

**Relato de Caso**

## **Recidiva de doença de Hodgkin em paciente HIV positivo.**

Relapse of Hodgkin's disease in HIV patient.

*Haroldo Coelho da Silva<sup>1</sup>, Thiago Prudente Bártholo<sup>2</sup>, Oswaldo Ítalo Siciliano<sup>3</sup>, Fernão Pougy da Costa Pinto<sup>4</sup>.*

### **RESUMO**

A doença de Hodgkin em paciente HIV positivo é cinco a dez vezes mais comum e tem maior probabilidade de recidiva, se comparada à população com sorologia negativa. Os autores descrevem o caso de um paciente de 33 anos, HIV positivo, com derrame pleural volumoso, que teve de ser submetido à toracotomia com biópsia pleural para diagnóstico de recidiva de doença de Hodgkin. A recidiva ocorreu quatro anos após o início da doença, tendo se apresentado com um subtipo histológico diferente, por provável efeito da quimioterapia prévia.

**Descritores:** doença de Hodgkin, HIV, derrame pleural.

### **ABSTRACT**

Hodgkin's disease is fivefold to tenfold greater and have higher incidence of relapse in HIV infected population compared with HIV seronegative population. In this case report, the authors describe a thirty three years old, HIV positive man, with an extensive pleural effusion that was submitted to a toracotomy with pleural biopsy to elucidate the diagnosis of Hodgkin's disease relapse. The recidive occurred after four years from the beginning of the disease and presented with a different histologic subtype probably because of the effects of the previous chemotherapy.

**Keywords:** Hodgkin's disease, HIV patient, pleural effusion.

### **INTRODUÇÃO**

A doença de Hodgkin é uma doença maligna, que acomete primariamente os linfonodos<sup>2</sup>. Sua etiopatogenia, provavelmente, está relacionada ao vírus Epstein Barr (EBV), principalmente no paciente HIV positivo, onde a grande maioria das células neoplásicas, se não todas, são positivas para EBV<sup>1</sup>. No paciente HIV positivo, além de sua incidência aumentada, a doença apresenta-se, geralmente, com sintomas B, em um estágio avançado e de pior prognóstico.<sup>1-3</sup> O principal subtipo nestes pacientes é a celularidade mista, e a probabilidade de recidiva está aumentada.<sup>3</sup> Neste

caso, houve recidiva da doença quatro anos após seu início. O diagnóstico foi estabelecido por toracotomia com biópsia pleural.

### **RELATO DO CASO**

Homem de 33 anos, sabidamente HIV positivo há cinco anos, foi admitido no Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ). Apresentava queixa de dispnéia aos mínimos esforços, astenia, febre vespertina diária com sudorese noturna e perda ponderal importante. Estava em uso regular de terapia anti-retroviral (didanosina + lamivudina + efavirenz). Passado de neurotoxoplasmose há

1. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Professor Assistente de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4. Professor Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não há conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Haroldo Coelho da Silva. Rua Castro Barbosa, 36/904, bloco 2, Grajaú, CEP 20540-230, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
E-mail: harcoelho@terra.com.br.

Recebido em 20/02/2009 e aceito em 03/03/2009, após revisão.

cinco anos, herpes oftálmica há quatro anos e doença de Hodgkin IV B, subtipo celularidade mista, também há quatro anos, tratada com oito ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina). Relatava hemotransfusão e alergia à dipirona. Ex-tabagista de 40 maços-ano. Negava etilismo e uso de drogas ilícitas. Referia relações sexuais freqüentes, com uso de preservativo, com parceiro fixo soropositivo para HIV.

