

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Comportamiento de linfoma relacionado con VIH/SIDA en el Instituto "Pedro Kourí". 2004-2005

*Dr. Fernando Miralles Alonso,<sup>1</sup> Dra. Lilia María Ortega González,<sup>2</sup> Dra. Lisset Oropesa González,<sup>3</sup> Dr. Francisco Rodríguez Delgado<sup>4</sup> y Dra. Virginia Capó de Paz<sup>5</sup>*

### RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 20 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ingresados en el Instituto "Pedro Kourí" con diagnóstico de linfoma. Se evaluaron todos los pacientes al inicio del diagnóstico mediante una exhaustiva historia clínica y estudios complementarios como: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, conteo de linfocitos T CD4+, deshidrogenasa láctica, carga viral para VIH, citología y biopsia. De los pacientes, 85 % presentaba conteo de CD4+ por debajo de 350 células/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico, sin embargo, solo 55 % ofrecía cargas virales por encima de 50 000 copias/mL. Histológicamente el subtipo que predominó fue el de células grandes difusas y la localización más frecuente extraganglionar en 70 % de los casos. Llamó la atención la asociación existente entre niveles elevados de deshidrogenasa láctica y localización extranodal del tumor. Se encontró relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el estado de inmunodepresión dado por valores de CD4+ inferiores a 350 células/mm<sup>3</sup> y estadios avanzados (estadios III y IV) de la enfermedad tumoral.

**Palabras clave:** Linfoma relacionado con VIH/SIDA, CD4+.

Ya hace más de 2 décadas, la comunidad médica no conocía de la existencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En la fecha actual esta se ha convertido en la principal causa de muerte de adultos jóvenes, teniendo además una repercusión impresionante en la salud al nivel mundial;<sup>1-3</sup> en su inicio las definiciones incluían ciertas infecciones oportunistas (IO), el sarcoma de Kaposi (SK) y linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC). El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta hace una revisión de la definición del SIDA en el período

de 1985 a 1987 para incluir a pacientes con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) de células B agresivos. La incidencia de LNH ascendió en un desarrollo casi paralelo con la epidemia del SIDA y se diagnosticó en 2 a 3 % de los casos recién identificados.<sup>4-8</sup>

El número de personas con SIDA diagnosticadas con LNH fue en rápido aumento hasta 1995, año en que resulta disponible el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). En general, el entorno clínico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfoma

<sup>1</sup> Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

<sup>2</sup> Máster en Infectología. Especialista de II Grado en Medicina Interna.

<sup>3</sup> Máster en Epidemiología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

<sup>4</sup> Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Medicina Interna.

<sup>5</sup> Doctora en Ciencias. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.

relacionado con el SIDA son muy diferentes de los pacientes sin VIH con linfoma.<sup>9-17</sup> En aproximadamente 90 % de los casos se demuestra la presencia de productos de la infección por virus Epstein Barr (VEB), como son la proteína de membrana del virus -LMP1.<sup>18-20</sup> La inmunodeficiencia y las citopenias, comunes en estos pacientes en el momento de la presentación inicial, son exacerbadas con la administración de la quimioterapia. En consecuencia, el manejo de la malignidad aumenta el riesgo de IO que, a su vez, comprometen aún más el uso de tratamiento adecuado.

Los objetivos de este estudio fueron: describir el comportamiento de los pacientes VIH/SIDA con diagnóstico de linfoma según variables demográficas, exámenes citoquímicos y hematológicos realizados; identificar los tipos histológicos y las localizaciones más frecuentes del linfoma en pacientes VIH/SIDA; y determinar la relación entre conteo de linfocitos T CD4+ y la carga viral con la estadificación del linfoma en pacientes VIH/SIDA.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo, de 20 pacientes ingresados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" con diagnóstico de linfoma, en el período de 1 año, desde enero hasta diciembre de 2004; se escogieron todos los casos diagnosticados como linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) en pacientes seropositivos al VIH o con SIDA.

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Todos los pacientes fueron valorados a partir del diagnóstico de linfoma a través de su historia clínica. Se realizaron investigaciones de laboratorio como son: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), deshidrogenasa láctica (LDH) y conteo de linfocitos T CD4+. Además, determinación de la carga viral para VIH. Los estudios imagenológicos consistieron en: radiografía de tórax PA, ultrasonido abdominal y tomografía axial computadorizada (TAC).

