

LIMFOM ASOCIAT INFECȚIEI HIV – SERIE DE DOUĂ CAZURI CLINICE

Asist. Univ. Dr. Liana-Cătălina Gavriliu^{1,2},
Conf. Univ. Dr. Otilia-Elisabeta Benea^{1,2}

¹UMF „Carol Davila”,

²Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

REZUMAT

Introducerea terapiei antiretrovirale a îmbunătățit semnificativ prognosticul și durata de viață a pacienților seropozitivi. În paralel s-a schimbat și profilul afecțiunilor maligne asociate infecției HIV. Dintre acestea, limfoamele, având o incidență mai mare decât în populația generală, reprezintă o importantă cauză de morbiditate și mortalitate în rândul acestor pacienți.

Prezentăm două cazuri de infecție HIV asociată cu limfom. În prima situație, pacientul, nou depistat cu infecție HIV și având un status imunologic bun, a fost diagnosticat cu limfom non-Hodgkinian tip Burkitt, evoluția fiind fulminantă către deces. În al doilea caz, pacientul cunoscut de peste două decenii cu infecție HIV și prezentând răspuns imunologico-virusologic discordant la terapia antiretrovirală, a fost diagnosticat cu limfom Hodgkin, cu o evoluție favorabilă sub tratament chimioterapic. Ambii pacienți au necesitat investigații exhaustive și o susținută colaborare interdisciplinară pe întreg parcursul demersurilor diagnostice și terapeutice.

Cuvinte cheie: HIV, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin

INTRODUCERE

Introducerea terapiei antiretrovirale combinate (TARVc) a ameliorat semnificativ prognosticul și durata de viață a pacienților seropozitivi. Concomitent cu îmbunătățirea controlului viral, s-a înregistrat și o modificare a panelului de afecțiuni maligne asociate infecției HIV. Sarcomul Kaposi, afecțiune definitivă pentru stadiul C al infecției, a înregistrat o diminuare a incidenței. Deși neomogen, și în rândul limfoamelor maligne non-Hodgkiniene (LMNH) s-a observat aceeași tendință per ansamblu, cu diferențe între subtipuri: diminuarea ratei limfomului difuz cu celulă mare B, limfomului primar cerebral, limfomului plasmablastic, limfomului cu efuzii primare, dar cu menținerea stabilă a ratei limfomului Burkitt. Alte afecțiuni oncologice, cum

sunt tumorile solide și limfomul Hodgkin (LH), afecțiune malignă nedefinitivă pentru SIDA, au păstrat o incidență stabilă, respectiv au demonstrat o creștere a incidenței la pacienții cu infecție HIV după introducerea TARVc (1, 2). Totuși, deși TARVc a adus beneficii în privința statusului imun și a controlului replicării virale, incidența limfoamelor în rândul acestor pacienți a rămas mai crescută decât în populația generală. Astfel, LH este de 5-15 ori mai frecvent în rândul pacienților cu infecție HIV (1, 3, 4), iar LMNH este de 60-200 mai frecvent la pacienții HIV față de populația generală (5, 6).

De obicei pacienții sunt diagnosticați într-un stadiu tardiv al suferinței hemato-oncologice, prezintă afectare extraganglionară și semne B de boală (febră, pierdere ponderală, transpirații profuze nocturne).

Autor corespondent:

Liana-Cătălina Gavriliu, I.N.B.I. „Prof. Dr. Matei Balș”, Str. Calistrat Grozovici Nr.1, Sect. 2, București.

E-mail: lianagavriliu@yahoo.com

Anterior introducerii TARVc, evoluția sub tratament specific a pacienților HIV cu limfoame era nefavorabilă, grefată de multiple complicații și de dezvoltarea infecțiilor oportuniste. Introducerea TARVc a permis control imunologic și determinat obținerea unui răspuns mai bun al limfoamelor la chimioterapie, cu îmbunătățirea supraviețuirii pacienților (7, 8).

Prezentăm două cazuri de infecție HIV asociate cu limfom. În prima situație, pacientul, nou depistat cu infecție HIV și având un statut imunologic bun, a fost diagnosticat cu limfom non-Hodgkin de tip Burkitt, evoluția fiind fulminantă către deces. În al doilea caz, pacientul cunoscut de peste două decenii cu infecție HIV și prezentând răspuns imunologico-virusologic discordant la terapia antiretrovirală, a fost diagnosticat cu limfom Hodgkin și până în momentul de față a avut o evoluție favorabilă sub tratament chimioterapic.

PREZENTAREA CAZURILOR

Pacient 1

Pacient de sex masculin, în vârstă de 27 de ani, s-a prezentat în clinica noastră în luna februarie 2014, pentru simptomatologie debutată cu circa două luni anterior asociind adenopatii multiple cu creștere rapidă și marcată în dimensiuni, dureri lombare cu iradiere în membrele inferioare, dureri abdominale, diplopie. Anterior prezentării în clinica noastră, pacientul a fost spitalizat într-o unitate medicală oncologică, unde s-a practicat biopsie ganglionară, iar examenul histopatologic efectuat a relevat limfadenită granulomatoasă.