Paciente em regular estado geral ao exame, hipocorado (+2/+4), acianótico, febril (38°C), taquipnéico (22irpm) sem esforço respiratório e hipohidratado (+1/+4). Cavidade oral sem alterações. Ausência de linfonomegalia cervical. Pressão arterial de 100 x 60mmHg. Ritmo cardíaco regular, com freqüência cardíaca de 100bpm, sem sopros audíveis à ausculta. Exame do aparelho respiratório evidenciando expansibilidade diminuída e macicez em base esquerda, com murmúrio vesicular inaudível nesta localização. Abdomen peristáltico, flácido, com fígado palpável à 7cm do rebordo costal direito na linha hemiclavicular, doloroso à palpação. Traube maciço, com baço palpável à 5cm de rebordo costal esquerdo e doloroso à palpação. Ausência de macicez móvel de decúbito. Membros inferiores sem alterações.

Exames laboratoriais: hemoglobina = 11,2mg/dl; hematócrito = 36%; leucometria = 13300/mm<sup>3</sup> com 11% de linfócitos, 76% de neutrófilos e 4% bastões. Glicose, uréia, creatinina, sódio e potássio normais. Último CD4 = 527 céls/μl e carga viral indetectável, ambos realizados quatro meses antes da internação.

Radiografia de tórax mostrava volumoso derrame pleural, que velava metade de hemitórax esquerdo (Figura 1).

Durante a investigação diagnóstica, foram colhidas: 1) duas amostras de hemocultura, que foram negativas; 2) uma amostra de urinocultura, que foi negativa; 3) duas amostras de escarro induzido para pesqui-

sa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que foram também negativas.

Tomografia computadorizada de tórax revelou extenso derrame pleural à esquerda, com deslocamento do mediastino em sentido contralateral, além de linfonodos mediastinais limítrofes (Figura 2). Tomografia computadorizada de abdome e pelve mostrou hepatoesplenomegalia com linfonodos periportais limítrofes e pelve sem alterações (Figura 3).

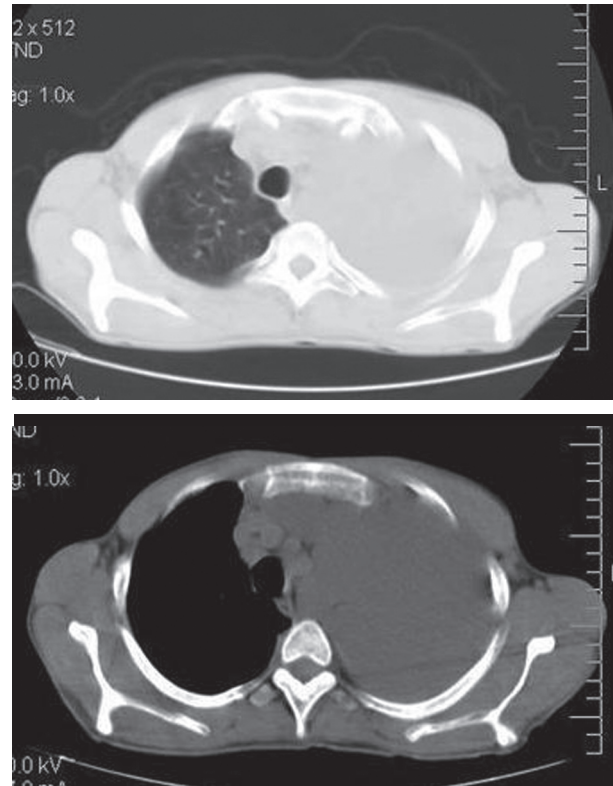


Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax: extenso derrame pleural à esquerda com deslocamento do mediastino em sentido contralateral, além de linfonodos mediastinais limítrofes.

