CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Linfoma cardíaco em doente com infecção VIH-1

/ **E. Comenda**[1]
/ **O. Cardoso**[2]
/ **P. Gonçalves**[2]
/ **J. Machado**[3]
/ **F. Maltez**[4]
/ **L. Mourão**[5]

Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Curry Cabral – Lisboa

[1] Interna do Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna
[3] Chefe de Serviço de Medicina Interna e Assistente Graduado de Doenças Infecciosas
[4] Director do Serviço de Doenças Infecciosas
[5] Director da Unidade de Intervenção Vascular

Correspondência:
J. Machado
Serviço de Doenças Infecciosas
do Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, n.º 8
1069-166 Lisboa
Tm: 918310583
Fax: 217924282
E-mail: jmachado@hccabral.min-saude.pt

/ Resumo

O diagnóstico diferencial de uma massa cardíaca intracavitária inclui patologia infecciosa e neoplásica, mas também trombos e anomalias estruturais, estes últimos mais facilmente identificados no ecocardiograma. Entre as causas infecciosas mais comuns estão a endocardite e os abcessos do miocárdio, e entre as causas neoplásicas os linfomas, o mixoma e as metástases secundárias.
Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 24 anos de idade, toxicodependente por via endovenosa, internado por síncope precedida de queixas insidiosas de dor retro-esternal, dispneia e perda ponderal de 10 kg, apresentando no exame objectivo sopro cardíaco e hepatomegália ligeira. Foi diagnosticada a infecção VIH-1 com uma carga viral > 500.000 cópias/mm^3 (b-DNA) e CD4-139 cél/mm^3; o ecocardiograma mostraria massa volumosa, fixa à aurícula direita, em localização eminentemente crítica, impondo a imediata remoção cirúrgica e cujo exame histológico revelaria linfoma difuso de grandes células tipo B. O doente iniciou quimioterapia em combinação com rituximab, um anti-corpo monoclonal anti – CD20, e terapêutica anti-retrovírica tripla, com boa evolução.
O linfoma primário cardíaco (LPC) é uma entidade rara, que surge em cerca de 3% dos doentes com infecção pelo VIH, predominando em mais de 95% o fenotipo B, que tem elevado grau de malignidade; historicamente o prognóstico tem sido reservado e condicionado pelas dificuldades e atrasos diagnósticos (muitas vezes só efectuado em estudos *pos-mortem*), mas com o advento da terapêutica HAART parece ser mais favorável.

/ Palavras-chave: VIH, linfoma cardíaco, toxicodependência.

/ Abstract

The differential diagnosis of an intra-cardiac mass includes infections and neoplasms as well as thrombi and structural abnormalities, these last ones easily identified on cardiac ultrasonography. The most frequent infections are endocarditis and miocardic abscesses; between the neoplasic causes are the lymphomas, myxomas and secondary metastasis.
The authors present the case of a 24-year-old man, with intravenous drug abuse in the past, admitted with syncope, preceded by substernal pain, dyspnoea and a loss of 10 Kg in weight. He had a cardiac murmur and hepatomegaly. HIV-1 serology was positive, with very high viral load (> 500.000 RNA copies/mm^3) and CD4 count was 139 cell / mm^3.

A cardiac ultrasonography showed a large mass in the right atrium, with invasion of the tricuspid annulus, in an obstructive position, which lead to immediate cardiac surgery with removal of the cardiac mass.
The histological examination showed diffuse large-B-cell lymphoma.
The patient started highly active antiretroviral therapy (HAART) and chemotherapy, plus rituximab, a monoclonal antibody anti CD20, with a favourable evolution.
Primary Cardiac Lymphoma (PCL) is a very infrequent entity; it has been found in 3% of patients with AIDS. PCL is typically an aggressive B cell lymphoma but with the advent of HAART, the outcome for such patients may be more optimistic.

/ Keywords: *HIV, cardiac lymphoma, drug addition.*

/ Introdução

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são a segunda neoplasia mais frequente nos doentes infectados pelo VIH, logo depois ao sarcoma de Kaposi. (SK), sendo a sua incidência cerca de 60-200 vezes superior ao da população em geral; tipicamente são linfomas agressivos de células B, de alto grau de malignidade, em 40% dos casos relacionadas com infecção pelo Vírus Epstein-Barr (EBV), cujos tipos histológicos mais comuns são o linfoma difuso de grandes células e o linfoma de Burkitt.[1,2]

A apresentação do LNH na infecção VIH é frequentemente extranodal (em 80% dos casos), ocorrendo geralmente em fase de imunodeficiência avançada, com CD4 baixos; o sistema nervoso central, a medula óssea e o aparelho gastrointestinal são as localizações mais frequentemente envolvidas.