Din istoricul pacientului reținem serologii HIV discordante cu doi ani anterior.

Examenul fizic la internare a relevat pacient febril (38°C), tahicardic (100 bpm), TA=110/70 mmHg, palid, cu multiple adenopatii cu dimensiuni de 2-3 cm laterocervicale, submandibulare, supraclaviculare, axilare, inginale, bloc adenopatic axilar drept de aproximativ 16-17

cm extins către peretele anterior toracic drept, ptoză palpebrală dreapta, hepatosplenomegalie (marginea inferioară hepatică palpabilă la 3 cm sub rebordul costal, splină palpabilă la 4 cm sub rebordul costal). Examenul neurologic a identificat pareză de nervi cranieni III, IV, VI stânga (ptoză palpebrală și pupilă fixă), hiposensibilitate în teritoriul nervului V stâng și a ramurii mandibulare drepte, pareză de nerv XII stâng, tetrapareză cu afectarea predominantă a membrilor inferioare, semn Babinski pozitiv bilateral. Restul examenului clinic pe aparate și sisteme a fost în limite normale.

Analizele de laborator la internare au arătat 7140 leucocite/mmc (41,8% limfocite, 43,1% neutrofile, 6,7% monocite, 8,4% eozinofile), anemie normocromă normocitară (10,4 g/dl), 183.000/mmc trombocite, VSH=90 mm/1h, PCR=192 mg/l, procalcitonină negativă, retenție azotată (creatinină=1,7 mg/dl), transaminaze normale, LDH semnificativ crescut (4810 U/l), acid uric crescut (14,5 mg/dl). S-au recoltat hemoculturi al căror rezultat negativ a fost disponibil la șapte zile.

Infecția HIV a fost confirmată: anticorpi antiHIV 1+2 pozitiv (două probe), Wester-Blott HIV1 pozitiv. Evaluarea imunologico-virusologică a evidențiat 442 limfocite CD4 și HIV-RNA=193522 copii/ml. Bilanțul virusologic a fost completat cu serologie Toxoplasmă gondii (anticorpi IgM și IgG negativi), CMV (anticorpi IgM negativi, anticorpi IgG pozitivi), virus Epstein-Barr (anticorpi IgM negativi, nu s-au efectuat anticorpi IgG), AgHBs negativ, AchBs pozitivi, AcVHC negativ. Testul Quantiferon TB a fost pozitiv.

S-a repetat biopsia ganglionară. Examenul histopatologic a evidențiat țesut conjunctiv adipos prezentând proliferare malignă cu celulă medie, cu frecvente mitoze și apoptoze și indice mitotic înalt; frecvente macrofage cu corpi tangibili formând aspect de cer înstelat. Examenul imunohistochimic (IHC) a arătat L26/CD20 pozitiv în celulele tumorale, TdT negativ, Ki67

pozitiv în 95% dintre celulele tumorale, CD10 pozitiv difuz, Bcl2 negativ în celule tumorale, CD3 negativ în celulele tumorale, pozitiv în limfocitele mici reactive, Bcl6 pozitiv în celulele tumorale, CD79a slab pozitiv în celulele tumorale, PAX5 pozitiv difuz, MPO negativ. Aspectul examenului histopatologic și IHC a fost compatibil cu LMNH cu celulă B neclasificabil, cu aspecte intermediare între LMNH difuz cu celulă mare B și limfom Burkitt. S-a completat evaluarea hematologică prin efectuarea puncției biopsie osoasă. Medulograma a arătat densitate celulară bogată, 85% celule blastice, cele mai multe dintre ele de talie medie, cu citoplasmă redusă și bogată bazofilie cu vacuole citoplasmice. Examenul IHC a evidențiat afectare medulară difuză și a confirmat diagnosticul de LMNH cu celulă medie tip Burkitt (Fig. 1-3). Testele bacteriologice efectuate din fragmentul bioptic ganglionar