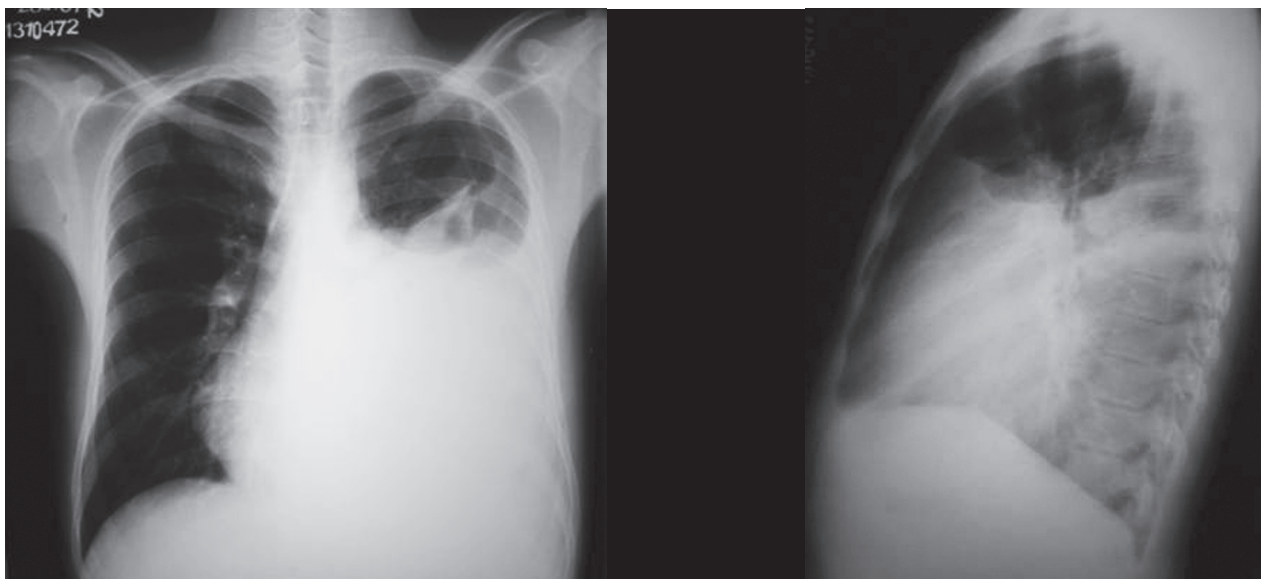


Figura 1 – Radiografias de tórax em PA e perfil: volumoso derrame pleural com velamento da metade do hemitórax esquerdo.

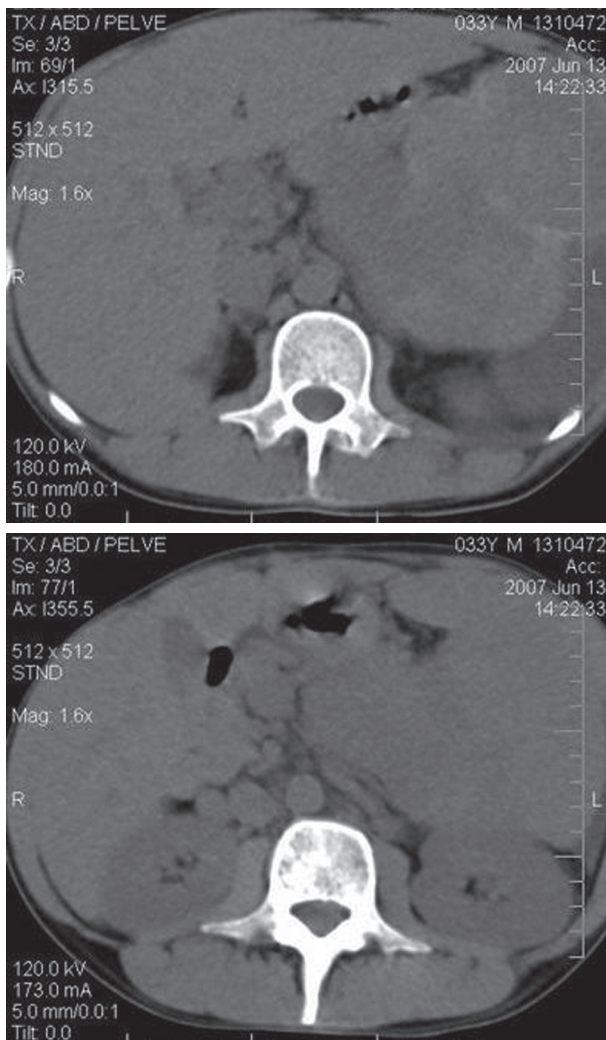


Figura 3 – Tomografia computadorizada de abdome e pelve: hepatoesplenomegalia com linfonodos periportais limitrofes e pelve sem alterações.