Embora a incidência de certas infecções e tumores oportunistas tenham diminuído consideravelmente com a introdução da HAART, como é o caso do sarcoma de Kaposi, o seu efeito na incidência do LNH é menos claro.

O linfoma primário cardíaco (LPC) define-se classicamente como um linfoma não-Hodgkin exclusivamente localizado no coração e/ou pericárdio. No entanto, ao longo dos últimos anos alterou-se esta definição de forma a incluir outras localizações, desde que a cardíaca se mantenha a mais relevante ao longo do curso da doença.[3]

O LPC corresponde nos doentes imunocompetentes a 1,3% de todos os tumores cardíacos e a 0,5% de todos os linfomas extraganglionares, havendo referência crescente a casos de linfoma cardíaco no contexto de VIH (incidência em cerca de 3% dos infectados).

O LPC envolve tipicamente a aurícula direita; na maioria há envolvimento pericárdico, mas a extensão às válvulas cardíacas é rara. Tal como a maioria dos linfomas relacionados com a infecção VIH é habitualmente um linfoma de células B de elevado grau de malignidade.[1]

/ Caso Clínico

Homem de 24 anos de idade, etnia cigana, casado, desempregado, admitido através do Serviço de Urgência por síncope, seguida de traumatismo crânio-encefálico.

O doente referia história com 3 meses de evolução, de cansaço fácil, dispneia de esforço progressiva, precordialgia e episódios de palpitações associadas a diaforese, acompanhando-se também de astenia, anorexia e perda ponderal de cerca de 10 kg. Negava febre.

Nos antecedentes epidemiológicos salientavam-se hábitos de toxicodependência a opióides endovenosos desde há 7 anos (com partilha de seringas) e heterossexualidade promíscua.

Objectivamente, estava consciente e orientado, com razoável estado geral, mucosas pálidas, desidratado, eupneico. Apirético. TA (braço esquerdo) de 97/71 mmHg e FC de 98 bpm. Sem adenopatias palpáveis. Auscultação cardíaca com sopro sistólico grau II/VI em todo o precórdio. Auscultação pulmonar sem alterações. Hepatomegália moderada. Pulsos periféricos presentes, amplos e simétricos. Sem edemas periféricos. Sem alterações cutâneas.

Os exames complementares inicialmente realizados revelaram anemia (Hgb-9,8 mg/dl) normocítica, normocrómica, leucocitose (10450 cel/mm^3) com linfocitose (66,8%). Velocidade de sedimentação de 78 mm na primeira hora. Funções hepática e renal dentro dos parâmetros normais. Desidrogenase láctica -1013 U/L.

O electrocardiograma (ECG) revelou taquicárdia sinusal, ondas P pulmonares e padrão de bloqueio de ramo direito. A radiografia de tórax mostrou aumento do índice cardio-torácico.

A serologia para VIH-1 foi positiva (ELISA e W.blot), com uma carga viral >500.000 cópias/mm^3 (b-DNA) e CD4-139 cél/ mm^3. A serologia para hepatite vírica C foi positiva. As serologias para vírus Epstein-Barr e *Toxoplasma gondii* foram positivas para a IgG e negativas para a IgM.

O ecocardiograma trans-torácico revelou boa função sistólica global e segmentar, visualizando-se na aurícula direita, imagem de grandes dimensões, muito móvel e prolapsando para o ventrículo direito.

O ecocardiograma trans-esofágico (Fig. 1) confirmou a presença de massa volumosa,