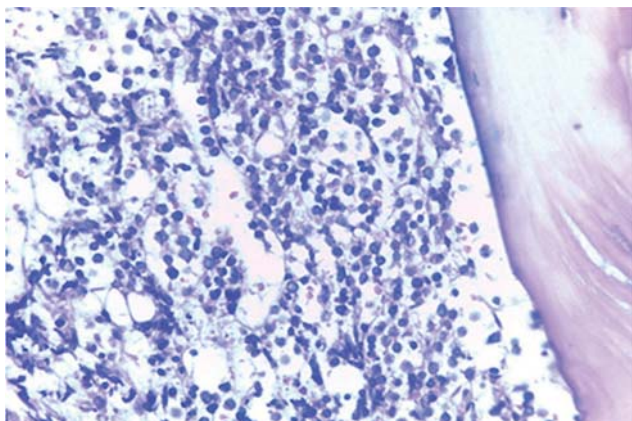


Figura 1. Măduvă osoasă pacient 1. Colorație Hemaxilină-Eozină, obiectiv 40x

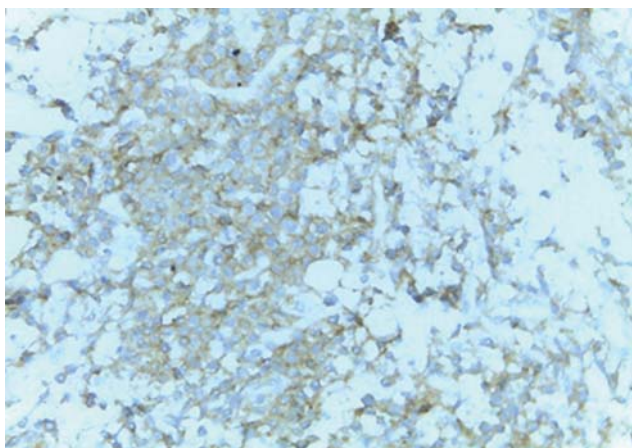


Figura 2. Imunohistochimie CD10 măduvă osoasă pacient 1, obiectiv 40x

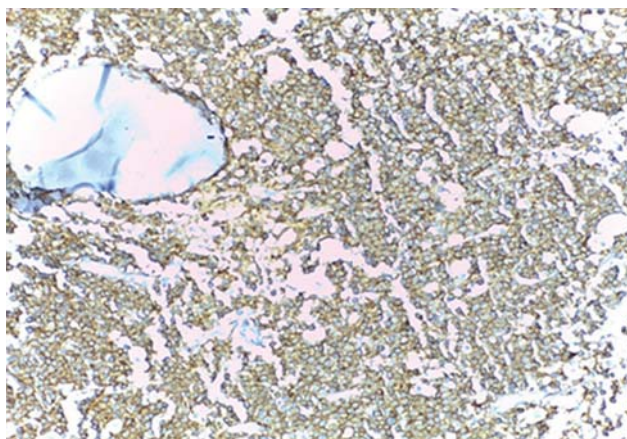


Figura 3. Imunohistochimie CD20 măduvă osoasă pacient 1, obiectiv 40x

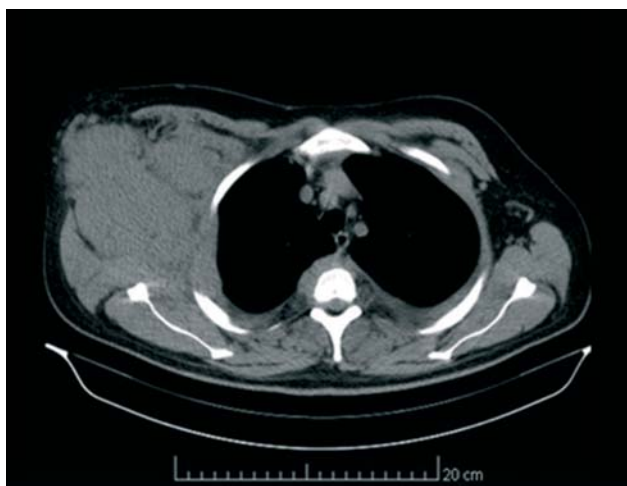


Figura 4. Tomografie toracică pacient 1. Masă tisulară axilară dreaptă de mari dimensiuni formată prin confluarea mai multor leziuni. Leziuni cu caracteristici similare la nivel parietal toracic, în adiacența arcurilor costale și paravertebral toracic.

și din aspiratul medular au fost negative pentru etiologia bacteriană, fungică, tuberculoasă.

Examinarea tomografică toracică (Fig. 4) a arătat masă tisulară cu dimensiuni de 121/113 mm axial și 136 mm cranio-caudal, fără priză de contrast, formată prin confluarea mai multor leziuni, cu localizare la nivelul axilei drepte. Leziuni cu caracteristici similare au fost decelate la nivel parietal toracic, în adiacența arcurilor costale anterioare II stânga, III bilateral, IV și V stânga, VI bilateral și a arcurilor laterale ale coastelor VIII și X bilateral, fără interesarea corticalei osoase. În același context s-au evidențiat multiple mase paravertebrale, anterolaterale, la nivel toracal T1-T10 cu dimensiuni maxime 38/22 mm axial, fără distrugerea corticalei osoase.

