

Doenças Linfoproliferativas em Indivíduos Infectados por VIH

L. Duque, M. Pina, A. C. Miranda, F. Borges, K. Mansinho

Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital de Egas Moniz S.A.

Agradecimento à Dra Isabel Ribeiro (Serviço Hematologia do Hospital de Egas Moniz S.A.) pela revisão e sugestões efectuadas

RESUMO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas, particularmente de Linfoma não-Hodgkin e Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central, sendo frequente o elevado grau de agressividade histológica e clínica.

Com o advento da Terapêutica Anti-retroviral de Elevada Eficácia assistiu-se a uma redução acentuada da incidência das habituais infecções oportunistas, ocupando agora as neoplasias e em particular as doenças linfoproliferativas a liderança das causas de mortalidade nos indivíduos infectados.

Os autores apresentam neste texto uma revisão sobre a etiopatogenia, epidemiologia, clínica, histopatologia, diagnóstico e terapêutica, focando alguns aspectos importantes para a prática clínica à luz da literatura publicada.

SUMMARY

Infection with Human Immunodefficiency Vírus (HIV) is associated with an increased risk of aggressive lymphoproliferative disease, in particular Non-Hogkin's Lymphoma and Primary Central Nervous System Lymphoma.

With the increasing use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), the incidence of opportunistic infections decreased and tumours, in particular lymphoproliferative disease, became the leading cause of death in HIV infected individuals.

The authors present a revision article on pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment of HIV-associated lymphoproliferative disease, focusing on some practical clinical issues.

INTRODUÇÃO

Desde 1973 que se assistiu a um aumento da incidência do Linfoma não Hodgkin (LNH), atribuindo-se este aumento, em parte, à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).(1) As descrições dos primeiros casos da Síndroma da Imuno-deficiência Adquirida (SIDA) datam de 1981, em homens homossexuais em São Francisco e Nova Iorque, aparentemente saudáveis e sem evidência prévia de imunodepressão subjacente, apresentando pneumonia a Pneumocystis carinii, candidose das mucosas e lesões de Sarcoma de Kaposi.(2,3) Pouco tempo depois foi identificado um retrovírus, inicialmente denominado HTLV-III (Human T cell Lymphotropic Vírus III) como responsável pela profunda imunodepressão apresentada por estes indivíduos. Em 1982 foram descritos 4 casos de LNH agressivo em homens jovens de São Francisco, tendo-se verificado um aumento da incidência de linfomas agressivos nesta população.

Estima-se que a frequência de LNH nos indivíduos infectados pelo VIH esteja aumentada entre 60 a 250 vezes em relação à da população geral.(4) A incidência do LNH associada à infecção VIH é tão significativa que constituiu uma indicação para realização de serologia para o VIH. O LNH foi incluído pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) como condição definidora de SIDA em 1985, estimando-se que ocorra em cerca de 3% dos infectados como manifestação inicial e em até 25% dos indivíduos durante o curso da infecção. São também condições neoplásicas definidores de SIDA o Sarcoma de Kaposi e o carcinoma invasivo do colo do útero. O Linfoma de Hodgkin (LH) não é considerado critério de SIDA apesar da sua frequência ser cerca de 8 vezes superior em indivíduos infectados pelo VIH.(5)

Desde o início do uso generalizado de combinações terapêuticas de elevada eficácia (TARV) no tratamento da infecção pelo VIH, a incidência de infecções oportunistas (IO) diminuiu significativamente aparecendo agora as neoplasias e particularmente as doenças linfoproliferativas como as mais frequentes causas de mortalidade nesta população. (6). A relação entre o grau de imunodepressão, avaliado através da contagem de células CD4, e o desenvolvimento de linfoma nem sempre é linear, podendo ocorrer em qualquer estádio da infecção por VIH. No entanto, o Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) e o LNH de grandes células B são mais frequentes em indivíduos com imunodepressão marcada. Parece também existir uma correlação entre o prognóstico e o grau de imunodepressão apresentado na altura do diagnóstico da doença linfoproliferativa. Se bem que parece não merecer discussão o aumento da sobrevida das doen-

