

Linfomas em Pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Lymphomas in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Rita de Cássia Costamilan*

Resumo

A incidência de linfomas não Hodgkinianos (LNH) têm aumentado em curso paralelo à epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e representa cerca de 2 a 3% dos novos casos diagnosticados. Em 30% o diagnóstico de SIDA é estabelecido com o diagnóstico de LNH. Aproximadamente de 25 a 40% dos pacientes HIV soropositivos irão desenvolver algum tipo de neoplasia e cerca de 10% dos casos são de LNH. A Doença de Hodgkin não é considerada doença definidora de SIDA, entretanto as células de Reed-Stenberg são encontradas em 80 a 100% dos casos relacionados ao HIV, e em cerca de 50 a 70% dos pacientes soronegativos. Apesar da maior parte dos pacientes não ser elegível para tratamento com potencial curativo, as taxas de respostas iniciais são altas com quimioterapia. O prognóstico destes pacientes é pior quando comparado com linfomas da mesma histologia em pacientes não infectados pelo HIV.

Palavras-chave

Linfoma, Doença de Hodgkin, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Abstract

The incidence of NHL has increased in parallel to the current epidemic of AIDS and represents approximately 2 to 3% of new cases diagnosed. The diagnosis of AIDS before the start of NHL in approximately 57% of patients, but 30% in the diagnosis of AIDS is established with the diagnosis of NHL. Approximately 25-40% of HIV positive patients will develop some type of cancer and about 10% of cases are of NHL. The Hodgkin's disease is not considered AIDS-defining illness, however, the Reed-Stenberg cells are found in 80 to 100% of the cases related to HIV and in about 50 to 70% of seronegative patients. Although the majority of patients not eligible for treatment with curative potential, the initial response rates are high with chemotherapy. The prognosis of these patients is worse compared with the same lymphoma histology in patients not infected by HIV.

Key words

Lymphoma, Hodgkin Disease, AIDS.

LINFOMA NÃO HODGKINIANO

Doenças que estão associadas ao prejuízo da imunidade celular, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), predisõem ao desenvolvimento de neoplasias. A AIDS foi descrita primariamente em 1981 e suas definições incluíam infecções oportunistas, Sarcoma de Kaposi e Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central. Em 1985, pacientes infectados com HIV (vírus da imunodeficiência humana) e portadores de Linfoma Não-Hodgkiniano (LNH) foram incluídos na definição de AIDS. A incidência de LNH tem aumentado em curso paralelo à epidemia da AIDS e representa cerca de 2 a 3% dos novos casos diagnosticados. O diagnóstico de AIDS precede o

início de LNH em aproximadamente 57% dos pacientes, mas em 30% o diagnóstico de AIDS é estabelecido com o diagnóstico de LNH (1, 2).

A era da terapia antiviral altamente efetiva (HAART) se iniciou em 1996 com os inibidores da protease. Atualmente com o surgimento de novos esquemas antivirais é possível uma elevação sustentada das contagens dos linfócitos CD4 e uma supressão quase completa da carga viral, levando a um declínio em infecções oportunistas e Sarcoma de Kaposi. Entretanto, não foi observada até o momento uma diminuição na incidência de LNH e de outras neoplasias não definidoras de AIDS.

Os linfomas relacionados à AIDS são geralmente divididos nos seguintes grupos:

* Oncologista Clínica do Centro Gaúcho do Câncer – Caxias do Sul – RS – Brasil.

- Linfoma Não-Hodgkiniano Sistêmico
- Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (SNC)
- Linfoma de Efusão Primária

O Linfoma Não-Hodgkiniano sistêmico representa a maioria dos casos de linfomas relacionados com AIDS. Linfoma Primário do SNC ocorre em cerca de 20% dos casos, enquanto que os Linfomas de Efusão Primária são muito menos comuns.

