

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Linfoma Pulmonar Primário relacionado com infeção por VIH

AIDS – related Primary Pulmonary Lymphoma

/ S. Martins¹ / C. Quinaz¹ / S. Xará¹
/ D. Vasconcelos¹ / P. Vicente²
/ R. Sarmiento-Castro¹

¹Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar do Porto;

²Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar do Porto.

Correspondência:

Sueila Martins

Centro Hospitalar do Porto - Largo Prof. Abel

Salazar 4099-001 PORTO

Telemóvel: 962614315

Email: sueilamartins@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

29/11/2017

Artigo aceite para publicação em

18/12/2017

/ Resumo

O risco de linfoma aumenta com a imunossupressão, sendo a segunda neoplasia mais frequente nos doentes com infeção por VIH. No entanto, o linfoma pulmonar primário (LPP) é uma entidade rara. Os autores apresentam o caso de um homem de 55 anos com infeção VIH-1, estágio C2, sob terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc), com carga vírica suprimida e contagem de células TCD4 > 200/mm³, com diagnóstico de LPP de alto grau (Linfoma B de células grandes).

Iniciou quimioterapia mas com agravamento progressivo das queixas respiratórias, tendo falecido cinco meses após o diagnóstico.

Palavras-chave: VIH; Comorbilidades; Linfoma; Pulmão

/ Abstract

The risk of lymphoma increases with immunosuppression, being the second most frequent malignancy in patients with HIV infection. However primary pulmonary lymphoma (LPP) is rare. The authors present a case of a 55 years old male patient, with HIV-1 infection, C2 stage, taking antiretroviral therapy (ART), with suppressed viral load and a CD4 cell count > 200/mm³, diagnosed with high-grade LPP (B large cell lymphoma).

He started chemotherapy but progressed with worsening of respiratory symptoms and died five months after the diagnosis.

Keywords: HIV; Comorbidity; Lymphoma; Lung

/ Introdução

O linfoma não Hodgkin (LNH) é a segunda neoplasia mais frequente nos doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), afetando 3-10% destes doentes.¹ A estimativa de risco para LNH é cem vezes maior do que na população em geral.² A partir de 1995, estas neoplasias passaram a ser consideradas condições definidoras de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Estima-se que entre 30-40% dos doentes com infeção por VIH irão desenvolver uma neoplasia ao longo da vida.³ A incidência aumenta consideravelmente com a imunossupressão.

O linfoma pulmonar primário (LPP) é raro, sendo responsável por cerca de 3-4% dos LNH extraganglionares.^{4,5} Os critérios para o diagnóstico de LPP são a ausência de diagnóstico prévio de linfoma extratorácico e de adenopatias mediastínicas assim como ausência de manifestações extratorácicas durante, pelo menos, três meses após o diagnóstico.^{6,7} Até 2002 apenas 30 casos de LPP associado a SIDA foram publicados.^{2,8}

Os autores apresentam um caso de linfoma primário do pulmão em doente com infeção por VIH.

/ Caso Clínico

Indivíduo do sexo masculino, de 55 anos, com antecedentes de infeção por VIH-1 conhecida desde 1997, estágio C2 (classificação CDC). Tinha como condições definidoras de SIDA pneumocistose em 2002 e tuberculose pulmonar em 2003. Iniciou terapêutica anti-retrovírica combinada (TARc) em 1997 tendo feito sequencialmente, zidovudina associada a zalcitabina seguido de efavirenze associado a lamivudina e estavudina. Em 2010, por falência terapêutica foi alterado o esquema, de acordo com o teste de resistência, para darunavir potenciado com ritonavir e raltegravir, tendo, na altura do diagnóstico do linfoma, carga vírica indetetável e contagem diferencial de linfócitos TCD4 de 391/mm³ (12.9%). Apresentava ainda co-infeção pelo vírus da hepatite C, genótipo 1a, não tratada e hipertensão arterial primária tratada com losartan 100mg e hidroclorotiazida 12,5mg. Era fumador ativo (35 UMA - Unidade Maço Ano).