Finalmente se realizaron estudios histológicos por aspiración con aguja fina (BAAF) y biopsia de tejidos. Se diagnosticaron de acuerdo con la clasificación de tumores de la OMS y por estadios de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor.<sup>1</sup>

## RESULTADOS

La mayor parte del universo de trabajo estaba constituida por hombres 18 (90 %). La distribución de acuerdo con el color de la piel se caracterizó por un predominio del color blanco con 16 pacientes (80 %). La vía de transmisión fue por contacto sexual, con predominio de tipo homosexual 15 pacientes para 75 %, bisexual en 15 % de los casos y heterosexual en 2 casos para 10 %. El diagnóstico de linfoma relacionado con infección por VIH fue más frecuente en las edades comprendidas entre 26 y 35 años. Del total de los pacientes incluidos en el estudio, 45 % (9 casos) llevaba tratamiento con TARGA cuando se detectó el linfoma.

El conteo de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico de linfoma estuvo por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> en 12 pacientes (60 %), entre 201 y 350 células/mm<sup>3</sup> en 5 casos (25 %), en el grupo entre 351-500 células/mm<sup>3</sup> hubo 2 casos (10 %) y un solo caso con conteo de CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup> (tabla 1).

En relación con la carga viral se obtuvieron cifras superiores a 50 000 cp/mL en más de la mitad de los casos, es decir, en 11 pacientes para 55 %, entre 20 001-50 000 cp/mL solo 2 casos (10 %) y menos de 20 000 cp/mL en 7 de estos (35 %).

La LDH estuvo por encima de los valores normales en 16 casos para 80 %. La VSG estuvo acelerada en 85 % de la muestra, 17 casos y 55 % de los pacientes presentó cifras de hemoglobina (Hb) por debajo de lo normal (tabla 2).

**TABLA 1.** Distribución de pacientes con linfoma asociado a VIH, según conteo de linfocitos T CD4. IPK-2005

Conteo de CD4	Frecuencia	%
Menos de 200 células/mm <sup>3</sup>	12	60
351 a 500 células/mm <sup>3</sup>	5	25
351 a 500 células/mm <sup>3</sup>	2	10
Más de 500 células/mm <sup>3</sup>	1	5
Total	20	100

**TABLA 2.** Distribución de pacientes con LNH asociado a VIH, según exámenes hematológicos y citológicos. IPK-2005

Exámenes	Frecuencia	%
	LDH	
Normal	4	20
Eleveda	16	80
	Hemoglobina	
Normal	9	45
Disminuida	11	55
	VSG	
Normal	3	15
Acelerada	17	85

### CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS MACROSCÓPICAS

La mayoría de los pacientes (14 casos, 70 %) tenían localización extraganglionar del linfoma; se observó localización ganglionar (cervical, mediastinal, axilar e inguinal), en 4 casos (20 %) y al nivel visceral solamente 2 casos (10 %).

Se determinó la relación entre los valores de LDH y localización del linfoma, y se observó que 80 % de los pacientes (16 casos) tenía elevación de la LDH y de ellos, 12 presentaron localización extranodal, 3 casos localización nodal y uno visceral (tabla 3).

### HISTOLOGÍA

Se presentaron 14 casos (70 %) como linfomas agresivos sobre la base de células B subtipo de células grandes difusas, Linfoma Hodgkin 4 casos (20 %), 1 caso con linfoma inmunoblástico de células B y un caso con linfoma de células pequeñas no hendidas, de Burkitt, respectivamente (tabla 4).

En relación con la estadificación de los pacientes se obtuvieron los resultados siguientes: 13 casos se encontraban entre el III y IV estadio (5 y 8 casos, respectivamente) en el momento del diagnóstico LRS para 65 %, 4 casos estaban en estadio II (20 %) y solo 3 casos (15 %) se encontraban en estadio I.

El conteo de linfocitos CD4+ se relacionó de forma significativa con la estadificación de la enfermedad (estadio A incluye estadio clínico I y II, y estadio B incluye estadio clínico III y IV), demostrándose que a mayor deterioro del sistema

inmunológico (CD4+ menor que 350 células/mm<sup>3</sup>) es más frecuente el diagnóstico de linfoma en estadio avanzado, para un nivel de significación de 95 % (tabla 5).

**TABLA 3.** Relación entre LDH y localización del linfoma en pacientes VIH/ SIDA. IPK-2005

Localización	LDH		Total
	Normal	Eleveda	
Nodal	1	3	4
Extranodal	2	12	14
Visceral	1	1	2
Total	4	16	20

**TABLA 4.** Distribución de pacientes con linfoma asociado a VIH, según tipo histológico. IPK-2005

Histología	Frecuencia	%
Células B grandes difusas	14	70
Linfoma linfoblástico de células B	1	5
Linfoma de células pequeñas no hendidas, de Burkitt	1	5
Linfoma Hodgkin (celularidad mixta)	4	20
Total	20	100

**TABLA 5.** Relación entre el conteo de linfocitos T CD4 y la estadificación del linfoma en pacientes VIH/SIDA. IPK-2005

Conteo de CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	Estadificación		Total
	Estadio A	Estadio B	
Menor que 350	5	12	17
Mayor que 350	3	0	3
Total	8	12	20

p < 0,05

### DISCUSIÓN

Los pacientes infectados con VIH tienen un alto riesgo para desarrollar linfomas cuando se compara con la población general.<sup>1,2,5</sup> Este estudio se caracterizó desde el punto de vista epidemiológico por una mayor frecuencia en hombres de color de piel blanca, adulto joven y de conducta homosexual, distribución similar a lo descrito en la

literatura general,<sup>5,6</sup> lo que se explica por la mayor incidencia de pacientes VIH con dichas características y conducta sexual.