EPIDEMIOLOGIA: Aproximadamente 25-40% dos pacientes HIV soropositivos irão desenvolver algum tipo de neoplasia e cerca de 10% dos casos são de LNH. Não existe grupo de risco definido em casos de LNH, como existe no sarcoma de Kaposi uma maior predileção para homens homossexuais. A ocorrência de malignidade em pacientes infectados pelo HIV parece ser maior na população negra do que na branca, e mais em homens do que mulheres. Comparando pacientes soropositivos para HIV e pacientes não infectados se observou que a infecção para HIV aumento o risco de desenvolver linfoma em 60-165 vezes. Se considerarmos os linfomas de alto grau este risco é ainda maior, com risco 650 vezes maior do que a população em geral. Linfomas Não Hodgkiniano são encontrados primariamente em pacientes com infecção mais avançada com contagem de CD4 inferior a 100/ μ l. Entre os subtipos de linfomas encontrados em pacientes infectados pelo HIV, a associação com baixas contagens de CD4 e o risco relativo de desenvolver linfoma foi maior para o Linfoma Imunoblástico (RR 1,64) e para Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (RR 2,29). Este último geralmente ocorre com contagens de CD4 abaixo de 50/ μ l. Ao contrário, Linfoma de Burkitt e Burkitt-like freqüentemente ocorrem com altas contagens de CD4.

PATOGÊNESE: A deterioração imunológica progressiva com prejuízo da função das células dendríticas que ocorre com a infecção pelo HIV é o marco entre a infecção e o desenvolvimento da malignidade. Este processo resulta da produção aumentada de citocinas (interleucina - 6 e interleucina -10) pelas células dendríticas lesadas, conhecidas como condutoras dos linfócitos. A patogênese é complexa e multifatorial, não estando completamente elucidada. O vírus HIV não é diretamente oncogênico, entretanto, apresenta um papel na patogênese. A proteína Tat do HIV pode ser alcançada pelos linfócitos B, levando a desregulação da proteína oncosupressora do gene pRb2/p130. Esta proteína também pode aumentar as atividades angiogênicas do VEGF e bFGF. Em muitos casos, as células malignas dos linfomas relacionados ao HIV são infectadas com vírus do Epstein-Barr (EBV). O risco de desenvolver linfoma relacionado com AIDS correlaciona-se com a diminuição de linfócitos citotóxicos específicos e um aumento na carga viral EBV. A patogênese do EBV é clara no desenvolvimento do linfoma primário de SNC onde existe em 100% dos casos uma associação com EBV, enquanto que em outros linfomas há uma ocorrência de 30 a 50% de associação com EBV. Outro fator na gênese e progressão dos linfomas é a adesão aumentada dos linfócitos neoplásicos nas células endoteliais, que resulta da infecção direta do HIV, levando a exposição das células neoplásicas aos fatores de crescimento e conseqüente extravazamento das células neoplásicas nos tecidos. Alterações genéticas também têm um papel importante, não somente na gênese dos linfomas, mas também em determinar o tipo histológico resultante da expansão clonal. Um exemplo são as células do Linfoma de Burkitt relacionado à AIDS, que contém translocação cromossômica do gene c-myc, resultando na desregulação deste proto-oncogene. Em cerca de 60% dos casos de Linfoma de Burkitt também existe mutação do gene supressor de tumor p53, comprometendo a apoptose. Quando consideramos todos os tipos histológicos de linfomas relacionados ao HIV, observa-se que em 70% dos casos ocorrem mutações que levam à desregulação do proto-oncogene bcl-6 (3).