Foi internado em Serviço de Doenças Infeciosas por pneumonia pneumocócica (isolamento de *Streptococcus pneumoniae* nas secreções brônquicas e antigénios urinários positivos) com insuficiência respiratória hipoxémica. Fez tratamento com ceftriaxona 2g por dia durante 7 dias e azitromicina 500mg por dia durante 3 dias, com evolução clínica favorável.

Por discrepância entre a evolução clínica e a persistência do infiltrado pulmonar multilobar esquerdo (figura 1), fez tomografia computadorizada (TC) do tórax que mostrou massa tumoral hilar esquerda, de limites imprecisos, medindo entre 5 e 6.5 cm, que causava estenose significativa do brônquio lobar superior e também do brônquio principal, estendendo-se para a janela

aorto-pulmonar e envolvendo o ramo esquerdo da artéria pulmonar e cerca de 50% da circunferência da aorta torácica descendente. Tinha ainda "derrame pleural esquerdo de moderado volume, sem evidência de espessamento, realce ou massas pleurais" (figura 2).

Neste contexto realizou broncofibroscopia que mostrou "extensa invasão da mucosa por massa tumoral no brônquio principal esquerdo estendendo-se à carena secundária e obstruindo totalmente a entrada do lobo superior esquerdo, com convergência de pregas e friável".

A histologia das biópsias brônquicas revelou "população monoclonal de células B de tamanho intermédio a grande, revelando ausência de expressão de T.T.F.1 e CAM 5.2 em estudo imunohistoquímico complementar e demonstrando marcação forte de CD45 e CD20, com expressão de CD3 em raros linfócitos "acompanhantes" e CD5 e CD43 em parte da população celular. O índice proliferativo, avaliado pela expressão de Ki67, é elevado (carcinoma de 60-70%)".

O doente fez também TC abdomino-pélvica que excluiu doença extra-pulmonar e foi orientado para consulta de Hematologia Clínica onde iniciou quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP). Verificou-se agravamento clínico, com dispneia progressiva até para mínimos esforços, associada a tosse produtiva, disfagia para sólidos e rouquidão.

Cinco meses após o diagnóstico veio a falecer no contexto de choque séptico com ponto de partida urinário com disfunção multiorgânica.



Figura 1: Radiografia do tórax (PA) mostrando infiltrado pulmonar multilobar esquerdo

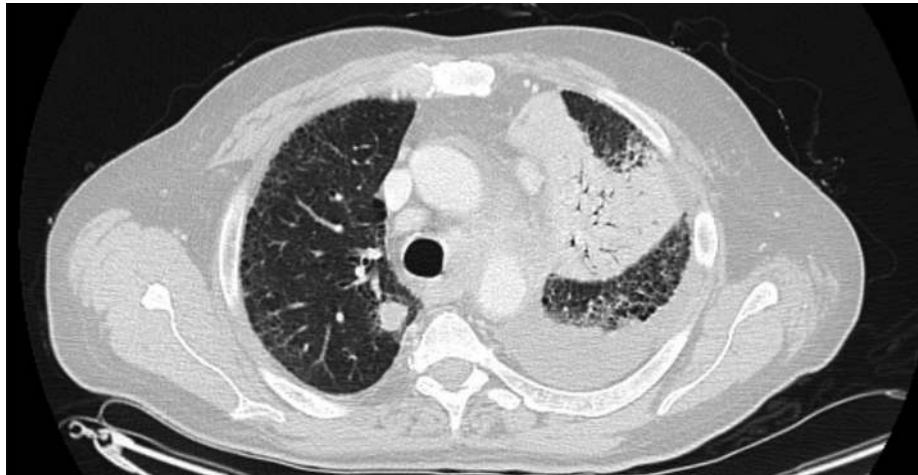


Figura 2: TC tórax com massa tumoral hiliar e derrame pleural esquerdo

/ Discussão

Os linfomas pulmonares primários são responsáveis por apenas 0,5 a 1% das neoplasias pulmonares primárias.^{9,10}

O linfoma pulmonar pode ser primário, secundário a linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin sistêmico, pode apresentar-se em doentes com alterações linfoproliferativas pós-transplante ou em doentes com infeção por VIH.

