

Doença de Hodgkin e AIDS

AIDS and Hodgkin's Disease

Luciana Barreto

Resumo

Apesar de não ser doença definidora de AIDS, o risco relativo (RR) de DH é definitivamente maior em pelo menos alguns subgrupos de pacientes com infecção pelo HIV (HIVpos).

Uma vez que se evidenciou haver surgido uma entidade clínica com características gerais distintas da DH, procurou-se estabelecer o perfil epidemiológico da DH-HIV; determinar se haveria um subgrupo específico de grande risco para o desenvolvimento desta nova entidade, ou algum subgrupo em que não ela ocorresse; definir o perfil biológico tumoral e a possibilidade dessas alterações influenciarem características clínicas, o perfil de resposta terapêutica e a sobrevida livre de doença.

Como os pacientes HIVpos se apresentam com Doença de Hodgkin mais agressiva e alterações imunológicas que comprometem a resposta terapêutica obtida na população geral, a estratégia de tratamento para eles tem mudado, de forma a atingir índices de remissão completa (RC) e sobrevida a longo prazo maiores com o uso de esquemas anti-retrovirais altamente eficazes, adaptações de esquemas quimioterápicos antigos e novos protocolos terapêuticos.

O presente artigo apresenta e analisa os fatores que se encontram envolvidos na patogênese e terapêutica da DH-HIV.

Palavras-chave: Doença de Hodgkin; HIV; EBV; epidemiologia; patologia; terapia.

¹Médica do Serviço de Hematologia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, Praça Cruz Vermelha 23, Centro; 20231-000 Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

Recebido em agosto de 2002.

Abstract

Even though HD is not an AIDS defining disease, the relative risk (RR) for developing HD is definitively higher in at least some of the subgroups of patients with HIV infection (HIVpos).

Once it became evident that there was a clinical entity with overall features distinct from HD, one sought to establish HD-HIV epidemiological profile; to determine if there was a specific subgroup at higher risk for the development of this new entity or a subgroup in which it did not occur; to define the biological tumor profile; and the chance that these changes to influence the clinical features, the profile of therapeutic responses, and disease-free survival.

As HIVpos patients present a more aggressive Hodgkin Disease and immunological changes that compromise the therapeutic response seen in the general population, the treatment strategy has shifted, in order to reach complete remission (CR) rates and longer survival time with the use of highly effective antiretroviral schemes, adjustments of old chemotherapy schemes, and new therapeutic protocols.

This article presents and analyses the factors involved in HD-HIV pathogenesis and therapeutics.

Key words: Hodgkin's Disease; HIV; EBV; epidemiology; pathology; therapy.

INTRODUÇÃO

A doença de Hodgkin (DH), até a atualidade, não define o diagnóstico de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), mas tem achados clínicos e biológicos específicos, quando se apresenta em paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa especificidade leva a um prognóstico diferente do estimado para DH em indivíduos HIV negativo (HIVneg), fato demonstrado em séries que serão citadas em séries diversas.

Apesar de não ser doença definidora de AIDS, o risco relativo (RR) de DH é definitivamente maior em pelo menos alguns subgrupos de pacientes com infecção pelo HIV (HIVpos).

Uma vez que se evidenciou haver surgido uma entidade clínica com características gerais distintas da DH, procurou-se estabelecer o perfil epidemiológico da DH-HIV; determinar se haveria um subgrupo específico de grande risco para o desenvolvimento desta nova entidade, ou algum subgrupo em que não ela ocorresse; definir o perfil biológico tumoral e a possibilidade dessas alterações influenciarem características clínicas, o perfil de resposta terapêutica e a sobrevida livre de doença.

Como os pacientes HIVpos se apresentam com Doença de Hodgkin mais agressiva e

alterações imunológicas que comprometem a resposta terapêutica obtida na população geral, a estratégia de tratamento para eles tem mudado, de forma a atingir índices de remissão completa (RC) e sobrevida a longo prazo maiores com o uso de esquemas anti-retrovirais altamente eficazes, adaptações de esquemas quimioterápicos antigos e novos protocolos terapêuticos.

O presente artigo tem como objetivo o levantamento e análise dos fatores que se encontram envolvidos na patogênese e terapêutica da DH-HIV.

EPIDEMIOLOGIA

No início dos anos 80, quando as doenças associadas à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), infecciosas ou não, inclusive neoplasias como o Sarcoma de Kaposi (SK) e Linfoma não Hodgkin (LNH), começaram a ser detectadas em frequência crescente, não foi observado aumento semelhante da incidência de Doença de Hodgkin (DH), sendo relatados somente casos isolados. Além da relativa baixa frequência de DH, a definição de uma relação entre DH e vírus da imunodeficiência humana (HIV) era prejudicada pelas confusões diagnósticas com LNH. Outro possível agente a contribuir para esta variação de incidência

esteve no fato de os pacientes com LNH e SK serem mais velhos na população geral que na população infectada pelo HIV (HIVpos), sendo inesperado diagnosticar-se essas doenças em adultos jovens, o que suscitou grande interesse na época, enquanto que o pico de incidência de DH em relação às faixas etárias não mudou nesses doentes.^{1,2}