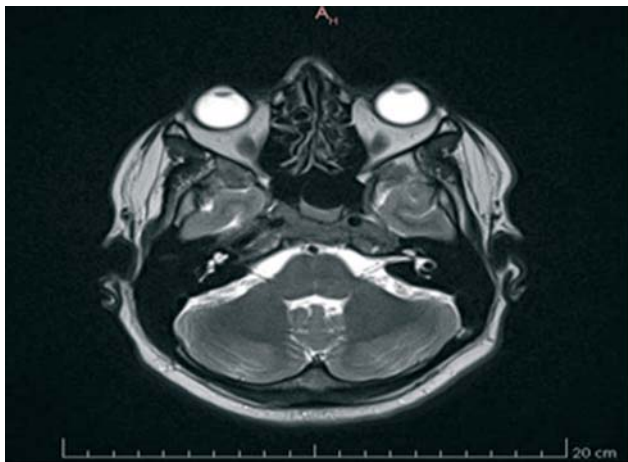


Figura 5. RMN cerebral pacient 1. Leziune infiltrativă la nivelul clivusului



Figura 6. Tomografie abdominală pacient 1. Imagine nodulară hipoecogenă la nivelul segmentului VI al lobului drept hepatic; imagine lenticulară la nivelul peretelui abdominal lateral, în adiacența segmentului VI hepatic

De asemeni s-a evidențiat mică pleurezie dorso-bazală bilateral, cu grosime maximă a stratului de lichid de aproximativ 20 mm în stânga și 18 mm în dreapta.

Examenul RMN cerebral (Fig. 5) a arătat leziune infiltrativă la nivelul clivusului cu întreruperea corticalei osoase și extensie posterioară retroclival, anterior în sinusul sfenoidal, superior intraselar, cu deplasarea superioară a glandei hipofize și lateral, cu ocuparea cavumului Meckel bilateral, infiltrarea sinusurilor cavernoase și ocuparea canalului hipoglosului pe partea stângă. Leziunea înglobează nervul VI drept, infiltrază perineural porțiunile cisternale ale nervilor V, iar nervul III stâng este deplasat lateral în porțiunea de dinaintea intrării în sinusul cavernos stâng.

Ecografia și tomografia abdominală (Fig. 6) au evidențiat hepatomegalie (17,5 cm), splenomegalie (15/5,5 cm), imagine nodulară hipoecogenă de 10 mm la nivelul segmentului VI al lobului drept hepatic, imagine lenticulară de 4,5/1,5 cm la nivelul peretelui abdominal lateral, în adiacența segmentului VI hepatic.

Pe parcursul celor 14 zile spitalizare în clinica noastră, pacientul a primit tratament corticoid (medrol 32 mg/zi) asociat cu antagonist de receptor H2 (ranitidină), antitermic, substituție cu concentrat eritrocitar. Au fost luate inițial în discuție, pe lângă limfom, tuberculoză și infecția fungică sistemică. A fost inițiat tratamentul antituberculos (izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol) din ziua 4 de spitalizare până în ziua 14. Obținerea tuturor rezultatelor histopatologice și bacteriologice a condus la decizia discontinuării acestuia. Același lucru s-a întâmplat cu tratamentul antifungic (Amfotericina B). O dată cu obținerea confirmării infecției HIV, din a 11-a zi de spitalizare, s-a introdus terapia antiretrovirală (Raltegravir, Emtricitabina, Tenofovir).

Evoluția pacientului a fost nefavorabilă, cu menținerea febrei, deteriorarea stării generale, accentuarea modificărilor neurologice, accentuarea anemiei, a trombocitopeniei, creșterea valorii LDH.

În ziua 14 de spitalizare, au fost disponibile rezultatele anatomopatologice și IHC, care au certificat diagnosticul de LMNH tip Burkitt. Pacientul a fost transferat în clinica de hematologie pentru instituirea tratamentului chimioterapic. La 48 de ore de la transfer, pacientul a decedat.

Pacient 2

Pacient de sex masculin, în vârstă de 27 de ani s-a prezentat în clinica noastră în luna februarie 2016, pentru astenie fizică marcată, transpirații profuze, tușe neproductivă, debutate cu circa 3 săptămâni anterior. Pacientul era diagnosticat cu infecție HIV de la vârsta de 3 ani, urmând de-a lungul timpului mai multe scheme TARV

Tabel 1. Schemele terapiei antiretrovirale pentru pacientul 2

| Perioada | 1998 - 2000 | Noiembrie 2002 - August 2005 | Septembrie 2005 - Ianuarie 2009 | Februarie 2009 - Aprilie 2009 | Mai 2009 - Septembrie 2014 | Septembrie 2014 - Februarie 2016 |
|----------|-------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Schema | AZT+3TC | SQV+ABC+d4T | SQV+RTV+ABC+d4T | SQV+RTV+3TC+ABC | SQV+RTV+ABC/3TC | DRV/RTV+EFV+3TC |

AZT=zidovudină, 3TC=lamivudină, SQV=saquinavir, ABC=abacavir, d4T=stavudină, RTV=ritonavir, DRV=darunavir, EVR=efavirenz

Tabel 2. Evoluția limfocitelor CD4 și ARN-HIV pentru pacientul 2

| | 1998 | 2000 | 2002 | 2006 | 2008 | 2009 | 2011 | 2014 | 2015 |
|--------------------|------|------|------|------|--------|------|------|--------|--------------|
| L CD4/mmc | 329 | 664 | 323 | 382 | 286 | 203 | 124 | 91 | 91 |
| ARN-HIV (copii/ml) | - | - | - | 8200 | 16.700 | - | - | 13.700 | nedetectabil |

LCD4=limfocite CD4

(Tabelul 1), în ultima perioadă înregistrând evoluție imunologico-virusologică discordantă (Tabelul 2). Alte antecedente personale patologice au inclus tuberculoză pulmonară (1999) și hepatită cronică cu virus B (2003).