A forma mais comum de apresentação, em 90% dos casos, é o LNH-B de baixo grau com origem no tecido linfóide associado à mucosa (*Mucosa-associated Lymphoid Tissue – MALT*).^{9,11,12} Menos frequentes são os LPP de baixo grau não associados a MALT e os de alto grau (Linfoma B de células grandes), que são mais frequentes nos doentes sob terapêutica imunossupressora no pós-transplante, síndrome de Sjögren e na infeção VIH, como é o caso acima apresentado.¹²

Nos doentes com infeção por VIH, o LNH assim como sarcoma de Kaposi são frequentemente responsáveis por doença neoplásica com envolvimento pulmonar, mas o envolvimento pulmonar primário é raro.

O LNH-B de alto grau representa cerca de 11–19% dos casos de LPP em várias séries publicadas.^{9,12} A sua incidência pode estar subestimada pelo facto de apresentar rápida progressão com aparecimento de doença extratorácica.¹²

Os doentes, de uma forma geral, apresentam sintomas respiratórios, febre e perda ponderal. O estudo radiológico mostra habitualmente uma massa pulmonar única ou atelectasia; é comum a presença de derrame pleural.^{3,10,12} No presente caso o doente apresentou-se com infeção bacteriana concomitante com infiltrado pulmonar multilobar. Na TC observava-se uma massa pulmonar com derrame pleural associado.

A broncofibroscopia pode estar normal, apresentar massa tumoral endobrônquica ou estenose brônquica pela invasão do tumor,

como no caso descrito.^{2,10} O diagnóstico histológico geralmente é fácil, mesmo com amostras pequenas.^{2,8}

O LPP relacionado com infeção VIH ocorre geralmente nos estádios mais avançados da doença (contagem de células TCD4 <50/mm³ ou com condições prévias definidoras de SIDA).^{2,7,8}

Após a implementação da terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz (HAART - "*highly active antiretroviral therapy*") em 1996 houve uma melhoria na sobrevida global dos doentes com linfoma associados ao VIH assim como uma diminuição marcada na mortalidade relacionada com as infeções oportunistas. Após introdução dessa terapêutica houve diminuição da incidência de alguns LNH associados ao VIH nomeadamente o linfoma primário do sistema nervoso central e também de outras neoplasias definidoras de SIDA como o sarcoma de Kaposi, provavelmente relacionados com a reconstituição imunológica. No entanto, não aconteceu o mesmo com outros subtipos de LNH e com o linfoma de Hodgkin cuja incidência aumentou devido ao aumento da sobrevida dos doentes.³

A heterogeneidade dos linfomas associados ao VIH reflete diferentes mecanismos patogénicos, entre elas, a estimulação antigénica crónica, anomalias genéticas que envolvem MYC, BCL6 e genes supressores tumorais, desregulação dos níveis de citocinas e infeção pelo vírus Epstein-Barr e herpes vírus humano 8.³

O vírus Epstein-Barr (EBV) está fortemente associado à patogénese dos linfomas nos doentes com infeção VIH. A explicação mais plausível para esta relação é a capacidade do EBV causar proliferação contínua das células B nos doentes com imunossupressão marcada.^{2,13} Na maioria dos casos publicados, existe deteção de infeção latente por EBV nos doentes com LPP relacionados com VIH.^{2,6} No presente caso não foi feita a pesquisa deste vírus.

Em algumas séries a infeção crónica pelo vírus da hepatite C é também descrita como um co-fator associado ao aumento do

risco para o desenvolvimento de LNH. A presença de RNA do VHC aumenta duas vezes o risco de desenvolver LNH de células B e três vezes o risco de linfoma difuso de grandes células de fenótipo B.²

O tratamento passa pela cirurgia e regimes de quimioterapia combinada, usados nos LNH alto grau.¹²