ças linfoproliferativas associadas à infecção pelo VIH após a introdução da terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia (7), não há ainda consenso em relação à diminuição ou não da sua incidência nos indivíduos seropositivos para VIH após o aparecimento das novas terapêuticas. Segundo o French Hospital Database Study (FHDS) ter-se-á verificado diminuição marcada da incidência tanto do LNH sistémico como do LPSNC (8), obtendo-se, no entanto, taxas de incidência semelhantes quando analisadas em função do status imunológico (estratificada de acordo com a contagem de células CD4); já a avaliação do Multicenter AIDS Cohort Study não evidenciou alteração significativa da incidência do LNH sistémico, mas os resultados foram concordantes com os dados do FHDS quanto à diminuição da incidência do LPSNC.

ETIOPATOGENIA

A infecção pelo VIH predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de vários processos linfoproliferativos, nomeadamente linfadenopatias benignas e linfomas, num amplo espectro clínico-patológico.(9) Os linfomas nos indivíduos com infecção pelo VIH resultam de uma interacção complexa de vários factores (10,11) entre os quais a activação crónica dos linfócitos B no contexto de estimulação antigénica prolongada, associada à desregulação da produção de citoquinas (cursando com aumento da produção de algumas citoquinas como a IL-6 e IL-10 e produção deficiente de outras como a IL-2 e IL-12). Após uma fase inicial de proliferação humoral policlonal poder-se-á seguir uma nova fase de expansão oligoclonal de células B.

Concomitantemente, o aparecimento de alterações genéticas (mutações ou desregulação a nível dos genes c-myc, p53, ras e bcl-6) e a co-infecção por vírus oncogénicos, como o vírus de Epstein Barr (VEB), o Herpesvírus Humano do tipo 8 e provavelmente o Vírus da Hepatite C, contribuem para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa.(11) Cerca de 40-60% dos LNH sistémicos e 100% dos LPSNC apresentam DNA do VEB no núcleo das células neoplásicas, sendo esta associação mais frequente nos Linfomas Imunoblásticos e de Grandes Células. (9,11, 13)

A raça caucasiana parece ter uma incidência aumentada de LNH em relação à raça negra (37% versus 11%) o que se pensa estar relacionado com a maior frequência da variante 3'A do factor 1 derivado das células do estroma (SDF1-3'A), que condiciona alterações de algumas citoquinas (família CXC). (10)

LINFOMA NÃO HODGKIN

Os LNH mais frequentes nos indivíduos infectados pelo VIH dividem-se em três grandes grupos: Linfoma Sistémico, Linfoma Primário do SNC e Linfoma Primário Exsudativo (das cavidades serosas) (LPE), representando cerca de 80%, 12% e 2% dos casos, respectivamente. O LPSNC e o LPE afectam essencialmente os indivíduos com imunodepressão acentuada. São tumores de alto ou intermédio grau de malignidade, o que justifica a sua agressividade clínica, com rápida evolução e disrupção precoce das barreiras anatómicas. A grande maioria dos Linfomas não-Hodgkin são de células B. Muito raramente apresentam origem em células T ou apresentam baixo grau de malignidade (13), não sendo nestes casos condições definidoras de SIDA.