Examenul clinic la internare a evidențiat semne vitale stabile, adenopatii multiple laterocervicale, submandibulare, axilare cu dimensiuni sub 1 cm, lipsa hepatosplenomegaliei. Pacientul a fost afebril la momentul internării. Restul examenului clinic a fost în limite normale.

Analizele de laborator la internare au arătat număr de leucocite normal (4170/mmc) cu limfopenie (160/mmc), anemie severă normocromă microcitară (8 g/dl), număr normal de trombocite (287.000/mmc), sindrom biologic inflamator (VSH=78 mm/1h, protein C reactivă=78,5 mg/dl), LDH ușor crescut (486 U/l), transaminaze normale. Testul Quantiferon TB a fost negativ, ca și antigenul criptococic seric. S-a evidențiat profilul imunologico-virusologic discordant cu limfocite CD4=19/mmc și ARN-HIV nedetectabil. Restul bilanțului virusologic a evidențiat serologie Toxoplasmă gondii negativă (anticorpi IgM și IgG negativi), anticorpi CMV IgM negativi și Ac IgG pozitivi, anticorpi IgM virus Epstein-Barr negativi (nu s-au efectuat anticorpi IgG), AgHBs pozitiv, AcHBs negativ, AgHBe negativ, AcHBe pozitiv, AcVHD IgM și IgG negativi, AcVHC negativ. Radiografia pulmonară nu a evidențiat leziuni active pleuropulmonare.

În a patra zi de spitalizare, pacientul a dezvoltat febră, alterarea stării generale, tusea s-a accentuat, s-a instalat splenomegalie cu creștere



Figura 7. Tomografie abdominală pacient 2. Multiple imagini nodulare hepatice și splenice spontane hipodense, hipocaptante



Figura 8. Tomografie toracică pacient 2. Imagini pulmonare nodulare și micronodulare multiple bilaterale, cu distribuție nesistematizată

rapidă în dimensiuni, adenopatiile au crescut în dimensiuni și s-au dezvoltat altele noi la nivel supraclavicular. Biologic a dezvoltat leucopenie și trombocitopenie și s-au instalat citoliză și colestază hepatică.

Ca urmare a noilor modificări, bilanțul investigațional a fost completat cu o serie de consulturi interdisciplinare și explorări imagistice.

Ecografia abdominală și examenul CT abdominal (Fig. 7, 8) au evidențiat hepatomegalie

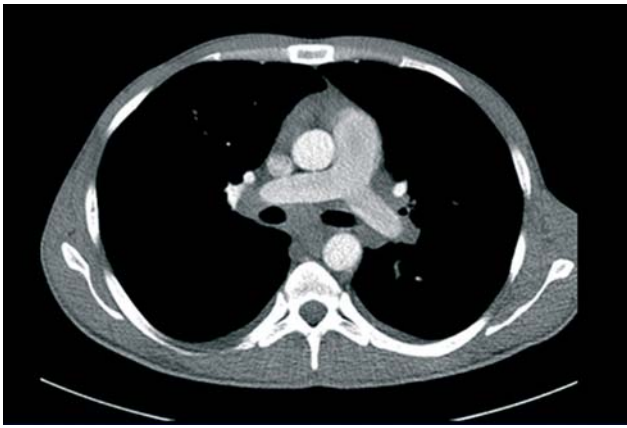


Figura 9. Tomografie toracică pacient 2. Adenopatii medistinale

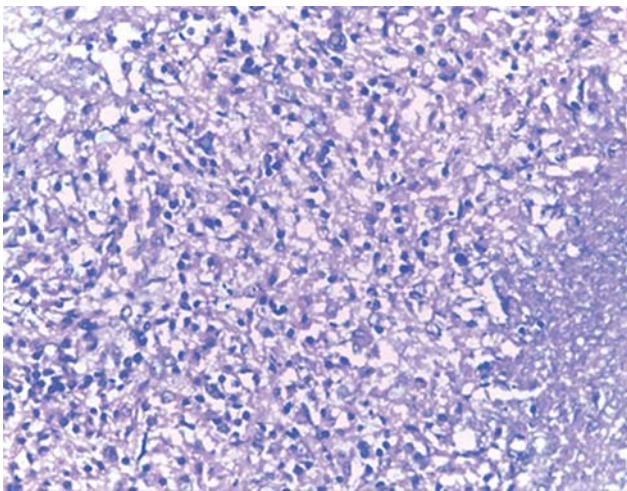


Figura 10. Examen histopatologic leziune pulmonară pacient 2. Celule tumorale mono/binucleate nucleolate tip Hodgkin/Reed-Sternberg, limfocite mici reactive, histiocite, arii de necroză (colorație Hematoxilină-Eozină, obiectiv 40x)

