apenas 8% dos doentes sofreu infecções oportunistas.

Outro estudo refere a utilização do Stanford V (Doxorubicina, Vimblastina, Mecloretamina, Vincristina, Bleomicina, Etoposido, Prednisona) associado a anti-retrovirais e G-CSF em 50 doentes.⁷ Neste estudo, ocorreu remissão completa da doença em 78% dos doentes, com 53% dos doentes sem doença aos 2 anos de *follow-up*, embora tenha ocorrido neutropenia grave em 82% dos doentes. Os autores verificaram a existência de co-relação entre o IPS (International Prognostic Score) e a sobrevida dos doentes tratados com o regime Stanford V. IPS superior a 2 está relacionado a prognóstico adverso. Os doentes apresentados pelos autores tinham IPS superior a 2.

Os dados destes estudos encontram-se resumidos no *Quadro III*.

Em conclusão, dada a escassez de trabalhos na área da terapêutica da Doença de Hodgkin em doente

com infecção VIH e o pequeno número de doentes nas séries utilizadas, não é ainda possível definir a terapêutica ideal. Contudo, da revisão bibliográfica efectuada, parece adequada a administração de quimioterapia associada ao G-CSF e à terapêutica anti-retroviral eficaz. A administração de terapêutica profiláctica para as infecções oportunistas deve ser personalizada de acordo com os factores de risco de cada doente. ■

Bibliografia

1. Gérard L, Galicier L, Boulanger E et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy, *AIDS* 2003;17: 81-87.
2. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R et al. Hodgkin disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from Italian cooperative group on AIDS and tumors, *Journal of clinical oncology* 1995;13: 1758-1767.
3. Serraino D, Boschini A, Carrieri P et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe, *AIDS* 2000; 14 (5): 553-559.
4. Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin disease, *Int J STD AIDS* 2000; 11(8): 492-494.
5. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease, *Semin Oncol* 2000; 27 (4):480-488.
6. Grulich A, Wan X, Law M, Coates M, Kaldor M. Risk of cancer in people with AIDS, *AIDS* 1999;13:839-843.
7. Levine AM. Clinical aspects of AIDS- Related Lymphoma and Hodgkin Disease, 6th International Conference of Malignancies in AIDS & other Immunodeficiencies 2001.
8. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A et al. Prognostic impact of active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease, *AIDS* 2002;16 (14) 1973-1975.
9. Kaplan LD. Clinical Presentation and Management of HIV- Associated Lymphoma, HIV inSite Knowledge Base Chapter Published November, 1998.
10. Levine A, Li P, Cheung T et al. Chemotherapy consisting of Doxorubicin, Bleomycin, Vimblastin, and Dacarbazine with Granulocyte-Colony-Stimulating Factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin Disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149), *JAIDS* 2000; 24:444-450.
11. Navarro JT, Ribera JM, Grau J et al. Hodgkin disease in patients infected by human immunodeficiency virus. Study of fifteen cases, *Med clin (Barc)* 2000; 114 (1); 19-21.
12. Little RF, Yarchoan R, Wilson WH. Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy, *Curr Opin Oncol* 2000; 12 (5); 438-444.
13. Errante D, Gabarre G, Ridolfo AL et al. Hodgkin disease in 35 patients with HIV infection: na experience with epirubicin, bleomycin, vimblastin and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF, *Ann Oncol* 1999; 10(2):189-195.
14. Dennis A, Casciato, Barry B. Lowitz, *Manual of clinical oncology*, 2000 Lippincott Williams and Wilkins fourth edition 2000; 402; 682-685.
15. Tirelli U, Spina M, Gaidano G, Vaccher E, Franceschi S, Carbone A. Epidemiological, biological and clinical features of HIV-related lymphomas in the era of high active antiretroviral therapy, *AIDS* 2000;14:1675-1688.
16. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease, *NEJM* 1998 ; 339:1506-1514.
17. Valerie L, Michael S. McGraath, Pathogenesis of HIV- Associated Lymphoma, HIV inSite Knowledge Base Chapter Published November 2002.
18. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E et al. Outcome of HIV-associated Hodgkin disease is improved by highly active antiretroviral therapy. 7th International Conference on Malignancies and AIDS and Other Immunodeficiencies, April 28-29 Natcher Conference Center, Bethesda- Maryland, abst.