O quadro clínico caracterizado por febre, sudorese profusa, astenia, anorexia e perda ponderal é inespecífico, podendo no entanto, surgir como manifestação inicial de doença linfoproliferativa. A presença de adenomegálias aumenta o grau de suspeita clínica podendo também aparecer no contexto de Linfadenopatia Generalizada Persistente (LGP) ou de infecções oportunistas, nomeadamente tuberculose ganglionar. Estes indivíduos deverão ser submetidos a vigilância clínica apertada, com um exame clínico minucioso com especial atenção à presença de outras adenopatias palpáveis, hepatoesplenomegália e outras massas anormais, quase sempre culminando em biópsia ou excisão ganglionar. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) deve ser evitada, dado que a sua negatividade não permite excluir o diagnóstico e a escassez do material obtido não permite o correcto diagnóstico anatomo-patológico, imunológico e de genética molecular (ex. detecção do genoma do VEB por PCR). A sua utilidade deve restringir-se à confirmação de recidivas em pacientes com diagnóstico previamente sustentado e para avaliação do envolvimento de outros locais.(18,19) Também de extrema importância na investigação destes doentes são o hemograma de sangue periférico, doseamento de lactato desidrogenase sérica (LDH), Beta-2-micro-globulina, proteína C reactiva, transaminases, bilirrubina, cálcio, ácido úrico, proteínas séricas e imunoglobulinas, assim como as serologias para vírus da hepatite B e C, CMV e EBV. A biópsia óssea e exame do aspirado de sangue medular permitem diagnosticar invasão medular que ocorrerá em mais de 20% dos indivíduos (13). O exame anatomo-patológico do LCR em busca de linfócitos atípicos permite o diagnóstico do envolvimento leptomeníngeo, podendo os parâmetros bioquímicos do LCR ser completamente normais e não existir pleocitose. A imunocitometria do LCR pode auxiliar na distinção entre linfocitose de causa linfomatosa versus reactiva, mas a sensibilidade desta técnica é prejudicada pela escassez de células. O estudo imagiológico deverá consistir de radiograma torácico e de estudo por TAC das regiões cervical, torácica, abdominal e pélvica para documentação de adenopatias e de massas extra-ganglionares, assim como de estudo por TAC ou RMN do SNC para avaliação de envolvimento leptomeníngeo e parenquimatoso. A gamagrafia com gallium-67 é de especial utilidade porque possibilita a distinção entre adenopatias linfomatosas e reactivas assim como entre lesões de linfoma activo e massas residuais.

O estadiamento da doença é efectuado utilizando a classificação de Ann-Arbor, avaliando a presença de sintomas sistémicos B (febre, sudorese nocturna, perda ponderal), assim como o número de cadeias ganglionares envolvidas, sua localização e a existência de doença extra-ganglionar.

Nos doentes infectados pelo VIH são ha-

bituais a presença de sintomas B e a apresentação em estádios avançados da doença com envolvimento de várias cadeias ganglionares, extra-nodal, da medula óssea (20%), do tubo digestivo (4-28%) ou do SNC (20%).(13)
Em termos histopatológicos podem dividir-se em Burkitt e Burkitt-like, linfoma de grandes células e linfoma imunoblástico de grandes células (plasmocitóide). Entre 32 a 57% dos novos casos de LNH apresentam critérios prévios de SIDA, estimando-se que entre 50 e 80% dos mesmos refiram sintomas B.
São factores de mau prognóstico um Índice de Karnofsky inferior a 70%, diagnóstico de SIDA prévio, contagem de células CD4 inferior a 100/µl, doença em estádio III-IV (envolvimento de cadeias ganglionares de ambos os lados do diafragma ou extra-nodal), LDH elevada, utilização de drogas por via endovenosa, idade superior a 35 anos e a apresentação de LPSNC. O envolvimento leptomeníngeo em doentes com linfoma sistémico não parece estar associado a um pior prognóstico. (20)
Em relação à terapêutica do Linfoma não Hodgkin nenhum esquema se mostrou consistentemente superior aos restantes nos vários estudos realizados até à data. Segundo Antinori et al, a resposta à quimioterapia e sobrevida nos doentes com evidência de reconstituição imunológica induzida pela terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia é claramente superior em relação aos tratados só com quimioterapia, não se verificando aumento da toxicidade significativo no primeiro grupo. (7,21)
Os doentes com contagem de células T CD4+ superior a 200 cels/µ têm indicação para realização de esquema CHOP dose standard (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). Em doentes com contagem de células T CD4+ inferior a 200 cels/µl devem ser tratados com esquema mBACOD com redução de dose (ciclofosfamida, bleomicina, doxorubicina, vincristina, metotrexato/leucovirina). (12)
Recomenda-se a realização de profilaxia de rotina para o SNC com metotrexato intratecal ou citosina-arabinosídeo. (13,14)
Está sob investigação o papel do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) na terapêutica do linfoma não Hodgkin nos infectados pelo VIH em associação a esquema de quimioterapia, estando a decorrer estudo comparativo entre CHOP e CHOP associado a rituximab.
Outras terapêuticas, nomeadamente a imunomodulação com interleucina-2 poderão ter algum benefício no tratamento desta condição. A IL-2 quando administrada em baixas doses durante longos períodos promove a produção de importantes citoquinas necessárias para uma imunidade celular eficaz. Não se sabe ainda até que ponto é reforçada a vigilância das células B malignas por parte das células T nos indivíduos infectados pelo VIH, sendo necessários mais estudos para avaliação da sua eficácia no tratamento do LNH-VIH.(10)