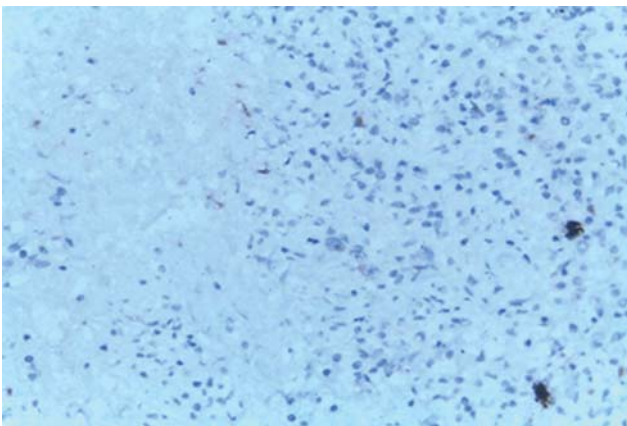


Figura 11. Imunohistochimie pentru CD15 pacient 2, obiectiv 40x

(23 cm), splenomegalie (18/6 cm); multiple imagini nodulare hepatice și splenice hipodense spontan, hipocaptante, cu dimensiuni maxime

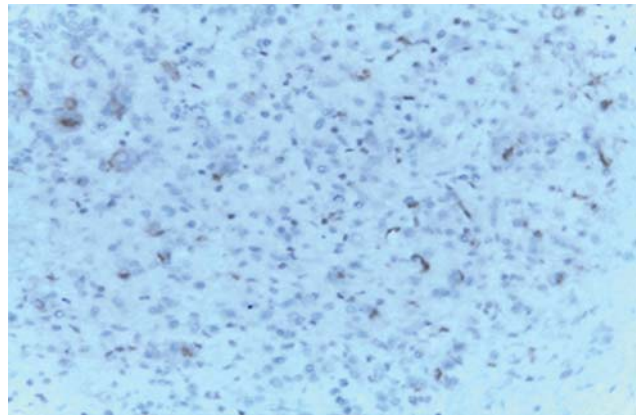


Figura 12. Imunohistochimie pentru CD30 pacient 2, obiectiv 40x

de 25 mm; multiple adenopatii abdominale superioare cu dimensiuni maxime de 25 mm.

Tomografia toracică (Fig. 9) a arătat adenopatii medistinale cu dimensiuni maxime de 27 mm; imagini pulmonare nodulare și micronodulare multiple bilaterale cu dimensiuni între 2-22 mm cu distribuție nesistematizată; pleurezie bilaterală minimă cu grosimea maximă de 21 mm a lamei de lichid pe partea stângă și 17 mm pe partea dreaptă.

Examenul RMN cerebral a fost în limite normale.

Bronhoscopia a evidențiat formațiuni de aproximativ 2/2 cm la nivelul lobarei medii, din care s-a prelevat biopsie. Examenele bacteriologice efectuate din produsele patologice recoltate bronhoscopic au fost negative pentru bacterii, fungi, bacil Koch.

Examenul histopatologic efectuat din fragmentul biptic pulmonar a evidențiat infiltrare tumorală polimorfă: celule tumorale mono/binucleate nucleolate tip Hodgkin/Reed-Sternberg, limfocite mici reactive, histiocite, arii de necroză. Imunohistochimic (Fig. 10-12) celulele tumorale au fost pozitive pentru CD15, CD30 (markeri de celulă Reed-Sternberg) și PAX5 (marker B). Spectrul a fost compatibil cu LH clasic.

S-a efectuat puncție-biopsie osoasă care a înfirmat afectarea medulară.

Pacientul a fost spitalizat în clinica noastră timp de 14 zile, pe parcursul cărora a primit tratament antiretroviral (Raltegravir, Emtricitabină,

Tenofovir), profilaxie pentru infecția cu Pneu-
mocistis carinii (trimetoprim-sulfametoxazol)
și Mycobacterium Avium Complex (claritromi-
cină), medicație antituberculoasă (izoniazidă,
rifampicină, etambutol, pirazinamidă – care a
fost însă oprită odată cu obținerea rezultatelor
bacteriologice), corticoid (dexametazonă), pro-
tector gastric.

În urmă confirmării LH, pacientul a fost
transferat în clinica hematologică, unde s-a in-
stituit tratament chimioterapic (Doxorubicină,
Bleomicină, Vinblastin, Dacarbazină). Până în
prezent au fost efectuate patru cicluri de chimi-
oterapie, evoluția pacientului fiind favorabilă.