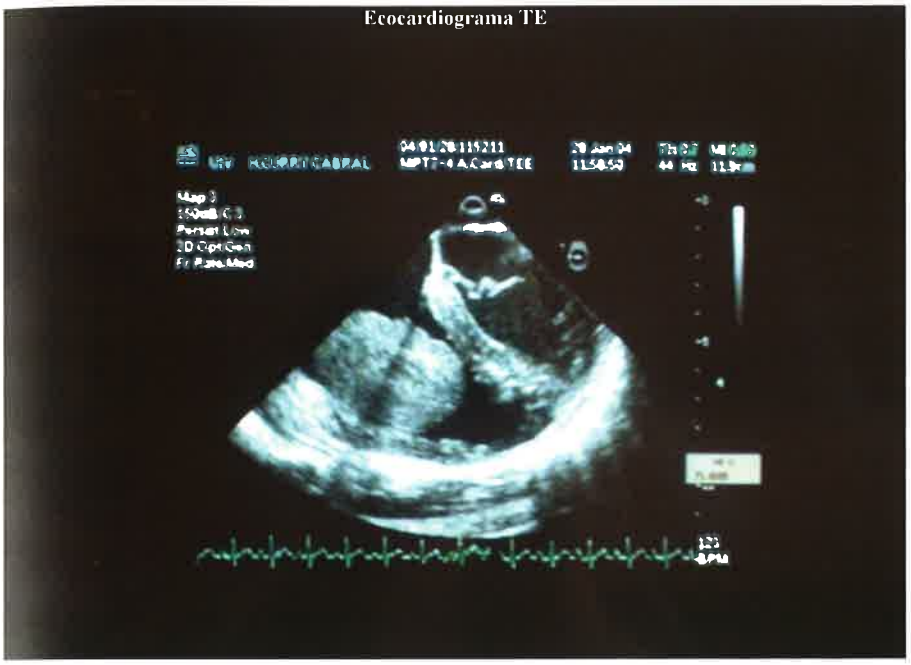


Figura 1 – Ecocardiograma trans-esofágico: Massa volumosa fixa à aurícula direita, móvel, entrando e saindo do ventrículo direito.

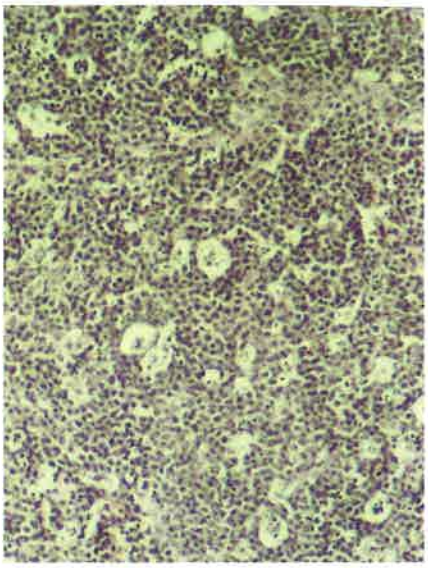


Figura 2 – Exame histológico da massa auricular: Proliferação difusa de células redondas ou ovais com núcleos irregulares e numerosas figuras de mitose, compatível com linfoma linfoblástico (HE x 100).

fixa à aurícula direita, muito móvel, entrando e saindo do ventrículo direito e derrame pericárdico posterior ligeiro.

Face ao diagnóstico de massa intra-auricular direita, com padrão obstrutivo revelado por síncope aparatosa, procedeu-se de imediato à remoção cirúrgica do tumor. O pós-operatório decorreu sem intercorrências.

O exame histopatológico da peça operatória revelou proliferação difusa de células redondas ou ovais com núcleos irregulares e numerosas figuras de mitose, compatível com linfoma linfoblástico (Fig. 2).

Procedeu-se de seguida a exames imagiológicos para estadiamento, vindo a TAC abdominal a revelar, ao nível do pólo superior do rim esquerdo, formação nodular de densidade tissular, morfologia ovalar, com cerca de 4 cm de diâmetro máximo, em contacto com o pilar do diafragma e com buraco de conjugação ao nível da transição da coluna dorso-lombar.

No sentido de esclarecer melhor esta imagem, realizou-se ressonância magnética dorsal e lombar que não revelou alterações e ressonância magnética abdominal que confirmou estrutura tecidular na localização supra-referida, com características de sinal relativamente semelhantes ao parênquima esplénico e renal, com contorno policíclico colocando-se a hipótese diagnóstica de lesão secundária versus conglomerado adenopático.

Realizou mielograma e biópsia de medula óssea que não evidenciaram infiltração por linfoma.

O ecocardiograma transtorácico pós-operatório revelou discreta hipocinésia septal (mesobasal) mas com boa função sistólica. Cavidades direitas no limite superior do normal. Aparelho valvular sem alterações morfológicas. Insuficiência tricúspide ligeira. Sem evidência de vegetações ou massas intra-cavitárias. Fina lâmina de derrame pericárdico posterior

O doente cumpriu 6 ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP), associando-se rituximab e iniciou ao mesmo tempo terapêutica anti-retrovirica tripla (AZT+3TC+efavirenz), assistindo-se a boa evolução clínica.

Realizou posteriormente ecocardiograma de controlo, que foi sobreponível e novo TAC abdominal que mostrou uma redução de cerca de 50% da massa para-renal esquerda, o que parece favorecer a hipótese de lesão secundária.