Análises subseqüentes mostraram um leve aumento de incidência de DH em homossexuais masculinos.^{2,3} O registro de câncer de Nova Iorque, em 1985, mostrou um aumento marcante em homens que nunca haviam se casado. Dados do programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*, também nos Estados Unidos) demonstraram que em São Francisco, onde sabidamente havia maior prevalência de HIVpos entre homens jovens, a incidência de DH-celularidade mista (DH-CM) ajustada para idade aumentou em três períodos distintos (1973-1977, 1978-1982, 1983-1987), e este era o subtipo mais comum por volta dos 50 anos. O "Estudo de coorte clínico de São Francisco" de 1978-1989, que envolveu 6.704 doentes, foi analisado de forma comparativa com população semelhante do SEER. Em pacientes HIVpos, o Risco Relativo (RR) de DH ajustado para idade foi 5 (95%{CI}, 2,0-10,3).⁴

Em relação aos subgrupos que poderiam estar mais sujeitos a desenvolverem DH, os usuários de drogas intravenosas foram citados em alguns estudos como, por exemplo, na Itália, Espanha, França e em prisões de Nova Iorque.⁵ As razões para essa correlação ainda estão sendo debatidas. Embora ainda se levante a hipótese da transmissão de agentes infecciosos em sangue estar envolvida na patogênese da DH, não se pode excluir, no entanto, a possibilidade de substâncias ainda não identificadas estarem contaminando as drogas injetadas e exercendo atividade imunomodulatória que contribua para o desenvolvimento de DH nesses pacientes.

Análise de dados do SEER, entre 1976-1988, em Nova Iorque envolvendo mulheres entre 29 e 40 anos não detectou aumento de incidência de DH nas HIVpos. O RR para SK e LNH manteve-se aumentado nessa população. Em relação aos hemofílicos, 3.041 pacientes foram analisados de 1978-1989 nos

EUA, e não se detectou aumento da incidência de DH.⁴ Já um outro estudo publicado encontrou aumento do RR, mas sem significado estatístico.⁵

A Tabela 1 resume os dados de vários estudos publicados sobre o risco relativo de DH em indivíduos HIVpos.

Tabela 1. Risco relativo de DH em pessoas com ou em risco de AIDS em estudos de coorte ou análise de registros.

Autor	País	Tipo de estudo	Nº de casos	RR (95% CI)
Hessol et al	BM	Coorte: 6.704 homossexuais masculinos (1978-1989)	8	5,0 (2,0-10,3)
Reynolds et al	BM	Análise de dados de registros de AIDS e Câncer (1980-1987)	16	8,8 (5-14,3)
Wyer et al	BM	Coorte: 1.199 homossexuais masculinos (1984-1990)	2	19,8 (2,4-71,5)
Hobán et al	BM	Coorte: 15565 homossexuais masculinos (1978-1990)	18	2,5 (1,5-3,9)
Serrano et al	Itália	Coorte: Somosconvertores para HIV	3	38 (7,8-11,1)
Goedert et al	BM e Porto Rico	Análise de dados de registros de AIDS e Câncer	140	7,6 (4,1-13,1)
Franceschi et al	Itália	Análise de dados de registros de AIDS e Câncer	11	8,9 (4,4-16,0)
Gruich et al	Austria	Análise de dados de registros de AIDS e Câncer	9	18,3 (8,4-34,8)
Serrano et al	Itália e França	Coorte: DH-12 HIV (Nice, 1983-1993), somosconvertores para HIV italianos, e dados da comunidade de São Patrignano (Itália).	7	8,7 (3,4-18,0)

Fonte: Referência ⁵

PATOLOGIA

A DH-HIV tem achados patológicos distintos, com distribuição dos subtipos histopatológicos diferentes do global, predominando os subtipos desfavoráveis.^{1,4}

A DH-predomínio linfocitário nodular (DH-PLN) e DH clássica (DHC) são as duas categorias da DH, de acordo com a classificação mais recente, da Organização Mundial de Saúde (OMS).⁷ A DHC inclui esclerose nodular (DH-EN), o subtipo rico em linfócitos, a celularidade mista (DH-CM) e a depleção linfocitária (DH-DL). Já a DH-HIV tem como mais freqüentes os subtipos histopatológicos mais agressivos da DHC: DH-CM, DH-DL e casos de DH rica em células de Reed-Sternberg (RS), sendo extremamente incomum o predomínio linfocitário nodular.

Nas avaliações retrospectivas, utilizou-se para descrição, na maior parte dos estudos já liberados, a classificação histopatológica de Rye. Em várias séries, o subtipo mais

freqüente foi a DH-CM (41%-100%). A DH-EN foi bem menos freqüente que em pacientes HIVneg, variando de 0%-40% dos casos. A DH-PL ocorre também em 0%-40%, enquanto a DH-DL é encontrada em 20% dos casos.^{1,4,5}

A célula neoplásica da DH-PLN é denominada linfócito e histiócito (L&H), enquanto a da DHC se denomina célula de RS. As células L&H e RS, além de diferentes morfologias e imunofenotipagens, têm padrões de infecção pelo vírus do Epstein-Barr (EBV) distintos. As células L&H expressam CD20, CD45 e antígeno EMA; e as RS expressam CD15 e CD30, e são CD45 negativas. A infecção pelo EBV usualmente só está presente nas células RS, que expressam a proteína LMP-1. Na AIDS, a célula RS é caracterizada por alta freqüência de associação ao EBV (80%-100%).⁵

A DH-PLN se diferencia da DHC também pelas células T reativas subjacentes, que, na DH-PLN são CD57pos, mas CD40Lneg; e, na DH-CM, CD40Lpos. No indivíduo HIVpos, a expressão de CD40L ocorre raramente e, quando ocorre, distribui-se de forma esparsa, não se encontrando rosetas de células CD40L em torno das células RS.