DISCUȚII

Atât LMNH cât și LH reprezintă patologii he-
mato-oncologice cu implicații clinico-evolutive
severe la pacienții cu infecție HIV. Primul tip de
limfom este încadrat în rândul patologiilor de-
finitorii pentru SIDA, nu însă și cel de-al doilea.
Deși ambele patologii se regăsesc și la pacienții
fără infecție HIV, între aceștia și populația HIV
pozitivă există diferențe epidemiologice și cli-
nico-evolutive. Incidența acestor afecțiuni este
mai mare la pacienții HIV decât în populația ge-
nerală. LH are o dispoziție bimodală în populația
generală, cu două vârfuri de incidență: 20-30 de
ani și 50-65 de ani, distribuție pe care o pierde
la pacienții HIV, la aceștia cele mai multe cazuri
înregistrându-se între 35-49 de ani (9). LMNH
asociat infecției HIV este corelat cu vârsta mai
înaintată (10), însă în cadrul acestora, limfomul
Burkitt tinde să fie diagnosticat la pacienți mai
tineri (11).

Vârsta pacienților prezentați a fost de 27 de
ani, mai mică decât cea menționată în literatură.

În cazul LMNH per ansamblu, introduce-
rea TARVc a condus la o diminuare a incidenței
apariției sale. Totuși, incidența limfomului
Burkitt a rămas stabilă (12). O creștere „para-
doxală” a incidenței a fost înregistrată în cazul
LH (13). O explicație pentru această situație
ar fi aceea a rolului celulelor Sternberg-Reed

producătoare de factori ce cresc afluxul de ce-
lule CD4 și celule inflamatorii care, în schimb,
furnizează semnale ce duc la proliferarea celu-
lelor Sternberg-Reed neoplazice. În condițiile
unei imunopresii severe, acest cerc vicios este
rupt, iar progresia celulelor neoplazice, compro-
misă (14). Reconstrucția imună indusă de TARVc
restabilește circuitul descris, ceea ce ar explica
de ce nu s-a observat o reducere a incidenței LH
în era TARVc. În plus, LH în HIV se asociază în
majoritatea cazurilor cu prezența virusului EBV,
implicat în activarea unor căi ce promovează ac-
tivarea, creșterea și supraviețuirea celulară (9).
Mai mult decât atât, este sugerată asocierea în-
tre riscul dezvoltării LH și utilizarea în TARVc a
inhibitorilor nucleozidici de revers-transcripta-
ză (15). În cazul pacientului cu LH, această clasă
de medicamente fusese utilizată pentru trata-
mentul sau în ultimele 16 luni anterior diagnos-
ticării suferinței hemato-oncologice.

Ambele tipuri de limfoame se manifestă de
obicei mai agresiv la pacienții HIV pozitivi com-
parativ cu populația generală. Ei sunt de obicei
diagnosticați în stadii avansate ale bolii hema-
tologice, prezintă afectare sistemică extragan-
glionară severă, iar simptomele B de boală se
regăsesc mai frecvent (16). Acesta a fost și cazul
pacienților prezentați, ambii diagnosticați în sta-
diul IV de boală hematologică și prezentând atât
semne B de boală, cât și afectare extraganglionară.
Dintre afectările extraganglionare frecvente
pentru LMNH asociat HIV (tract gastrointestinal,
ficat, splină, cutanat, sistem nervos central, mă-
duvă osoasă) (17), la pacientul prezentat au fost
puse în evidență afectarea hepatică, a sistemului
nervos central și a măduvei osoase. Afectarea
extranodală este prezentă în până la 70% din
cazurile de LH asociat infecției HIV, implicarea
măduvei osoase fiind cea mai frecventă (7). Ea
nu a fost însă dovedită în cazul prezentat. Alte
afectări extraganglionare includ ficatul, pielea și
ocasional sistemul nervos central. Spre deosebi-
re de populația generală, incidența afectării me-
diastinale LH asociat infecției HIV este mai rară
(13% versus 70%) (18). Totuși, aceasta, alături

de afectarea hepatosplenică și pulmonară au fost depistate la pacientul cu LH prezentat.

Durata și nivelul imunosupresiei reprezintă un factor de risc predictiv pentru apariția LMNH la pacienții HIV pozitivi (19). Stimularea imună datorită HIV și reactivarea infecției cu VEB datorită controlului deficitar al limfocitelor T, duce la stimularea și proliferarea limfocitelor B, cu dezvoltarea LMNH. De altfel nivelul scăzut al limfocitelor CD4 este unul dintre factorii de prognostic nefavorabil la acești pacienți. Totuși, limfomul Burkitt tinde să se dezvolte la un nivel al CD4 mai mare decât alte LMNH (peste 200/mmc) (20), fapt evidențiat și în cazul pacientului prezentat, care avea un număr de CD4=442/mmc. În cazul LH asociat HIV, nivelul CD4 la care acesta este diagnosticat este de obicei 150-200/mmc (3). Acest lucru este în discordanță cu valoarea CD4=19/mmc a pacientului nostru. Nu trebuie însă uitat faptul că limfocitopenia este o manifestare comună a LH și, de aceea, depistarea unei scăderi abrupte a nivelului CD4 la un pacient cu evoluție anterioară favorabilă și aderent la TARVc, trebuie să atragă atenția asupra posibilei instalări a patologiei hemato-oncologice. Faptul că pacientul asocia viremie HIV nedetectabilă, certifică această observație.