PROGNÓSTICO: O prognóstico dos pacientes com AIDS e linfoma está associado com o estágio da doença (extensão da doença, envolvimento extranodal e da medula óssea), severidade da imunodeficiência (medida pela contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico), performance status e diagnósticos prévios (história de infecção oportunista e Sarcoma de Kaposi). Pacientes com fatores de mau prognóstico (definido como índice de Karnofsky menor que 70%, história prévia de outras patologias relacionadas ao HIV e envolvimento de medula óssea) apresentam uma média de sobrevida de quatro meses quando comparados com o grupo de bom prognóstico, o qual não apresenta nenhum fator de risco e tem uma sobrevida média de 11 meses. Em geral, a apresentação clínica e resposta ao tratamento de pacientes com AIDS e linfoma é diferente dos pacientes com linfoma e não infectados pelo HIV. Os pacientes com HIV e com linfomas agressivos usualmente se apresentam com doença avançada e extranodal (medula óssea, fígado, meninges e trato gastrointestinal) e são menos responsivos ao tratamento (4).

DIAGNÓSTICO: A estratégia e a escolha dos testes diagnósticos específicos variam com a suspeita clínica do sítio de origem. O diagnóstico definitivo usualmente envolve biópsia que apresenta um rendimento entre 75 a 100%. Aspiração por agulha fina (FNA) dos linfonodos suspeitos pode ser diagnóstica, porém um teste negativo não exclue a presença de linfoma. 6 Aproximadamente um terço dos linfomas relacionados com AIDS são encontrados na biópsia de medula óssea, entretanto deve ser um procedimento diagnóstico indicado quando a obtenção de amostras de outros sítios apresente uma maior morbidade. Em relação à avaliação das amostras teciduais é importante considerar que existe diferença entre a patogênese e o comportamento biológico que ocorre entre histologias semelhantes de linfomas na população com infecção pelo HIV e naquela soronegativa. As definições de malignidade baseada na clonalidade celular em indivíduos imunocompetentes não se aplicam totalmente na população imunocomprometida. Cerca de 5 a 20% dos linfomas relacionados ao HIV apresentam população policlonal de células.

Alterações pulmonares: A radiografia de tórax é útil em pacientes com alterações pulmonares, mostrando alterações em cerca de 95% dos pacientes.¹³ Os principais achados são derrame pleural (44%), consolidação lobar (40%), infiltrado reticular (24%), lesões tumorais (24%) e linfonodopatia hilar ou mediastinal (50%). A tomografia de tórax aumenta o rendimento diagnóstico, porém não se demonstrou melhor em detectar linfonodopatias hilares e/ou mediastinais. Fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar apresenta baixo rendimento diagnóstico, porém é útil na exclusão de infecções oportunistas. Já a citologia do líquido pleural, que é um exsudato, associada com biópsia pleural esclarece o diagnóstico em cerca de 80% dos casos.

Alterações do trato gastrointestinal: Exames complementares de imagem como tomografias são úteis no diagnóstico de doença nodal e extranodal. A tomografia de abdome é o exame de escolha para doença intrabdominal, já que exames endoscópicos podem não acessar o intestino delgado. Achados tomográficos de linfomas do intestino delgado, como lesões solitárias com infiltração anular, estreitamento das paredes intestinais e lesões cavitárias focais não são específicos, porém altamente sugestivas do diagnóstico.

Cintilografia com Gálio-67 é um método sensível, mas não específico; uma vez que infecções oportunistas podem acarretar um resultado positivo. A cintilografia com Tálcio-201 é útil na detecção de linfoma intracraniano quando existe suspeita e não há confirmação. Em investigação está o papel da cintilografia com anticorpo monoclonal CD22, um antígeno presente em linfócitos malignos e normais. Este teste fornece um resultado positivo em 90% das lesões de linfoma em

pacientes soronegativos e parece apresentar a mesma sensibilidade na população soropositiva. A efetividade do PET *scan* ainda está em avaliação.

Uma vez que a doença é confirmada a extensão deve ser determinada com biópsia de medula óssea bilateral, punção lombar com citologia do líquido e tomografia computadorizada do tórax, abdome, pelve e crânio.

ESTADIAMENTO: Estudos clínicos têm demonstrado que 65% dos pacientes apresentam distribuição extranodal no momento do diagnóstico e que doença em estágio clínico IV ocorre no mínimo em 80% dos pacientes. O sistema de estadiamento é o de Ann Arbor, o mesmo utilizado para estadiamento de linfomas não relacionados com imunodeficiência.