O *background* celular na DHC é bastante diferente entre os indivíduos HIVpos e HIVneg, com inversão da relação de células T CD4/CD8 em todos subtipos morfológicos e em todos fenótipos convencionais da doença⁵ e a proliferação de células fibro-histiocitoides estromais que se agrupam em bandas, envolvendo áreas nodulares e mimetizando o padrão clássico de esclerose nodular sem no entanto haver reação de esclerose polarizada.^{7,8}

As células RS são mais facilmente encontradas nos pacientes HIVpos.⁷ Isso, associado à rarefação de componentes reativos, causa confusão diagnóstica, principalmente com linfoma anaplásico. A análise imunofenotípica é suficiente para uma correta classificação, sendo o linfoma anaplásico usualmente CD30pos, CD45pos e CD15neg.^{4,9}

ACHADOS BIOLÓGICOS E PATOGENIA

Na DH-HIV, como descrito anteriormente, há uma alta freqüência de associação ao EBV, variando de 80% a 100% dos casos. O genoma do EBV em tais casos é relatado como episomal e clonal. Já nos pacientes HIVneg, a detecção de EBV ocorre em 40% dos casos nos países do Ocidente, aumentando em países em desenvolvimento (o que sugere um papel para fatores geográficos ou étnicos na associação do EBV com DH). O subtipo mais freqüentemente associado ao EBV é a DH-CM. A distribuição por faixa etária também varia, sendo mais prevalente em crianças e idosos quando comparados a adultos jovens.^{1,5}

Estudos mais antigos evidenciaram seqüências de DNA de EBV em virtualmente todos os casos de DH-HIV, oferecendo evidência direta da relação causal deste vírus na patogênese da DH. Esses estudos foram posteriormente confirmados por técnicas baseadas na detecção de pequenos transcritos virais e RNA nucleares codificados pelo EBV (EBER) que estão em grande número de cópias presentes em células infectadas latentes. A análise por hibridização - *Southern blot* - demonstrou episomos de EBV clonais em pacientes HIVpos. Este achado é consistente com a expansão monoclonal em células carreadoras de EBV na maioria dos casos de DH-HIV e indica que a infecção pelo EBV ocorreu antes da expansão clonal das células RS. Também se demonstrou que um mesmo clone celular infectado pelo EBV com achados morfológicos de DH-célula RS persistia em várias localizações não contíguas desta doença. Todos esses achados colocaram o EBV como fator relevante para a patogênese da DH-HIV.⁵

Nos indivíduos imunocompetentes, o vírus expresso por células RS parece estar estritamente latente, com o que é demonstrado pela expressão de EBER e ausência de antígenos líticos, como o gp350/220, VCA e EA. Por outro lado, a expressão do transativador BZLF1 foi demonstrada em poucos casos de DH na célula RS, indicando que, quando o ciclo replicativo ou ativação ocorre, geralmente leva ao abortamento da produção viral. Evidências sugerem que imunodefici-

ciência grave poderia permitir que o vírus saísse do estado de latência para o de ativação, como no LNH-EBV em imunodeficientes, nos quais há replicação viral em 60% dos casos. Na DH-HIV isso não ocorre, estando o EBV estritamente latente. Essa discrepância pode estar nas gradações do estado imunológico do paciente, tipo e diferenciação celular das células infectadas pelo EBV ou propriedades específicas virais.⁵

O padrão de latência do EBV em diferentes doenças varia amplamente. Na DH há expressão de EBER, antígeno nuclear do EBV (EBNA)-1, LMP-1 e LMP-2, mas não EBNA-2. Essa forma de latência viral é denominada latência II. Um padrão mais restrito se encontra no linfoma de Burkitt (latência I), em que somente EBER e EBNA-I são expressos. No entanto, células imortalizadas EBVpos linfoblastóides de linhagem B e LNH em imunodeficientes usualmente expressam todos os genes latentes codificados pelo EBV (padrão de latência III). Como na população geral de DH, a DH-HIV também tem um padrão de expressão latência II, o que pode se explicar por diferentes graus de imunossupressão, visto que normalmente a DH-HIV se manifesta em fases mais iniciais do que o LNH-HIV, com níveis de CD4 superiores e sem doenças compatíveis com AIDS prévias.