/ Discussão

Este caso clínico de síncope precedida de queixas de dispneia de esforço, precordialgia e palpitações, com sopro cardíaco no exame objectivo, impôs a realização imediata de ecocardiograma que revelou massa intra-auricular direita com padrão obstrutivo; simultaneamente a epidemiologia do doente fazia admitir fortemente a infecção VIH.

O doente não tinha história de febre nem apresentava no exame físico sinais de endocardite e o ecocardiograma excluiu vegetações valvulares, abcessos ou trombos. Perante a fortíssima possibilidade de infecção VIH, na ausência de febre e de endocardite, com um elevado valor da desidrogenase láctica, a massa intra-auricular fazia evocar o diagnóstico de linfoma.

O Sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais comum na infecção VIH, estando

documentado o envolvimento cardíaco mas o SK ocorre geralmente no contexto de doença muco-cutânea disseminada e raramente o coração é o único local atingido onde, à semelhança do envolvimento cutâneo, forma pequenas placas e nódulos violáceos. Na ausência de lesões muco-cutâneas, a massa volumosa e solitária da aurícula direita tornava o SK muito improvável.

Uma vez que a incidência de linfoma não-Hodgkin em doentes seropositivos para o VIH pode ser 200 vezes superior à da população em geral, uma massa intra-auricular direita, volumosa, com derrame pericárdico e sem lesão valvular, em doente com infecção VIH, impõe a hipótese diagnóstica de linfoma.

Está igualmente descrita a associação entre infecção por vírus Herpes e LNH. Nos indivíduos infectados pelo EBV, o vírus mantém-se latente no interior das células B. Esses genes virais codificam proteínas do núcleo e membrana viral e induzem proliferação das células B. Em doentes imunocompetentes, as proteínas virais são reconhecidas pelos linfócitos T que impedem a proliferação dos linfócitos B infectados. Sem apropriada vigilância por parte dos linfócitos T, com o declínio dos CD4, as células B infectadas com EBV proliferam, adquirem mutações oncogénicas e tornam-se neoplásicas.[4] (Neste doente, que era IgG positivo para o EBV, não foi possível realizar técnicas para detecção de RNA viral do EBV, devido a má conservação da peça operatória.)

O linfoma cardíaco primário é difícil de diagnosticar, nomeadamente na fase inicial da doença.[5,6] Este facto deve-se à inespecificidade das manifestações clínicas e à limitação na utilização de técnicas não invasivas. A malignidade associada à localização, diagnóstico tardio e inerente ao tipo histológico, contribui para um desfecho desfavorável.

Não há evidência de redução na incidência de LPC com o advento de terapêutica HAART. No entanto, com HAART, estudos confirmam uma melhor tolerância terapêutica à quimioterapia convencional, legitimando outros campos terapêuticos.[7]

O rituximab é um anticorpo monoclonal dirigido aos antigénios CD20 localizados na superfície dos linfócitos B em cerca de 90% dos LNH e promove a lise tumoral.

Este doente foi submetido a CHOP e rituximab, uma associação que se provou melhorar o prognóstico sem aumento significativo de efeitos secundários.[8]

Se apenas há uns anos o diagnóstico desta patologia era realizado *pos-mortem*, a possibilidade de diagnóstico precoce através de meios complementares de diagnóstico mais adequados e sensíveis, aliada à terapêutica cirúrgica, quimioterapia moderna e HAART, permitem-nos afirmar que o prognóstico destes doentes se pode aproximar rapidamente do dos doentes imunocompetentes.

/ Bibliografia

1. Kaplan L, Afridi N, Holmvang G, Zukerberg L. A 44-Year-Old Man with HIV Infection and a Right Atrial Mass. N Engl J Med 2003; 349:1369-1377.

2. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000:96:4084-4090.

3. Montalbetti L, Della Volpe A, Airaghi ML et al. Primary cardiac lymphoma. A case report and review. Minerva Cardioangiol 1999; 47:175-182.

4. Cohen J L. Medical Progress - Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000; 343:481-492.

5. Denis J, Hery B, Crepin V et al. Malignant tumoral lymphoma of the heart in human immunodeficiency virus infection: diagnosis by echocardiography. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 507-510.

6. Sturm A et al. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma: initial cardiac manifestations of highly malignant B-cell lymphoma 18 years after HIV infection. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 364-366.

7. Antinori A, Cingolani A 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. Coiffer B, Lepage E et al. CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell Lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-242.