Antes del diagnóstico LRS, 45 % de los pacientes recibían TARGA, mientras que el resto resultó inicio clínico de SIDA con el diagnóstico del linfoma; resultados similares se obtuvieron en estudios realizados por *Mocroft* y otros.<sup>14</sup> No existen dudas de que el desarrollo de esta pandemia sufrió modificaciones con la introducción de la TARGA, el cual logró una disminución de las IO y constituyó un impacto sobre la incidencia de LPSNC y otros tumores.<sup>9-15</sup> Sin embargo, iguales resultados no han sido documentados en casos de LNH sistémico, ni de LH, quizá porque el proceso de linfomagénesis que se pone en marcha en situación de inmunodepresión tiene un período de latencia prolongado y no se detiene necesariamente tras el inicio del tratamiento.<sup>16,17</sup> Factores como la falta de adherencia al tratamiento y la aparición de resistencia a drogas antirretrovirales deben ser considerados para determinar la verdadera repercusión de la TARGA en la genesis de estos tumores.<sup>9</sup>

En relación con los linfocitos T CD4+ se observó marcada disminución del conteo de CD4+, la mayoría de los autores han publicado la presencia de deterioro inmunológico, dado por depresión de linfocitos CD4+ en pacientes VIH/SIDA que desarrollan linfoma.<sup>3,7,18</sup> Estas observaciones sugieren que la inmunosupresión es un factor desencadenante de procesos malignos en pacientes VIH/SIDA.

De los pacientes, 55 % presentó cifras de carga viral por encima de 50 000 cp/mL, lo que presupone que esta variable no constituye un marcador de predicción para el desarrollo de linfoma en pacientes infectados por VIH. Sus limitaciones como predictor se justifican a través de 2 elementos fundamentales: 1. El VIH-1 circulante en sangre está por debajo de 2 % del total existente en todo el organismo, el resto está en los tejidos linfáticos y otros tejidos; 2. Las cepas de VIH en diferentes lugares del mundo están en continuo cambio y recombinándose unas con otras, por tal razón las tecnologías utilizadas para determinar carga viral no consiguen detectar nuevos genotipos.<sup>14</sup>

En la mayoría de los casos se presentaron cifras de LDH elevadas, iguales resultados fueron encontrados en la bibliografía consultada;<sup>21,22</sup> autores como *Vaccher* and *Tirelli*<sup>23</sup> establecen que esta enzima sirve como marcador pronóstico de la enfermedad, porque existe una conexión entre esta y el grado de inmunosupresión del paciente.<sup>13,14,23</sup> Si se tiene en cuenta que esta enzima es un indicador muy sensible del estado del metabolismo celular, además está presente en casi todos los tejidos del cuerpo y su elevación responde a daño celular, se infiere que los niveles altos de LDH provienen de la fabricación de la enzima por las células tumorales y su valor está directamente relacionado con la capacidad proliferativa del linfoma. La VSG y el hemograma resultaron alterados en más de 50 % de los pacientes, lo que tiene congruencia con lo observado en toda la literatura referente a LRS.<sup>1-5,21</sup> La disminución de la hemoglobina fue una de las primeras variables con significación pronóstica en relación con la supervivencia de los pacientes con linfoma; aunque con el tiempo su importancia ha ido decreciendo, sin embargo, confiere mal pronóstico en aquellos casos de linfoma con afectación comprobada de la médula ósea.

El linfoma presentó una localización extraganglionar en 70 % de los pacientes, lo que coincide con los registros revisados.<sup>7,21-24</sup> *Kaplan* y otros<sup>7</sup> al igual que *Levine* y otros,<sup>25</sup> encontraron que la participación extranodal está relacionada con una disminución de la supervivencia en pacientes con diagnóstico de linfoma y SIDA estudiados por ellos.