A expressão de EBER e EBNA-1 ocorre em todas as células com infecção latente pelo EBV inclusive linfócitos normais carreadores de EBV. Já a expressão de LMP-1 não ocorre de forma estável em condições fisiológicas. Estudos experimentais identificaram a LMP-1 como um oncogene viral. Análise genética de EBV recombinante demonstrou que a LMP-1 é essencial para imortalização de linfócitos B primários. Nessas células, a LMP-1 pode induzir a várias alterações fenotípicas associadas à infecção pelo EBV, incluindo o aumento da adesão homotípica, a *upregulation* de moléculas de adesão de antígeno de função leucocitária (LFA)-1 e de moléculas de adesão intercelular (ICAM)-1, (LFA-3), expressão de marcadores de ativação de células B (CD30, CD23, CD40 e CD71), e de genes antiapoptóticos (Bcl-2, BclxL, Mc11, A20). Além da adição de marcadores fenotípicos associados a DH-

células RS, a expressão de LMP-1 pode estar associada às alterações citomorfológicas dessas células. A LMP-1 interage com proteínas do citoesqueleto como a vimentina, e também age como mediadora da downregulation do CD99, o que induz à produção de células com fenótipo DH-RS.⁵

Outro achado importante relacionado ao LMP-1 foi a deleção de 30-bp na porção final 3' deste gene ser detectada em 10%-40% dos casos de DH em pacientes HIVneg. Os pacientes com essa deleção tinham um padrão de comportamento da DH mais agressivo. A DH-HIV tem maior prevalência dessa deleção, o que levanta a possibilidade de ela estar contribuindo para o comportamento mais agressivo da DH nos indivíduos HIVpos.

Existem dois subtipos distintos de EBV, denominados A e B (ou 1 e 2). O tipo A é mais freqüente na população ocidental e o tipo B, na África equatorial. Além das variações geográficas, o tipo B é encontrado em *swabs* de orofaringe de indivíduos saudáveis e em sangue periférico de indivíduos infectados pelo HIV. Na avaliação de DH associada ao EBV, encontrou-se uma grande predominância do tipo A (em 56%-100% dos casos). Em contraste, 50% dos pacientes com DH-HIV carregam o tipo B, achado semelhante ao encontrado para o LNH-HIV, indicando que, no contexto da imunodeficiência pelo HIV, tanto o tipo 1 como o 2 do EBV são capazes de contribuir para o desenvolvimento da DH.

Em relação à origem da células RS na DH, vários estudos foram feitos com base em marcadores biológicos para a identificação de diferentes estágios de maturação do linfócito B. Foram analisados linfonodos de pacientes com DH-HIVpos e comparados aos com DH-HIVneg, quanto ao padrão de expressão de BCL-6 (fator de transcrição expresso em células B do centro germinativo - CG) e CD138/syndecan-1(syn-1), um *proteoglican* associado com a diferenciação terminal, pós-CG. As células L&H da DH-PLN estavam associadas ao fenótipo BCL6pos/syn-1neg. Já as células RS raramente expressavam o fenótipo BCL6pos/syn-1neg, o que ocorria somente em alguns pacientes HIVneg com DHC. Este fenótipo não foi encontrado

naqueles com DH-HIV. O fenótipo mais prevalente tanto nos indivíduos HIVpos como nos HIVneg com DHC foi o BCL6-/syn-1pos.

O *background* celular reativo em células RS BCL6neg/syn-1pos na DH não associada ao HIV também é composto por células T que expressam CD40L (a interação CD40/CD40L poderia modular a diferenciação do clone neoplásico e promover a *downregulation* do BCL-6 em células RS). Nos indivíduos HIVpos, as células RS expressam CD40, mas não CD40L. Porém, há evidências de que, *in vitro*, a LMP-1 também poderia modular a *downregulation* do BCL-6 em células com fenótipo de CG e, virtualmente, a LMP está presente em todos os casos de DH-HIV, sendo funcionalmente homóloga ao CD40.^{5,9}

Novos marcadores histogênicos vêm sendo avaliados recentemente: O MUM1/IRF4 (mieloma múltiplo 1/ fator regulador de interferon 4) tem sido acrescentado ao painel de marcação imunofenotípico de linhagem B. Comparação topográfica do BCL6 e MUM1 no CG revela que o BCL6 é expresso desde a entrada das células neste centro até sua saída deste. O MUM1 inicia sua expressão nos centrócitos e permanece durante a maturação pós-CG. Todos os centroblastos e a maioria dos centrócitos expressam BCL6pos/MUM1neg/syn-1neg (pequena parte das células do CG na zona clara, e morfológicamente identificadas como parcela dos centrócitos, expressam BCL6neg/MUM-1pos/syn-1neg). Após a saída do CG, as células mantêm a expressão de MUM-1 e passam a expressar syn-1. A DH-HIV tem fenótipo BCL-6/MUM-1neg-pos/syn-1pos, corroborando o conceito de refletirem células B pós-CG.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características mais marcantes da DH-HIV são a agressividade e a extensão da doença ao diagnóstico. No indivíduo HIVneg, a doença se espalha tipicamente para órgãos nodais contíguos. Nos pacientes HIVpos, o acometimento não contíguo é freqüentemente observado (massa pulmonar sem linfadenomegalia mediastinal; acometimento hepático com baço livre de doença; etc). Sintomas B ocorrem em 70%-96% dos

pacientes (febre, sudorese noturna ou perda de mais de 10% do peso corporal normal). Estágios III e IV de Ann Arbor são vistos em 74%-92% dos casos, com 60% dos pacientes apresentando doença extranodal como apresentação inicial. A medula óssea (MO) está acometida em 40%-50% das biópsias. O acometimento hepático ou esplênico é identificado, respectivamente, em 15%-40% e 20% dos pacientes.^{1,5} Localizações incomuns de acometimento primário são descritos, como o sistema nervoso central - SNC, pele, pulmão, reto e língua. O acometimento mediastinal é raro e se observa em 13%-23% dos casos HIVpos e em 58%-71% dos HIVneg.