Estágio I - Inclui o envolvimento de uma única região nodal, ou envolvimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático (IE).

Estágio II - Inclui o envolvimento de duas ou mais regiões nodais do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático com ou sem linfonodos do mesmo lado do diafragma (IIE).

Estágio III - Inclui o envolvimento de regiões nodais nos dois lados do diafragma (III) que pode estar acompanhado pelo envolvimento localizado de órgão ou sítio extralinfático (IIIE), envolvimento do baço (IIIS) ou ambos (IIIS + E).

Estágio IV - Inclui o envolvimento disseminado de um ou mais de órgãos extralinfáticos com ou sem linfonodos associados ou órgão extralinfático isolado com envolvimento nodal não regional (IV).

Todos os estágios podem ser subclassificados com categorias A e B. Categoria B para pacientes com sintomas generalizados e A para sem. A designação B inclui os seguintes sintomas: perda inexplicada de mais de 10% do peso corporal em 6 meses antes do diagnóstico, febre inexplicada (temperatura maior que 38°C), sudorese noturna.

1. LINFOMA SISTÊMICO: A incidência de Linfoma Não Hodgkiniano aumenta com a diminuição progressiva da imunossupressão. Aproximadamente 70 a 90% dos casos de linfoma são de grau intermediário ou de alto grau e quase exclusivamente difuso de grandes células B (variante imunoblástico) ou linfoma de pequenas células não clivadas (como Burkitt ou Burkitt-like). Os linfomas de baixo grau são incomuns.

A maior parte dos pacientes se apresenta com doença extranodal e 80% dos pacientes têm estágio IV da doença no diagnóstico. Os sítios mais comuns de envolvimento são o trato digestivo, fígado, pulmão, medula óssea e sistema nervoso central. O trato digestivo é comprometido em 45% dos casos. Medula óssea, fígado e pulmão são envolvidos em 20-30% dos pacientes. Meningite linfomatosa ocorre em 3 a 20% dos pacientes com linfoma sistêmico, podendo ser assintomática em um quarto destes pacientes.

1.1 - Manifestações clínicas:

Trato digestivo: É o sítio mais freqüente de doença extranodal. Os principais achados nestes pacientes é um quadro de dor abdominal e emagrecimento. Complicações graves como sangramento, perfuração e obstrução intestinal podem ocorrer em 40% dos casos. Pacientes com linfoma no trato gastrointestinal podem responder melhor ao tratamento agressivo e apresentar maior sobrevida do que pacientes com doença bulk em outros órgãos.

Fígado: O envolvimento hepático pode ser silencioso clinicamente ou associado à dor, colestase ou elevação de enzimas hepáticas.

Pulmão: Pode se apresentar como infiltrado intersticial, massas pulmonares, nódulos ou derrame pleural.

Medula óssea: O envolvimento da medula óssea é mais freqüente com linfoma de pequenas células não clivadas e geralmente é associado com envolvimento das meninges. Envolvimento acima de 50% do volume estimado da medula óssea, patologia de alto grau e sintomas B são fatores que afetam significativamente o prognóstico.

Meninges e sistema nervoso central: Cerca de 30% dos pacientes com meningite linfomatosa são assintomáticos. Quando os sintomas ocorrem, cefaléia e paralisia de nervos cranianos são os mais comuns. A presença de infecção pelo Epstein-Barr vírus no tumor e sua detecção no líquido é preditiva de envolvimento do SNC, sendo recomendado tratamento profilático intratecal para estes pacientes (5).