LINFOMA PRIMÁRIO DO SNC

Considerado desde 1982 critério definidor de SIDA, representa entre 18 e 42% de todos os LNH diagnosticados afectando cerca de 3% dos doentes com SIDA e calculando-se a sua incidência nos doentes com infecção VIH aumentada em cerca de 1000 vezes comparativamente à população geral. Afecta de igual modo todos os grupos de infectados por VIH, independentemente da forma de aquisição da infecção e atinge essencialmente os indivíduos com compromisso grave da sua imunidade avaliado como contagem de células CD4 inferior a 50 células/mm3. A sua incidência diminuiu após a generalização da terapêutica anti-retroviral de elevada eficácia. (8) Em termos anatomopatológicos a maioria são de células B e de alto grau de malignidade, sendo o subtipo imunoblástico o mais frequente. Pode manifestar-se com um quadro confusional ou com défices neurológicos focais como hemiparésia, disfasia ou alterações dos pares cranianos (em cerca de 30-50% dos doentes) ou mesmo com evidência clínica e oftalmoscópica de hipertensão intra-craniana.
As lesões (múltiplas em cerca de 50% dos casos) podem envolver os hemisférios cerebrais, sendo característica a invasão peri-ventricular, ou envolverem o tálamo, os gânglios da base, o corpo caloso, cerebelo e tronco cerebral. No estudo por TAC podem captar contraste de forma difusa ou em anel e por vezes, o diagnóstico diferencial com as lesões de toxoplasmose cerebral só é possível através da avaliação da resposta clínica e imagiológica à terapêutica anti-toxoplasma. A RMN não parece ser mais específica em relação à TAC no diagnóstico diferencial das lesões, mas demonstrou, no entanto, maior sensibilidade na detecção de lesões de menores dimensões. O estudo SPECT com Tl-201 pode ser útil no diagnóstico diferencial com toxoplasmose, sendo que a ausência de captação de tálio nas imagens iniciais torna o diagnóstico de LPSNC menos provável e sendo que se tanto o estudo com tálio e a PCR para EBV no LCR são positivos o diagnóstico de linfoma será provável. A detecção do DNA do vírus de Epstein-Baar isoladamente possui uma sensibilidade estimada de 80-90% e uma especificidade de quase 100% no diagnóstico. No entanto, Licho et al defendem que só a biópsia cerebral permite o diagnóstico de certeza do LPSNC, questionando a utilidade do estudo SPECT com Tl-201 no diagnóstico diferencial entre o LPSNC e outras lesões ocupando espaço.(15) A detecção de CD23 soluvel a nível do LCR pode também auxiliar o diagnóstico de LNHSNC (e não só LPSNC), estimando-se a sua sensibilidade e especificidade em 77% e 94% respectivamente.(16)
O tratamento consiste essencialmente em radioterapia, podendo a associação de quimioterapia aumentar a sobrevida destes indivíduos. A administração de metotrexato por via endovenosa parece ser uma alternativa à radioterapia, estando associado a uma melhor qualidade de vida, segundo o estudo apresentado por Jacomet et al (17)
Segundo os dados apresentados por Hoffmann et al, a reconstituição imunológica induzida pelo uso de terapêutica antiretroviral de elevada eficácia aumenta significativamente a sobrevida dos doentes com LPSNC associado à infecção por VIH.(13, 22)