Prognosticul pacienților cu limfom asociat infecției HIV continuă să rămână unul rezervat. O serie de factori de prognostic au fost propuși. Dacă în era pre-TARVc aceștia erau în principal de ordin imunologic, tendința actuală este ca ei să fie similari acelor din populația generală, bazându-se pe Indexul de Prognostic Internațional (ÎPI) utilizat pentru stratificarea prognosticului LMNH agresiv la imunocompetenți. Acesta însumează vârsta, nivelul LDH, statusul de performanță, stadiul bolii hematologice, numărul afectărilor extraganglionare, la care se adaugă valoarea CD4 pentru pacienții HIV pozitivi (21). Indexul de prognostic pentru ambii pacienți a fost 4, ceea ce semnifică un prognostic rezervat, cu șansă de supraviețuire la 1 an de 15%. Deși ambii pacienți au avut un număr similar de factori de prognostic nefavorabil și index de

prognostic identic, doar unul a prezentat evoluție fulminantă către deces, pacientul cu LMNH tip Burkitt, cu valoare mare a CD4 și viremie HIV detectabilă, pe când cel cu LH, cu valoare mică a CD4 și viremie nedetectabilă a supraviețuit și, până în prezent, a avut un răspuns bun la 4 serii de chimioterapie. Dincolo de tipul histologic al bolii hematologice, este de luat în discuție, poate cu aceeași importanță în înclinarea balanței evolutive ca și nivelul CD4, nivelul controlului replicării virale. O bună supresie virală ar putea fi un factor predictor pentru evoluția pacientului. În istoricul pacientului decedat au fost menționate serologii HIV discordante cu 2 ani anterior. Este foarte probabil ca infecția HIV să dateze cel puțin de la acel moment fără ca el să fi beneficiat de tratament adecvat ce ar permis controlul replicării virale.

Elementul important al ameliorării evoluției pacienților cu limfoame asociate infecției HIV sub tratament specific hematologic a fost introducerea TARVc, ce a permis utilizarea unor regimuri chimioterapice eficiente, similare cu cele folosite în populația generală. Astfel, TARVc a devenit un important factor de prognostic pozitiv în cazul limfoamelor asociate infecției HIV (22). De aceea este important ca acești pacienți să fie tratați cu scheme TARVc potente, cu tolerabilitate foarte bună și cu puține interacțiuni potențiale cu medicația chimioterapică. Dintre medicamentele antiretrovirale, zidovudina este relativ contraindicată datorită efectului ei supresor medular. Inhibitorii de protează, mai ales ritonavirul, au efecte asupra citocromului p450, ceea ce accentuează toxicitatea agenților chimioterapici. În perspective tratamentului limfomului asociat, regimurile bazate pe inhibitori de integraza prezintă mai puține interacțiuni medicamentoase, sunt bine tolerate și pot fi continuate și pe parcursul curelor chimioterapice agresive sau a demersurilor în vederea transplantului medular. Pentru cei doi pacienți am optat pentru o astfel de asociere, ce a inclus raltegravir, emtricitabină, tenofovir.

Diagnostiul diferențial al acestei patologii asociate HIV este unul larg. Tuberculoza, infecțiile fungice sistemice, toxoplasmoza se numără printre patologiile aduse frecvent în discuție într-un astfel de context. Adeseori este necesară introducerea empirică a tratamentului pentru aceste patologii infecțioase, la care se renunță ulterior, odată cu obținerea rezultatelor investigațiilor demarate.

În acest context, se impune sublinierea unei alte probleme importante pe care o ridică managementul investigațional și terapeutic al limfoamelor asociate infecției HIV și anume, necesitatea implicării specialiștilor din arii medicale multiple, o bună și strânsă colaborare interdisciplinară fiind obligatorie. În cazul pacienților prezentați, o astfel de echipă multidisciplinară a inclus medicul infecționist, hematolog, pneumolog, anatomopatolog, bacteriolog, radiolog. Coordonarea eforturilor comune și comunicarea

permanentă a întregii echipe implicate reprezintă cheia unui diagnostic rapid și corect.

CONCLUZII

Limfoamele asociate infecției HIV pot îmbrăca variate tablouri clinice. Ele trebuie să fie incluse în panelul de diagnostice diferențiale la pacienții ce se prezintă cu creștere bruscă în dimensiuni a adenopatiilor, manifestări neurologice, răspuns clinico-imunologic discordând în contextul unei bune aderențe la tratamentul antiretroviral.

Față de populația generală, limfoamele asociate infecției HIV au manifestări clinice mai agresive, prezintă afectări extraganglionare extinse și au un prognostic mai rezervat.

Managementul diagnostic și terapeutic implică investigații exhaustive și implicarea activă a unei echipe multidisciplinare.