Realizada toracocentese à esquerda, que evidenciou exsudato, com pesquisa de BAAR negativa, pesquisa direta de fungos negativa, gram e cultura para germes comuns negativas. Citologia evidenciou presença de muco, raríssimos leucócitos e restos celulares amorfos.

O paciente foi submetido à biópsia pleural fechada, cuja toracocentese revelou líquido com as mesmas características da anterior. Nesta amostra, a citologia evidenciou muco, alguns leucócitos (predomínio de linfócitos), raros macrófagos, restos celulares amorfos e ausência de células mesoteliais. A análise dos fragmentos de biópsia não foi conclusiva, sendo necessário prosseguir na investigação.

Realizada pleuroscopia que revelou pleura normal com pulmão bastante irregular e vários nódulos difusos e heterogêneos, com presença de granulações grosseiras com “aspecto em sagu”. Líquido pleural exsudativo com pesquisa de BAAR negativa, pesquisa direta de fungos negativa, gram e cultura para germes comuns negativas. Citologia mostrou células mesote-

liais reacionais em meio a leucócitos, raras hemácias e fundo amorfo. Ausência de células malignas. Biópsia de pleura mostrou fragmento pardacento e elástico e revelou pleura espessada por fibrose, com infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário de padrão inespecífico. Ausência de neoplasia na amostra.

A evolução do paciente, em 22 dias de internação, apresentava agravamento do emagrecimento, febre diária com picos de 38,7°C e recidiva rápida do derrame pleural à esquerda, após cada esvaziamento da cavidade. Duas hipóteses diagnósticas persistiam: tuberculose e recidiva de doença de Hodgkin. Após ampla discussão com o serviço de Hematologia do HUPE, optou-se por iniciar, empiricamente, esquema RIP (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) e acompanhar a evolução ambulatorial do paciente. Um mês após a alta hospitalar, o paciente retornou ao ambulatório bastante emagrecido, hipocorado, relatando febre diária com sudorese noturna e piora importante da dispnéia. Referia uso regular do esquema RIP. Radiografia de tórax mostrou hemitórax opaco à esquerda.

Na reinternação, nova tomografia de abdome mostrou baço infiltrado e heterogêneo. No terceiro dia da internação, o paciente foi submetido à toracotomia com biópsia, que revelou pleura espessada e diafragma infiltrado com lesões endurecidas que cobriam toda a superfície deste, com aspecto brancacento. A análise do líquido pleural foi, novamente, pouco elucidativa. A citologia evidenciou material hipocelular, constituído por leucócitos mononucleares típicos em fundo amorfo, com ausência de malignidade na amostra.

A biópsia pleural na congelação não mostrou malignidade. A análise posterior do fragmento evidenciou pleurite fibrinosa. Na biópsia de partes moles à macroscopia, observavam-se dois fragmentos pardo-azulados, contendo múltiplos nódulos de tecido pardo-amarelados e firmes. A microscopia mostrou pleura com nódulos tumorais com necrose parcial, constituídos por grandes células tipo histiocitárias atípicas. Aspecto compatível com doença de Hodgkin, subtipo depleção linfocitária.

Após o diagnóstico de recidiva da doença de Hodgkin, o esquema RIP foi suspenso e o Serviço de Hematologia do HUPE foi novamente contactado, sendo realizada uma biópsia de medula óssea, que evidenciou hiperplasticidade, com infiltrado neoplásico consistente com doença de Hodgkin. Optou-se por repetir o esquema ABVD e dar alta hospitalar, com retorno ambulatorial. Após um mês, o paciente retornou com piora da dispnéia, devido a derrame pleural volumoso, e optou-se por mudar novamente o esquema DHAP (dexametasona, arabinosídeo C em alta dose e cisplatina). Por refratariedade a este esquema, foi tentado esquema ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo). No vigésimo oitavo dia deste terceiro esquema, o paciente foi reinternado e evoluiu para óbito no segundo dia de internação.