A DH se desenvolve mais precocemente no contexto da infecção pelo HIV, quando comparada ao Linfoma Difuso de Grandes Células (LDGC), quando se consideram os níveis de CD4. As séries de DH-HIV descrevem a contagem média de CD4 variando de 275/mcl a 306/mcl.^{4,10}

No momento da apresentação inicial, a maioria dos pacientes com DH (65% em algumas séries) tem linfadenomegalia generalizada persistente (LGP) e, em 50% dos casos, encontra-se tanto DH quanto LGP no mesmo grupo nodal. Então, o aumento de tamanho de um órgão nodal em um paciente com LGP deve ser investigado exaustivamente, em busca de outra(s) linfadenomegalia(s), acometimento hepático ou de medula óssea - que devem ser biopsiados para definição diagnóstica. Em grande parte dos casos, são necessárias múltiplas biópsias antes de se chegar a um diagnóstico definitivo. Outro ponto relevante é ter-se atenção ao fato de que pacientes com DH-HIV, quando avaliados por método de imagem, podem ter LGP, em retroperitônio por exemplo, erroneamente diagnosticada como DH. A LGP, no entanto, raramente é encontrada em região mediastinal ou hilar, diminuindo enormemente a chance de erro nessas topografias.

Andrieu et al¹¹ compararam 45 casos de DH coletados pelo registro francês entre 1987 e 1989 com coorte de 407 indivíduos HIVneg e com DH. Diferença significativa foi encontrada em relação às seguintes variáveis:

estágios clínicos avançados (75%/33%), prevalência de CM (49%/20%) e ausência de doença mediastinal (87%/29%).

Tirelli et al¹ descreveram 114 pacientes de um total de 39 centros com DH-HIVpos e os comparou a 104 pacientes controles DH-HIVneg. A mediana de idade do primeiro grupo foi de 29 anos e 90% deste grupo de doentes eram do sexo masculino, sendo ele mais jovem que o segundo, e com maior prevalência de estágio IV, doença extranodal e sintomas constitucionais.

As infecções oportunistas, incomuns em pacientes HIVneg, ocorrem com alta frequência nos HIVpos: Pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), micobacterioses, infecção pelo citomegalovírus - CMV, toxoplasmose, candidíase disseminada, criptosporidiose, criptococose e outras doenças são a causa de óbito em 35% dos pacientes.^{4,11}

As séries italianas foram as maiores publicadas até o momento. Entre novembro de 1986 e setembro de 2000, foram coletados dados de 206 pacientes do GICAT (Grupo italiano cooperativo em AIDS e Tumores) com DH-HIV. Destes pacientes, 180 eram homens (87%), com mediana de idade de 31 anos (variando de 19-63 anos). Em relação ao grupo de risco, a maioria dos pacientes era usuária de drogas intravenosas, o que está de acordo com a epidemiologia da infecção pelo HIV na Itália. Na ocasião do diagnóstico de DH, 74 em 188 (39%) eram assintomáticos para o HIV e 44 em 188 pacientes (23%) tinham diagnóstico de AIDS, 33 em 188 (18%) de LGP, e 37 em 188 (20%) de complexo relacionado a AIDS. A mediana de CD4 ao diagnóstico foi de 231/mcl (variação de 4-1.100/mcl). As demais características desses pacientes encontram-se relacionadas na Tabela 2.¹⁰

Tabela 2. Achados clínicos de 206 pacientes com DH-HIV avaliados pelo GICAT.

Subtipo de DH	Frequência (%)
LP	4 (2)
MS	48 (27)
MC	96 (53)
LD	32 (18)
Estágio (Ann Arbor)	
I	9 (5)
II	27 (14)
III	56 (28)
IV	108 (54)
Envolvimento extranodal	130 (75)
Medula óssea	78 (39)
Baço	62 (31)
Fígado	37 (19)
Pulmão	11 (6)
Ossos	7 (4)
Trato gastrointestinal	3 (2)
Pele	2 (1)
SNC	2 (1)
Ânel de Waldeyer	1 (0,5)
Testículos	1 (0,5)
Sintomas B (n = 188)	150 (80)