1.2 - Tratamento: A maior parte dos pacientes não é elegível para tratamento com potencial curativo, já que a grande maioria se apresenta com doença avançada. As taxas de respostas iniciais são altas com quimioterapia (40 a 50% de respostas completas), porém o prognóstico destes pacientes é pior quando comparado com linfomas da mesma histologia em pacientes não infectados pelo HIV. As respostas e sobrevida são maiores para os linfomas difusos de grandes células, já pacientes com linfoma imunoblástico e de pequenas células não clivadas têm pobre prognóstico. A sobrevida média é geralmente menor que um ano, metade destes pacientes morre da progressão ou recidiva do linfoma e os demais de infecções oportunistas ou outras doenças relacionadas com a AIDS. O melhor regime e a dose do tratamento ainda não são conhecidos. Reduções de dose e prolongamento no intervalo do tratamento muitas vezes se fazem necessário, devido à reserva limitada da medula óssea e a redução na contagem de CD4 provocada pela quimioterapia.

Papel do tratamento antiretroviral (HAART): A administração concomitante da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) durante a quimioterapia reduz a incidência das infecções oportunistas e pode aumentar a sobrevida global (NE IV GR C). Em um estudo retrospectivo que avaliou cerca de 80 pacientes com AIDS e linfoma tratados com quimioterapia com CHOP + HAART ou com CHOP ou regime CHOP-like sem tratamento antiretroviral ou somente zidovudina (AZT), a incidência de infecções oportunistas foi menor para o regime CHOP+HAART (18%, p=0.005) e a sobrevida global também foi significativamente maior (7 meses). O tratamento com HAART deve ser continuado durante a quimioterapia, tendo como objetivo uma carga viral indetectável. Estudos clínicos evidenciam que o tratamento concomitante de HAART com quimioterapia não apresenta clinicamente efeitos adversos no metabolismo das drogas (6, 7).

Quimioterapia: Em um estudo randomizado que envolveu pacientes HIV soropositivos com linfoma agressivo e sem tratamento prévio houve randomização para receber doses plenas de m-BACOD (metotrexate, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona) mais fator de crescimento de granulócitos ou doses reduzidas de m-BACOD com fator de crescimento, se necessário (8). Não houve diferenças em taxas de resposta completa, sobrevida livre de doença e sobrevida global (média de sobrevida de oito meses). Doses reduzidas de m-BACOD causaram poucos efeitos tóxicos hematológicos e menor índice de hospitalização. (NE I GR A)

Mais recentemente quimioterapia com CHOP tem sido combinada com tratamento antiretroviral com bons resultados.

Regimes de 2º linha: Não existe atualmente regimes satisfatórios em 2ª linha de quimioterapia. O prognóstico para estes pacientes permanece muito pobre. Um fator potencial na limitação da eficácia da quimioterapia é que a infecção do HIV-1 pode gerar linfócitos resistentes à atividade citotóxica

de algumas drogas. 19 Um pequeno estudo com ESHAP (etoposide, citarabina, cisplatina e metilprednisona) em pacientes com linfoma recidivado mostrou resposta completa em quatro pacientes e três pacientes apresentaram doença estável, porém com considerável toxicidade hematológica. Existem outros relatos com zidovudina, mitoguzona, interleucina-2 e inibidores de interleucina-6.

Rituximab: É um anticorpo monoclonal anti-CD-20. Este antígeno é presente no mínimo em 95% dos pacientes com linfoma relacionado à AIDS. A combinação de rituximab com quimioterapia pode diminuir as contagens de CD4 e aumentar a carga viral. Relatos preliminares de um estudo randomizado fase III (Aids Malignancy Consortium) em pacientes HIV positivos não revelou benefício na adição de rituximab a CHOP. Houve uma maior incidência de neutropenia grau IV e morte devido à infecção no grupo R-CHO.