## DISCUSSÃO

Na investigação de um paciente HIV com passado de doença de Hodgkin, com queixa de astenia, dispnéia, febre com sudorese noturna, perda ponderal e extenso derrame pleural exsudativo, as hipóteses de doenças infecciosas e doenças neoplásicas devem fazer parte do diagnóstico diferencial. Neste caso, o paciente trazia exames recentes de CD4 e carga viral demonstrando boa imunidade, com boa resposta ao tratamento antirretroviral. Tendo em vista o fato de as doenças infecciosas oportunistas geralmente se apresentarem com CD4 menor que 200cél/μl, esta hipótese fica menos provável.<sup>4</sup> Portanto, neste paciente, as hipóteses mais plausíveis seriam a de tuberculose pulmonar e a recidiva da doença de Hodgkin.

A doença de Hodgkin é mais comumente observada nos pacientes com imunossupressão moderada, enquanto que sua incidência declina em pacientes com imunossupressão grave (CD4 menor que 200cél/μl).<sup>5</sup> Mesmo após a introdução do HAART, a incidência desta doença tem aumentado.<sup>6,7</sup> Na tentativa de diferenciar essas duas entidades, foi realizada a investigação inicialmente até a pleuroscopia, porém sem definição diagnóstica até aquele momento.

Foi iniciado o esquema tuberculostático empírico, na tentativa de avaliar a evolução; entretanto, o paciente não obteve resposta a esse esquema, sendo reinternado para realizar toracotomia com biópsia, essa sim diagnóstica. Um fato relevante foi o achado de um subtipo histológico atual da doença de Hodgkin (depleção linfocitária), diferente do encontrado inicialmente (celularidade mista). Isto ocorre na recidiva, em sítios previamente tratados com quimioterapia, onde as características morfológicas são completamente diferentes, se comparadas à apresentação anterior.<sup>8</sup> Nesses casos, o padrão histológico é caracterizado por raras células de Reed-Sternberg e depleção linfocitária importante, como no caso deste paciente.<sup>8</sup>

Havia dois fatores importantes que favoreciam a recidiva da doença de Hodgkin, pois além do paciente ser soropositivo para HIV, ele se enquadrava no estágio IV B na primeira apresentação.<sup>3,9</sup> Este paciente, assim como a maioria dos pacientes HIV com doença de Hodgkin, tem envolvimento extranodal comprovado por invasão neoplásica na medula óssea.<sup>1</sup> Após tentativa de repetir ABVD, o paciente tentou dois esquemas de resgate sem sucesso, evoluindo para óbito quatro meses após a definição diagnóstica.

## REFERÊNCIAS

1. Connors JM. Hodgkin lymphoma. In: Goldman L, Ausiello A, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.1420-6.
2. Glass C. Role of the primary care physician in Hodgkin lymphoma. *Am Family Physician* 2008; 78:615-22.
3. Diehl V, Re D, Josting A. Hodgkin's disease: clinical manifestation, staging and therapy. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Livingstone; 2005.
4. Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: Aids and related disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005: 1076-139.
5. Biggar RJ, Jeffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV / AIDS. *Blood* 2006; 108:3786-91.
6. Landgren O, Caporaso NE. New aspects in descriptive, etiologic and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. *Hematology / Oncology. Clin North Am* 2007; 21:825-40.
7. Matazar MJ, Zelenets AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am* 2008; 46:175-98.
8. Pileri SA, Falini B, Stein H. Pathobiology of Hodgkin's lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Livingstone; 2005.
9. Canellos GP. Relapse and refractory Hodgkin's lymphoma: new avenues? *Hematology / Oncology. Clin North Am* 2007; 21:929-41.