Fonte: Referência¹⁰

Em adição aos prognósticos classicamente usados para DH, como doença *bulky*, invasão da medula óssea, acometimento inguinal, desidrogenase láctica (DHL) sérica aumentada, idade do doente maior que 40 anos, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, anemia, nível de albuminemia e estágio de Ann Arbor, devem ser incorporados para a estimativa da sobrevida dos doentes com DH-HIVpos a contagem de células CD4 ao diagnóstico e a existência de doença compatível com AIDS prévia ao diagnóstico de DH-HIV. A série antes citada, conduzida por Tirelli et al, identificou esses como marcadores de pior prognóstico para a DH-HIV. Nessa série, pacientes com CD4 menor que 250/mcl tiveram sobrevida mediana de 11 meses e os com CD4 maior que 250/mcl, de 38 meses ($p < 0,002$). Nos indivíduos com AIDS prévia, a mediana de sobrevida foi de sete meses; e, nos sem doença compatível com AIDS ao início do tratamento, de 20 meses ($p < 0,001$).⁴

TRATAMENTO

Atualmente, a maioria dos pacientes com DH pode ser curada. Mesmo pacientes em estágio IV de Ann Arbor e com o índice prognóstico 5 usado por Hasenclever e Diehl¹² alcançam mais de 42% de sobrevida livre de doença. A quimioterapia com ABVD

(adriamicina/doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) associa-se a 70%-80% de RC e a 60%-70% de sobrevida a longo prazo, em caso de pacientes HIVneg e com DH avançada. No entanto, pacientes com DH-HIV evoluem de forma menos satisfatória.¹⁰ A maioria dos pacientes com DH-HIV se apresenta com doença avançada, sendo tratada com quimioterapia. As complicações são várias. A imunodeficiência associada ao HIV aumenta as taxas de infecções oportunistas durante a quimioterapia e também após a mesma, visto não poder se esperar a recomposição imediata do sistema imunológico. As citopenias ligadas ao HIV, principalmente a leucopenia pela mielodisplasia (MDS) ou devido ao uso de análogo de nucleosídeos (antiretrovirais), dificulta o uso de doses ideais de agentes quimioterápicos.

Estudos retrospectivos sobre DH-HIV demonstraram uma menor taxa de RC, baixa tolerância à quimioterapia e necessidade de se reduzir doses ou atrasar os ciclos de quimioterapia.⁹ O GICAT analisou 41 pacientes tratados com MOPP ou MOPP/ABVD e encontrou maior taxa de RC (65% versus 46%) no segundo grupo. Além disso, observou-se menor taxa de complicações infecciosas neste grupo. Também pelo GICAT,¹³ foi realizado estudo prospectivo com 17 pacientes recém diagnosticados com DH-HIV, entre março de 1989 e março de 1992, tratados com EVB (epirrubina - 70mg/m², vimblastina - 6mg/m² e bleomicina - 10 U/m², em 1 dia) repetidos por seis ciclos com intervalo mínimo de 21 dias. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo, sem doenças oportunistas prévias e *Performance status* (PS) pelo ECOG menor que 3 (Grupo A); e o segundo grupo, com PS igual ou maior que 3 ou com doença oportunista prévia (Grupo B) que receberia 50% da dose de epirrubina e de vimblastina e teria a zidovudina (AZT) introduzida no início da quimioterapia. O grupo A receberia AZT somente após o 3º ciclo de quimioterapia. Na análise dos dados, atingiu-se RC em 67% dos pacientes do grupo A e em 20% do grupo B. A mediana de sobrevida para todo grupo foi de 11 meses, sendo que 55% dos pacientes estavam vivos dois anos após o início da

quimioterapia.

No intuito de melhorar os resultados obtidos pelo GICAT, em janeiro de 1993 o Intergupo Europeu de DH-HIV iniciou outro ensaio clínico usando como esquema quimioterápico EVB e adicionando prednisona 40mg/m², por 5 dias. Foi associada AZT (250mg de 12/12h) ou didanosina - DDI (200mg ou 300mg de 12/12h) desde o começo dos ciclos de quimioterapia. O fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos - G-CSF (5mcg/Kg/dia) foi usado do dia 6 ao 20, em todos os ciclos e o tratamento profilático de PCP também foi acrescentado. Até agosto de 1997, 35 pacientes foram consecutivamente alocados. A mediana do PS foi de 1 (extremos de 1 a 3), 26% dos pacientes tinham diagnóstico de AIDS prévio. O percentual de resposta à quimioterapia foi de 91%, sendo 74% de RC e 17% de resposta parcial (RP). Infecção oportunista ocorreu em 8% dos pacientes durante ou após a quimioterapia, em 22 meses de acompanhamento. Neutropenia grau III ou IV foi encontrada em 32% dos pacientes, e trombocitopenia em 10% deles. Dos pacientes que atingiram RC, 38% recaíram. DH isolada ou em associação a infecção oportunista foi causa de óbito em 48% e 9% dos pacientes, respectivamente. A sobrevida mediana foi de 16 meses; a taxa de sobrevida, de 32%; e a sobrevida livre de doença, de 53% em 36 meses.^{4,10}

Um estudo prospectivo multicêntrico, não randomizado, conduzido de maio de 1992 a agosto de 1996, foi publicado por Levine et al¹⁴ e que incluiu 21 pacientes DH-HIV tratados com esquema ABVD padrão e resgate com G-CSF. Neste estudo, nenhum paciente teve uso de *Highly active antiretroviral therapy* (HAART) associado (início do tratamento pré-advento de inibidor de protease). As características dos pacientes acompanham a descrição da literatura, com doença agressiva à apresentação inicial: Estágio IV em 67%, sintomas constitucionais em 90% e medula óssea invadida em 57% dos doentes. A contagem média de células CD4pos foi de 113/mm³ e 29% dos pacientes tiveram uma doença compatível com AIDS antes do diagnóstico de DH. Na análise do resultado terapêutico, a taxa de RC foi de

43% (90% CI, 24%-63%) e de 19% de resposta parcial, ficando em 62% a taxa total de resposta. A sobrevida média foi de 1,5 anos. Apesar do uso de G-CSF, dez pacientes (47,6%) apresentaram neutropenia menor que 500 cel/mm³. No total, nove episódios de infecções oportunistas ocorreram durante a quimioterapia ou logo após o término dela.