A morbidade e a mortalidade dos doentes infetados por VIH e com linfoma melhorou consideravelmente nos últimos anos devido a TARc que permitiu uma melhor tolerabilidade da quimioterapia com resultados clínicos comparáveis à população em geral.⁷ Estudos demonstraram uma resposta semelhante à quimioterapia no LNH-B de alto grau nos doentes com infeção VIH em comparação com os doentes sem infeção VIH. 7;14;15

Em relação ao prognóstico dos doentes com LNH relacionado com a infeção VIH, em metade dos casos a sobrevida é favorável a longo prazo com quimioterapia em doses convencionais, sendo que os restantes doentes acabam por falecer devido à progressão do linfoma ou à ocorrência de infeções oportunistas.^{7;14;15}

A literatura atual sugere que os doentes com infeção VIH e LNH-B

de alto grau podem ser tratados com sucesso com regimes de quimioterapia padrão, sem grande toxicidade acrescida, desde que estejam com a infeção controlada imunológica e virologicamente sob TARc.^{16;18;19}

/ Conclusão

O LPP é uma neoplasia rara, de difícil diagnóstico, com manifestações clínicas e imagiológicas inespecíficas, podendo ser interpretado como um infiltrado infeccioso ou inflamatório crónico o que pode levar a um atraso no diagnóstico.

Nos doentes com infeção VIH, o LPP é raro e ocorre mais frequentemente nos doentes com contagem de células TCD4 < 50/mm³, o que não aconteceu neste caso, embora se tratasse de um doente já com condições definidoras de SIDA.

A apresentação mais comum nestes doentes é o linfoma B de células grandes de alto grau, que está associado a elevada taxa de mortalidade.

/ Bibliografia

- Bazot M, Cadranel J, Benayoun S, Tassart M, Bigot JM, Carette MF. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. *Chest*. 1999;116(5):1282-6.
- Corti M, Villafañe MF, Trione N, Schtirbu R, Narbaitz M. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2005;47:231-4.
- Corti M, Villafañe M. Linfomas No Hodgkin asociados al SIDA. *Hematología*. 2013;17(2):153-8.
- Santos JM, Zakout R, Ferreira C, Palhano MJ, Victorino RM. Linfoma MALT do pulmão: Uma forma rara de linfoma. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2007;13:137-42.
- Iftikhar A, Magh AA, Cheema AMA, Thappa AS, Sahni AS, Karbowitz AS. Primary pulmonary MALT lymphoma presenting as non-resolving pneumonia. *Advances in Respiratory Medicine*. 2017;85(4):202-5.
- Majid N, Kamal EB, Oncology B, Rachid A, Hassan IHE. Primary pulmonary lymphoma: About five cases and literature review. *Lung India*. 2014;31(1):53-5.
- Shahani L, McKenna M. Primary pulmonary lymphoma in a patient with advanced AIDS. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203265.
- Ray P, Antoine M, Mary-Krause M, Lebrette M-G, Wislez M, Duvivier C, et al. AIDS-related primary pulmonary lymphoma. *AM J RESPIR CRIT CARE MED*. 1998;158:1221-9.
- Martínez Rivera C, Bonnin Vilaplana M, Simón Adiego C, Palacín Forgué A, Puig Zuza J, Sampablo Lauro I. Primary pulmonary lymphoma presenting as a pulmonary mass with cavitation. *Archivos de Bronconeumología*. 2004;40(2):94-6.
- Caterino U, Tambaro O, Palmiero G, Borrelli F, Cotugno M, Bonadies G. Endobronchial primary large B-cell Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patient in the Highly Active Antiretroviral Therapy era: Description of a case report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2017;21:151-3.
- Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *European Respiratory Journal*. 2002;20(3):750-62.
- Cadranel J, Cordier J-F. Primary pulmonary lymphoma. *Orphanet encyclopedia*. 2004 [updated June 2004; cited 2017]. Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PPL.pdf>
- Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *The American Journal of Pathology*. 1991;139(6):1259-65.
- Collaboration of Observational HIVERESG, Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther*. 2009;14(8):1065-74.
- 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.
- Gérard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Sophie M, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(5):478-84.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101(12):4653-9.
- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group, Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, et al. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(15):2029-37.
- Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *British Journal of Haematology*. 2007;136(5):685-98.