Transplante hematopoiético: O papel do transplante em linfomas relacionados com AIDS é extremamente limitado. A maior experiência institucional mostra que mais de 50% dos pacientes submetidos ao transplante autólogo alcançaram resposta completa, e a toxicidade relacionada ao tratamento não aumentou de forma significativa quando combinado alta dose de quimioterapia com radioterapia e terapia antiretroviral. (NE IV GR C)

Quimioterapia intratecal: Pacientes com envolvimento de meninges devem receber quimioterapia intratecal. Os agentes usados incluem metotrexate e citarabina. Uma preparação lipossomal da citarabina é viável e apresenta vantagem em diminuir a frequência de dosagem. Pacientes com histologia de pequenas células não clivadas, aqueles com envolvimento testicular e de seios da face, com medula óssea envolvida e vírus do Epstein-Barr identificado no líquido por PCR devem receber tratamento profilático intratecal.

Em geral CHOP pode ser uma alternativa, embora os resultados sejam preliminares. É recomendado o seu uso em doses plenas de associado ao tratamento antiretroviral (HAART), sem rituximab.

2. LINFOMA PRIMÁRIO DO SNC

Linfoma primário do sistema nervoso central (PCNSL) ocorre em 15% dos casos de linfoma relacionado à AIDS e somente em 1% dos casos de linfomas na população em geral. A incidência de PCNSL em HIV soropositivos é de dois a 6%. A histologia mais comum é o linfoma difuso de grandes células B (variante imunoblástica). Caracteriza-se por ser uma doença limitada ao sistema nervoso central (SNC) e na sua totalidade está relacionada com a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

2.1 - Manifestações clínicas: Pode se apresentar com uma variedade de sinais e sintomas focais ou não focais. A manifestação clínica pode ser caracterizada por confusão mental, letargia, perda da memória, hemiparesia, afasia e/ou convulsões que estão usualmente presentes por menos de três meses. Sintomas constitucionais ocorrem em cerca de 80% dos pacientes. Comparando com pacientes sem AIDS, pacientes com AIDS mais facilmente apresentam alteração do nível de consciência e convulsões e, menos comumente, apresentam aumento da pressão intracraniana.

2.2 - Diagnóstico: Pacientes com suspeita clínica devem ser avaliados radiologicamente. Idealmente com ressonância magnética (RNM), por ser mais sensível em detectar lesões múltiplas, ou com tomografia de crânio (CT) com contraste. Se existe uma lesão, com efeito, de massa ou várias lesões (cerca de 50% dos pacientes com PCNSL apresentam lesões múltiplas), a distinção deve ser feita geralmente entre toxoplasmose e PCNSL, usando uma combinação de citologia do líquido (pode detectar 23% dos pacientes), testes sorológicos para toxoplasmose,

dosagem do EBV por PCR no líquido, teste terapêutico com antibióticos e, se necessário, biópsia cerebral. Na CT de crânio a lesão é tipicamente bem definida, focal, isodensa ou hiperdensa. A aparência das lesões na RNM é variável, em T1 as imagens são isointensas ou hipointensas, enquanto que em T2 podem ser hipointensa, isointensa ou hiperintensa. Na ausência de corticóide as lesões do PCNSL mostram alto grau de espessamento tanto na CT quanto na RNM, devido à necrose central do tumor; achado distinto da população soronegativa. Lesões localizadas no corpo caloso, periventriculares ou periepandimárias e com tamanho acima de 4 cm são mais facilmente decorrentes do linfoma do que da infecção.

2.3 – Estadiamento: Geralmente é uma doença confinada ao sistema nervoso central, mas pode se disseminar para meninges, medula espinhal e olho. O envolvimento ocular ocorre em cerca de 5-20% dos pacientes. É necessário incluir nos exames de rotina a avaliação oftalmológica.

2.4 – Tratamento: O tratamento ótimo para esta patologia não está bem definido.

Radioterapia: O tratamento de primeira linha para pacientes com AIDS envolve radioterapia (doses de 3500 a 4000 cGy) e corticóides, que alcance resposta completa em 20-50% dos pacientes. A sobrevida é em torno de três meses em pacientes não tratados, entretanto os achados não apresentam uma melhora substancial com tratamento, uma vez que a sobrevida relatada é em torno de 3,5 meses. A sobrevida é maior para pacientes jovens com melhor performance clínico e sem infecções oportunistas. Muitos pacientes apresentam melhora nos sintomas neurológicos.