O esquema Stanford V (mecloretamina, doxorubicina, vimblastina, vincristina, bleomicina, etoposido, prednisona e G-CSF) foi estudado em pacientes HIVneg pelo grupo de Stanford, Califórnia, como alternativa para o esquema ABVD.¹⁵ Em um grupo de 65 pacientes, obteve-se taxa de sobrevida livre de doença de 87% com esse esquema, e a mediana da sobrevida em três anos foi de 96%. Spina et al¹⁶ apresentaram achados referentes a 50 pacientes HIVpos com diagnóstico recente de DH e tratados com o esquema Stanford V. As características dos pacientes no início do tratamento foram: mediana de idade de 36 anos com extremos de 28 e 63 anos, sendo que 46% dos pacientes eram usuários de drogas, 20% tinham doença compatível com AIDS prévia, mediana de CD4pos de 235/mm³ (extremos de 32-1.008), mediana de HIV-RNA plasmático (carga viral) de 5.841 cópias/ml. Vinte e oito por cento dos casos estavam em estágio II e 46%, em estágio IV, sendo que 42% dos casos tinham invasão de medula óssea e o índice prognóstico internacional foi de 0 em 2%, 1 em 18%, 2 em 26%, 3 em 24%, 4 em 8%, 5 em 20% e 6 em 2%. Os pacientes que atingiram RC ou RP receberam radioterapia com campos envolvidos, em caso de doença mediastinal grosseira (*bulky disease*), ou qualquer massa maior que 5cm de diâmetro, ou se doença esplênica presente. O esquema antiretroviral tríplice foi administrado a todos os pacientes, junto com o tratamento profilático da PCP e candidíase. O G-CSF foi usado na dose de 5mcg/Kg/dia nos dias 3-13 e 17-26 de cada ciclo. Sessenta e oito por cento dos pacientes completaram o tratamento sem doença progressiva, em 10% dos casos. Dos 39 em RC, 18% recaíram em intervalo de 12 meses (com limites de 1-46 meses). Na ocasião da publicação inicial do estudo, 72% dos pacientes estavam vivos e 68% livres de doença em dois anos. A DH foi causa de óbito

em 10 dos 14 pacientes que faleceram. Neutropenia grau III ou IV ocorreu em 82% dos pacientes; PCP ou micobacteriose, em 8%; mucosite, em 42% e neuropatia periférica, em 44%.

Os dados inicialmente sugerem que Stanford V seria mais efetivo que o ABVD padrão no tratamento da DH-HIV, porém os dois estudos têm características populacionais e de condutas muito diferentes, por exemplo: mediana de CD4 do primeiro grupo de 235 células/mm³ e, do segundo, de 113 células/mm³; uso de HAART associado, no primeiro grupo, mas não no segundo. Além disto, apesar da taxa de RC ser maior no grupo tratado com Stanford V (78% *versus* 43%), a mediana de sobrevida dos dois grupos não variou tanto: 18 meses no ABVD e 24 meses no outro grupo.^{14, 16} O esquema Stanford V está sendo avaliado atualmente no Consórcio de AIDS e malignidade.

Tem sido investigado o uso de quimioterapia em altas doses com resgate de células progenitoras de medula óssea para pacientes HIVpos com linfoma. Até o momento, não há tratamento de 2ª linha ou de resgate estabelecido para pacientes cuja quimioterapia inicial falhou. Gabarre et al¹⁷ apresentaram resultados de 11 pacientes tratados entre novembro de 1994 e outubro de 2000. O ESHAP (etoposido, cisplatina, citarabina e metilprednisolona) foi usado como quimioterapia de segunda linha e a mobilização com G-CSF foi feita em 10 pacientes, e coleta de medula óssea em 1 doente. BEAM (BCNU, etoposido, arabinosídeo e melfalan) foi o esquema de condicionamento utilizado para cinco pacientes, enquanto seis o receberam associado à irradiação corporal total.