LINFOMA PRIMÁRIO EXSUDATIVO

O Linfoma Primário Exsudativo é um subtipo de LNH (representando entre 2 a 5%

dos casos de LNH) caracterizado pelo envolvimento primário das cavidades serosas, como a pleura, pericárdio ou peritoneu, poupando os gânglios linfáticos. Afecta predominantemente homens homossexuais infectados por VIH e está relacionado com co-infecção pelos vírus herpes 8 (Vírus Herpes Humano do tipo 8 ou Vírus Herpes Humano Associado ao Sarcoma de Kaposi) e VEB, em 100% e em 75% dos casos respectivamente. (23, 24)

LINFOMA DE HODGKIN

Os vários estudos efectuados evidenciaram uma incidência de LH aumentada de 2 a 8 vezes nos indivíduos infectados por VIH (5), não sendo critério definidor de SIDA, ao contrário do LNH. Entre os indivíduos com infecção por VIH, os utilizadores de drogas por via endovenosa representam a maioria (84-88%) de todos os casos de LH, de acordo com estudos realizados em Espanha e Itália. (25,26)

A distribuição dos vários subtipos histológicos do LH parece ser diferente nos infectados por VIH, segundo estudos europeus e americanos, com predomínio dos subtipos com pior prognóstico, em especial o de celularidade mista (entre 41 a 100%) (25,27,28,29). Segundo o estudo italiano (25) os casos de celularidade mista e deplecção linfocitária representavam 66% de todos os doentes com infecção VIH, comparativamente com apenas 29% dos não infectados, sendo neste último grupo os subtipos de predomínio linfocitário e esclerose nodular os mais frequentes (71% versus 34% nos infectados por VIH). Parece também mais importante nos indivíduos infectados por VIH o papel do VEB na patogenia do LH, tendo-se documentado a sua presença em 78-100% dos casos (versus 25% dos casos nos não infectados pelo VIH). (5, 25,28,30)

Segundo as revisões efectuadas por Spina (5) e Errante (29) cerca de 75-90 % dos pacientes apresentam-se em estádio III e IV da classificação de Ann-Arbor com envolvimento extra-ganglionar frequente, sendo que percentagem semelhante de doentes apresentava sintomas B. A percentagem de doentes com diagnóstico prévio de SIDA variou entre o e 46%, segundo as várias séries e a contagem de células CD4 na altura do diagnóstico de LH variou entre 150 e 306 células/ul (medianas). O envolvimento do mediastino parece ser também menos frequente no LH associado à infecção por VIH, sendo o envolvimento extra-ganglionar mais frequente nos indivíduos infectados.(5)

A quimioterapia tem papel fulcral no tratamento destes doentes, dada a habitual extensão da doença no momento do diagnóstico. O esquema terapêutico clássico é ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina).

As respostas com remissão completa são apenas de 40 a 80%, segundo várias séries, com medianas de sobrevivência entre os 8 e os 20 meses, muito inferiores aos verificados nos doentes não infectados por VIH. Vários factores podem contribuir para o pior prognóstico do LH nos indivíduos infectados, nomeadamente a potenciação da mielotoxicidade dos agentes quimioterápicos pelas alterações da hematopoiesese associada à infecção VIH e o agravamento da imunodeficiência subjacente, facilitando assim o desenvolvimento de infecções oportunistas.