Histológicamente existió predominio de linfoma no Hodgkin, subtipo células B grandes difusas; iguales resultados se recopilan en otros ensayos.<sup>6,21,22</sup> En el caso de los linfomas Hodgkin se observó un predominio del subtipo celularidad mixta; *Levine* y otros,<sup>25</sup> refieren que el linfoma de Hodgkin constituye una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en estos pacientes, sin embargo, hasta la fecha no se reconoce como enfermedad marcadora de SIDA. *Spina* y *Vaccher*<sup>22</sup> describen un comportamiento agresivo de este tipo de tumor y pobre respuesta al tratamiento, si se compara con los pacientes no

VIH. El subtipo histológico constituye el factor individual más importante en los LNH relacionados con SIDA. El patrón arquitectónico difuso formado mayoritariamente por células grandes, tiene un pronóstico desfavorable, por lo que en opinión de los autores del presente trabajo, el predominio de este subtipo histológico guardó estrecha asociación con la evolución y mortalidad de los pacientes.

Se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grado de inmunodepresión del paciente y el estadio de evolución del tumor en el momento del diagnóstico, esta relación la describen también otros autores como *Kaplan* y otros,<sup>7</sup> quienes reportan además que estos factores tienen valor pronóstico en la supervivencia del paciente y en la respuesta al tratamiento oncológico.

El presente estudio demuestra la importancia del estado inmunológico del paciente y su relación con los estadios del linfoma. Esto sugiere que el control adecuado y seguimiento periódico de los pacientes VIH/SIDA permitiría un diagnóstico precoz de linfoma, es decir, en estadios iniciales y por ende una intervención oportuna, lo que revertiría en un impacto positivo en la supervivencia de estos pacientes.

#### **Behaviour of HIV/AIDS-related lymphoma in “Pedro Kouri” Institute. 2004-2005**

#### **SUMMARY**

A prospective and descriptive study of 20 patients infected with HIV and admitted to “Pedro Kouri” Institute of Tropical Disease after a diagnosis of lymphoma was conducted. They were all evaluated at the onset of diagnosis by a thorough medical record exam and supportive studies such as complete blood count, globular sedimentation speed, CD4+ count, lactic acid dehydrogenase, HIV viral load, cytology and biopsy. Of this number, 85% presented with CD4+ count under 350 cell/mm<sup>3</sup> at the time of diagnosis; however, only 55% showed viral loads exceeding 50 000 copies/mL. The predominant histological subtype was large diffuse cells and the most frequent location was the extrapulmonary site in 70% of cases. It called our attention that high levels of lactic acid dehydrogenase and extrapulmonary location of tumors were related. Statistically significant association was found ( $p < 0.05$ ) between immunosuppression condition of the patients given by CD4+ count below 350 cell/mm<sup>3</sup> and advanced staging of the tumoral disease (stages III and IV).

**Key words:** HIV/AIDS-related lymphoma, CD4+.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Ziegler JL, Beckstad JA, Volberding PA. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1984;311(9):565-70.
- Soler M, Sanjose S, Ribera JM, Dalmaso L, Casanova J. Epidemiology of AIDS associated malignances. *AIDS Rev* 2001;5:44-51.
- Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR. HIV viral load markers in clinical practice: recommendations of an International AIDS Society-USA Expert Panel. *Nat Med* 1996;2:625-9.
- Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el VIH. *Med Clin (Barc)* 2002;118(6):225-36.
- Goudert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kigma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 2003;351:1833-9.
- Knowles DM, Chamulak GA, Subar M. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 1988;108(5):744-53.
- Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E. AIDS associated non Hodgkin lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1999;261:5:719-24.
- International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adult. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(22):1823-30.
- Gerard L, Galicier L, Boulanger E. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(1):81-7.
- Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17(10):1521-9.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:3406-12.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-44.
- Herida M, Mary-Krause M. 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;21:3447-53.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
- CASCADE Collaboration. Change in the uptake of antiretroviral therapy and survival in persons with known duration of HIV infection in Europe. *HIV Medicine* 2000;1:224-31.
- Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV survival including the CASCADE EU Concerted Action . Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000;355:1131-7.
- Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2177-83.

18. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon:IARC Press; 2001.
20. Simonelli C, Spina M, Cinelli R. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003;21: 3948-54.
21. Lester D, Thompson LD, Fisher SI, Chu W, Nelson A. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol* 2004;121(5):727-38.
22. Spina M, Vacher E, Nasti G. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000;27(4):480-8.
23. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simnelli C, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus related non Hodgkin's lymphoma: a single institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996;14:2217-23.
24. Re A, Casari S, Cattaneo C. Hodgkin disease developing in patients infected by human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001;92(11):2739-45.
25. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000;27(4):442-53.

Recibido: 7 de abril de 2006. Aprobado: 27 de agosto de 2006.  
Dr. *Fernando Miralles Alonso*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". AP 601, CP 11300, Ciudad de La Habana. Teléf.: 2020652. Fax: 2046051. Correo electrónico: miralles@ipk.sld.cu