A composição deste grupo variava da seguinte forma: DH recaída, 5 casos; Linfoma de Burkitt - LB, 3 casos (um em RP, um em recaída de doença, e um com doença resistente); Linfoma Imunoblástico - LI, 2 casos (um em recaída e um em RP); e 1 paciente em recaída de Linfoma Difuso de Grandes Células - LDGC. O esquema HAART foi administrado em 10 pacientes. A *pega* da célula tronco foi adequada em todos eles. A mediana de células CD34pos a serem recebidas foi de 5,8 x 10⁶ células/kg. As

medianas de tempo para a obtenção de granulócitos acima de $500/\text{mm}^3$ e plaquetas acima de $20.000/\text{mm}^3$ foram, respectivamente, de 12 e 11 dias. Na avaliação pós-transplante, sete pacientes estavam em RC (4/5 dos casos de DH, $1/3$ dos de LB, $1/2$ dos de LI e o de LDCG). Todos os pacientes com doença refratária morreram pelo linfoma 1 a 6 meses após o transplante. Dos sete pacientes que atingiram RC, o único paciente tratado antes do HAART faleceu de AIDS. No grupo tratado com HAART, um faleceu por AIDS; um recaiu do linfoma aos 9 meses pós-transplante associado a anemia hemolítica grave; e quatro pacientes (36%) estavam vivos e sem evidência de linfoma aos 5, 10, 20 e 28 meses pós-transplante autólogo de células progenitoras. A sobrevida mediana de todo o grupo foi de 7 meses. Nenhuma infecção oportunista grave ocorreu, apesar de dois pacientes apresentarem reativação do CMV. Os autores concluem que a inclusão de inibidores de protease e o uso de esquema HAART no tratamento de pacientes com linfoma e HIV possibilitaram melhora imunológica e aumento de linfócitos CD4, reduzindo a chance de infecções oportunistas. A inclusão de fatores de crescimento hematopoéticos pode permitir o uso de quimioterapia mais potentes, compatíveis com o grau de agressividade do linfoma nestes pacientes, o que possivelmente levará a maiores taxas de RC e aumento da sobrevida livre de doença.

CONCLUSÃO

Vários estudos publicados demonstram que pacientes com HIVpos têm maior RR para o desenvolvimento de DH. As particularidades dessa relação vêm sendo levantadas. Não se pode, até o momento, concluir sobre a extensão do envolvimento do EBV e LMP-1 na gênese e no perfil de agressividade da DH-HIV, mas seu papel parece estar definido por sua alta prevalência nessa população. As manifestações clínicas de DH podem ser bastante distintas nos HIVneg e HIVpos, o que é um alerta para a suspeita diagnóstica.

A melhora imunológica que se conseguiu para esses pacientes com o uso do esquema

HAART e a conseqüente elevação do nível de CD4 (mesmo sem a normalização da carga viral) diminuiu o número de infecções oportunistas, possivelmente permitindo o uso de quimioterapias mais potentes que as oferecidas no inicialmente, com o aumento na expectativa de vida. Protocolos estão sendo conduzidos, inclusive com quimioterapia em altas doses e resgate de células progenitoras ou mesmo transplante alogênico de medula óssea. O limiar para a agressividade da quimioterapia a ser oferecida, assim como o suporte profilático às infecções, ainda não está estimado para esses pacientes.

Novos estudos prospectivos são necessários para se otimizar o tratamento da DH-HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1758-67.
2. Prior F, Goldberg AF, Conjalka MS, et al. Hodgkin's disease in homosexual men. An AIDS-related phenomenon? *Am J Med* 1986;81(6):1085-8.
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):553-9.
4. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 2001; 37(10):1276-87.
5. Dolcetti R, Boiocchi M, Gloghini A, Carbone A. Pathogenic and histogenic features of HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 2001;37(10):1276-87.
6. Jaffe E, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: a progress report. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(Suppl 1):S8-12.
7. Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic study of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid

- stromal cells. *Cancer* 1991;67:1614-21.
8. Bellas C, Santón A, Manzanal A, 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;20:1520-4.
 9. Tirelli U, Vaccher E, Zagonel V, et al. C30 (Ki-1) positive anaplastic large-cell lymphomas in 13 patients with and 27 patients without human immunodeficiency virus infection. The first comparative clinicopathologic study from a single institution that also includes 80 patients with others immunodeficiency virus-related systemic lymphomas. *J Clin Oncol* 1995;13:373-80.
 10. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV- infected individuals. *Eur J Cancer* 2001;37(10):1306-15.
 11. Audrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French Registry experience. French Registry of HIV- associated tumors. *Ann Oncol* 1993;4:635-41.
 12. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-16.
 13. Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 17 patients. *Cancer* 1994;73:437-44.
 14. Levine Am, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte colony stimulating factor in HIV infected patients with newly diagnosed Hodgkin's: a prospective, multi-institutional AIDS. Clinical Trials Group Study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:444-50.
 15. Horning S, Rosenberg AS, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update. *Ann Oncol* 1996;7 Suppl 4:105.
 16. Spina M, Gabarre E, Vaccher E, et al. Feasibility of the integration of Stanford V chemotherapy regimen with highly active antiretroviral therapy (HAART) and G-CSF in patients with HD and HIV infection [abstract 24]. Program and abstracts of the 5th International Malignancy Conference; 2001 Apr 23-25; Bethesda, Maryland.
 17. Gabarre J, Azar N, Kotb R, et al. High dose chemotherapy(HDC) and autologous stem-cell transplantation (ASCT) for HIV associated lymphoma(Ly) [abstract 23]. Program and abstracts of the 5th International Malignancy Conference; 2001 Apr 23-25; Bethesda, Maryland.