BIBLIOGRAFIA

1. Ziegler JL et al: "Non-Hodgkin's Lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the Acquired Immunodeficiency Syndrome.";NEJM 1984; 311: 565-570
2 Gottlieb MS et al: "Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency"; NEJM 1981:305: 1425-1430
3 Massur H et al: "An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumoniae: initial manifestation of cellular immune dysfunction."; NEJM 1981; 305: 1431-1438
4 Goedert JJ: "The Epidemiology of Acquired Immunodeficiency Syndrome Malignacies"; Semin Oncology 2000: 27, 390-401
5 Spina et al: "Hodgkin's disease in HIV infected individuals" Curr Opin Oncol 1999"; 11: 522-526
6 Petruckevitch A et al: " Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2084 HIV infected persons in London "; AIDS. 1998; 12: 1007-1013
7 Antinori et al: 'Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy"; AIDS 2001; 15:1483-1491
8 Besson et al: 'Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy": Blood 2001, vol 98, 8: 2339-2344
9 Knowles DM: "Immunodeficiency associated disorders."; Mod Pathol 1999, 12: 200-217
10 Baiocchi RA et al: "Cytokines in the evolution and treatment of AIDS-lymphoma "; Current Opin Oncol 1999, 11: 516-521
11 Joseph S Pagano: "Viruses and Lymphomas"; NEJM 2002: vol 347,2: 78-79
12 Sande et al "The Stanford Guide to HIV and AIDS Therapy 2002", 11th edition
13 Mediavilla et al: " Linfomas en pacientes infectados por el virus de la immunodeficiencia humana' Arán editores, p 40-42, 62, 64, 65, 76, 83-90
14 Little et al: "Systemic Chemotherapy for HIV-associated Lymphoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy"; Current Opinion in Oncology 2000, 12: 438-444).
15 Licho et al: "Inaccuracy of Tl-201 brain SPECT in distinguishing cerebral infections from lymphoma in patients with AIDS"; Clin Nucl Med 2002, 27(2): 82-86..
16 Bossolasco et al :"Soluble CD23 in cerebrospinal fluid: a marker of AIDS-related non-Hodgkin's Lymphoma in the brain": AIDS 2001, 15:1109-1113)
17 Jacomet et al: "Intiavenous methotrexate for primary central nervous system lymphoma": AIDS1997, 11: 1725 1730)
18 Levine AM et al: "Results of initial diagnostic lymph node biopsy in homosexual men with generalized lymphadenopathy"; J Clin Oncol 1985; 4 : 165-169
19 Ribeiro A., Doroana M.: "Linfomas em doentes com infecção VIH", Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 2001, números 1-4: 21-26
20 Liebman et al: "Williams' Hematology: The Acquired Immunodeficiency Syndrome" 6th edition, McGrawHill: 985-997
21 Powles et al: "Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma"; AIDS 2002, 16: 531-536
22 Hoffmann et al: "Survival of AIDS patients with Primary Central Nervous System Lymphoma is dramatically improved by HAART-induced imune recovery": AIDS 2001, 15:2119-2127)
23 Nador RG et al: "Primary Effusion Lymphoma: A Distinct Clinicopathological Entity Associated with The Kaposi s Sarcoma-associated Herpes Virus"; Blood 1996, Vol 88, 2, pp 645-656
24 Carbone A et al. "HHV-8 positive body-cavity-oased lymphoma : a novel lymphoma entity." Br J Haematol 1997; 515-522
25 Tirelli U et al: "Hodgkin's Disease and Human Immunodeficiency Virus : clinicopathological and virological features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours"; J Clin Oncol 1995; 13: 1758-67
26 Rubio R.: 'Hodgkin's disease associated with immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases". Cancer 1994; 73: 2400-2407
27 Ree HJ et al: " Human Immunedeficiency Virus-associated Hodkin's Disease"; Cancer 1991; 67 : 1614-21
28 Beilas C et al: "Pathological, immunological and molecular features of Hodgkin's Disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary Hodgkin's Disease"; Am J Surg Pathol 1996; 20: 1520-1524
29 Errante et al: " Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: An experience with epirubicin, bleomycin, vinblastin and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF"; Ann Oncol 1999; 10: 189-195
30 Goedert JJ et al : « Spectrum of AIDS associated malignancy disorders » ; Lancet 1998 ; 351 : 1833-39.