Quimioterapia: Um pequeno estudo piloto avaliou a eficácia de alta dose de methotrexate (3g/m² EV a cada 14 dias) em 15 pacientes com PCNSL e com média de CD4 de 30/μl. Em cerca de 50% dos pacientes houve resposta completa e média de sobrevida de 19 meses.

Terapia antiretroviral (HAART): O tratamento com HAART deve ser mantido durante a radioterapia associada ao uso de corticóide, o que leva a um aumento da sobrevida. Existem relatos que HAART pode aumentar a radiosensibilidade das células B do linfoma. Uma vez que o tratamento ótimo destes pacientes não está estabelecido, os mesmos devem ser referidos para estudos clínicos, quando não é possível, sugere-se associação de radioterapia + corticóides + HAART.

3. LINFOMA DE EFUSÃO PRIMÁRIA

Linfoma de efusão primária ocorre em 4% dos casos de linfoma associado à AIDS. Estes tumores são primariamente encontrados em pacientes com doença mais avançada com contagem de CD4 abaixo de 100/μl. É caracterizado por sua predileção pelas cavidades corporais. Geralmente ocorre com a infecção pelo HIV, porém pode ocorrer na ausência desta. As células malignas são células B monoclonais que expressam em sua superfície CD38, CD45 e CD30, também contém material genômico do herpes vírus-8 (HHV-8) e muitos casos vírus do Epstein Barr. Indivíduos com história prévia de Sarcoma de Kaposi, que também é relacionado ao HHV-8, apresentam um risco aumentado de linfoma de efusão primária (9).

3.1 - Manifestações Clínicas: Linfoma de efusão primária se origina nas superfícies serosas, incluindo pleura, pericárdio, peritônio (como ascite), espaços articulares, e, raramente, as meninges. Pacientes afetados apresentam efusão serosa, contendo linfócitos malignos, sem lesões tumorais sólidas. Parece ter predileção para o sexo masculino. Os tumores raramente se disseminam além das superfícies serosas de origem.

3.2 - Tratamento: Embora exista pouca propensão para disseminação, esta patologia causa destruição local e tem

pobre prognóstico, mesmo com tratamento agressivo. Não há tratamento ótimo definido, a experiência mais conhecida é com radioterapia na cavidade de origem, que leva à palição dos sintomas por cerca de 10 meses. Se não ocorre resposta à radiação ou se existe progressão, quimioterapia é baseada em associação de drogas. Em um estudo pequeno de uma única instituição com 11 pacientes que utilizou um regime CHOP-like (ciclofosfamida 600mg/m², doxorubicina 45mg/m², vincristina 1,4 mg/m² com dose total de 2mg e prednisona 60mg/dia por cinco dias, a cada 28 dias) mostrou resposta completa em 42% com sobrevida média de seis meses. Outro estudo pequeno usou methotrexate em altas doses e resgate com leucovorin após uso de CHOP e resultou em resposta completa em 3 dos 7 pacientes envolvidos. Outros relatos modestos existem com doxorubicina lipossomal. Como em todos os tipos de linfomas associados com AIDS é estritamente necessário o uso concomitante da terapia antiretroviral, sendo um dos componentes mais importantes no tratamento destes tumores.

LINFOMA DE HODGKIN

Ao contrário do Linfoma não-hodgkiniano, a Doença de Hodgkin (DH) não é considerada doença definidora de AIDS. Atualmente se tem observado um discreto aumento na incidência de DH entre adultos jovens e homossexuais de meia idade. Estes estudos também sugerem que o uso de drogas intravenosas é um comportamento de risco associado ao HIV e DH.

2 – Patogênese: A infecção pelo Epstein-Barr vírus (EBV) representa um fator importante na patogênese da Doença de Hodgkin associada ao HIV. As células de Reed-Stenberg da DH são encontradas em 80 a 100% nos casos de DH relacionada ao HIV e em cerca de 50 a 70% dos pacientes soronegativos.

3 – Classificação Histológica: A DH associada com HIV é caracterizada pela presença de tipos histológicos menos favoráveis. Em séries internacionais a DH celularidade mista é o tipo mais freqüente.

4 – Manifestações clínicas: No momento do diagnóstico cerca de 70-90% dos pacientes se apresentam com doença em estágio avançado e com comportamento agressivo. O envolvimento extranodal é comum (cerca de 60% casos), sendo outros sítios comuns de doença a medula óssea, fígado e baço. Um achado distinto entre DH associada ao HIV é a baixa freqüência de adenopatia mediastinal e o não comprometimento de linfonodos contíguos, quando comparados com a população sem HIV. A medula óssea é comprometida em 50% dos pacientes e em 20% dos casos é a manifestação inicial. Sintomas B são comuns nesta população e a contagem de CD4 no momento do diagnóstico é em torno de 300/μl. A sobrevida média é de 8 a 20 meses, sendo fatores potenciais de menor sobrevida outras doenças relacionadas ao HIV, eficácia restrita das medicações clássicas e /ou aumento dos efeitos tóxicos do tratamento.

5 – Estadiamento:

Estádio I - Inclui o envolvimento de uma cadeia ganglionar ou estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou envolvimento de local extralinfático (IE).

Estádio II - Inclui o envolvimento de duas ou mais cadeias ganglionares do mesmo lado do diafragma, que pode ter contiguidade com local extralinfático (IIE).

Estádio III - Inclui o envolvimento de gânglios linfáticos em ambos os lados do diafragma, que pode estar associado com a um local extralinfático (IIIE) ou envolvimento do baço (IIIS), ou ambos (IIIES).

Estádio IV - Inclui o envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem envolvimento ganglionar.

Cada categoria ainda pode ser dividida em A (sem sintomas sistêmicos) ou B (com sintomas sistêmicos). A letra X significa lesão maior que 10 cm ou que 1 diâmetro da lesão é maior que 1/3 da caixa torácica. Os seguintes exames são recomendados: tomografias de tórax, abdome e pelve, biópsia de medula óssea bilateral, avaliação laboratorial com hemograma completo, DHL, ácido úrico, cálcio iônico, função hepática e renal.

6 – Tratamento: A quimioterapia aumenta a incidência de infecções oportunistas, havendo necessidade de reduzir dose ou prolongar o tratamento. Os pacientes com doença avançada tem recebido tratamento com MOPP e ABVD, porém as respostas são modestas ao se comparar com a população HIV soronegativa. Melhora nas taxas de resposta e aumento na sobrevida pode ser alcançado com regimes em doses plenas (ABVD) combinado com tratamento antiretroviral, profilaxia para infecções oportunistas e uso de fator de crescimento de granulócitos. Dados preliminares com BEACOPP tem mostrado resultados promissores em relação á sobrevida, remissão completa e toxicidade.

REFERÊNCIAS

1. Rabkin CS, Yellin F: Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86(22):1711-6.
2. Herida M, Mary-Krause M, Kaplan R, et al: Incidence of non-AIDS- defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; (21) 3447-50.
3. McGrath MS, Shiramizu B.: Molecular pathogenesis of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1991; 5: 323-330.
4. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al.: Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991, 68 (11): 2466-72.
5. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al.: Epstein-barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*, 2000; 18:3325-30.
6. Thirlwell C, Sarker D, Stebbing J, et al.: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Lymphoma*, 2003; 4:86-92.
7. Vaccher E, Spina M, Gennaro G, 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; 91:155-63.
8. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al.: Low-dose compared with standart-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection; National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl Med* 1997, 336 (23): 1641-48.
9. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al.: Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3948-54.