

**VIH y LINFOMA, una reflexión necesaria:
Reporte de Serie de Casos**
**HIV and LIMPHOMA, a necessary reflection:
Case Series Report**

*Dra. Zamira Maltez ** Dra. Karen Erazo *** Dr. Luis E. Jovel
* Médico Residente del 3 año **/** Pediatra Centro de Atención Integral /HMCR
*** Coordinador del Postgrado de Pediatría UNAH-VS

Correspondencia: maltez85@hotmail.com

RESUMEN:

La relación entre el deterioro de la función inmunológica y el desarrollo de linfoma es bien conocido en los pacientes con algún grado de inmunosupresión, en los que se observan linfomas con mayor frecuencia que en la población en general, por lo tanto no es sorprendente la asociación entre el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el desarrollo de este tipo de neoplasia, considerándose como definitoria de enfermedad avanzada. Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen la segunda neoplasia más frecuente asociada a la infección por VIH, identificándose dos formas anatómicas principales: Los LNH Sistémicos y los Linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC), estos últimos se han reducido considerablemente desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Aunque no se considera definitorio de enfermedad avanzada, otras neoplasias relacionadas con VIH son Enfermedad de Hodgkin y leucemias. Se presenta a continuación una serie de 4 casos clínicos de pacientes con VIH, atendidos en el Centro de Atención integral pediátrico/ Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas (HNMCR), en el año 2013, donde se puede observar la variedad de presentación de los linfomas y su relación con el estado inmunológico y virológico.

PALABRAS CLAVE:

Virus de inmunodeficiencia humana, Tratamiento antirretroviral de gran actividad, Enfermedad avanzada, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT:

The relationship between impaired immune function and the development of lymphoma is well known in patients with some degree of immunosuppression, in which lymphomas are seen more frequently than in the general population. Therefore, it is no surprise to find the association between human immunodeficiency virus (HIV) and the development of this type of neoplasm. If both are present, it is defined as an advanced disease.

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are the second most common neoplasms associated with HIV infection. There are two forms of presentation: Systemic NHL and primary central nervous system lymphoma (PCNSL). The PCNSL have been significantly reduced since. Are the second most common malignancy associated with HIV infection, identifying two main anatomical symptoms: systemic NHL and primary CNS lymphomas, the latter have been significantly reduced since the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART).

There are other HIV associated neoplasias

like Hodgkin's disease and leukemia. Although, these do not define the disease as advanced.

A series of 4 cases of HIV patients with several types of lymphomas is presented. They attended to the Pediatric Comprehensive Care Center (Centro de Atención Integral) at the Doctor Mario Catarino Rivas National Hospital (Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas) in 2013. It is important to note the variety of presentation of lymphomas and their relation to the immune and virologic status of the patient.

KEYWORDS:

Human immunodeficiency virus, highly active antiretroviral therapy, advanced disease, Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphoma.

INTRODUCCIÓN:

El linfoma es un cáncer del sistema linfático, ocupa el tercer puesto entre las malignidades más comunes de la niñez. Es una de las patologías más comunes de mortalidad relacionada con el VIH en los países industrializados, y en Francia supone entre 11 y 15% de todas las muertes de personas con VIH y entre el 23% de las causas de muertes relacionadas con SIDA. (1, 2, 3.).

Antes de la era TARGA el destino de los pacientes con VIH-LNH era muy sombrío; desde la introducción del TARGA, los LNH se han convertido en una enfermedad curable. De hecho, TARGA no sólo causa en los pacientes la supresión viral y por lo tanto un aumento del recuento de linfocitos CD4, y así el control de la infección; si no que también el restablecimiento de la capacidad inmune a través de la actividad anti-angiogénica. (3,4,5,6.).

Existen muchos tipos diferentes de linfo-

mas, y pueden agruparse en dos categorías: la enfermedad de Hodgkin (EH) y el linfoma no Hodgkin (LNH). La mayor diferencia entre ellos es el tipo de células que afectan. (1, 2.). El linfoma no Hodgkin representa aproximadamente 7% de los casos de cáncer en niños y jóvenes menores de 20 años de edad y la incidencia del LNH en los individuos infectados por el VIH es de 100 veces mayor que entre la población general.

Es la malignidad más frecuente entre los niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y a nivel mundial es la segunda asociación más común de cáncer con VIH después del sarcoma de Kaposi.

Desde 1985 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), consideró al linfoma no Hodgkin como enfermedad definitoria de sida, representando aproximadamente el 3 % de los pacientes en EE.UU., y el 3,6 % en Europa. (1, 2.). La edad de presentación es antes de los 4 años de edad en aquellas personas que tienen una transmisión vertical del virus. (1, 7.).

Datos recogidos por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), Bethesda, EE.UU. sugiere que el 8-27 % de los 40 000 casos anuales de LNH en los EE.UU. están relacionados con VIH y el riesgo tiende a aumentar con longitud y el grado de inmunosupresión. (2, 8, 9.).

El LNH también puede progresar (empeorar) más rápido en las personas VIH y puede ser más difícil de tratar. No está claro si las personas con VIH corren un riesgo mayor de desarrollar la EH, sin embargo, la EH afecta a infectados por el VIH, y debido a la supresión inmunológica, puede progresar más rápido y ser más difícil de tratar.

La enfermedad de Hodgkin y el LNH se clasifican con las mismas categorías de etapas. (7).

El linfoma es más fácil de tratar en sus primeras etapas, cuando el cáncer aún no se ha propagado más allá del sistema linfático. El linfoma más difícil de tratar es el que se propaga a la médula ósea o el que se desarrolla en el cerebro. (7).

Las personas VIH positivas con un recuento de células T menor a 200 cel/ml, son más propensas a desarrollar linfomas.

El linfoma primario del SNC es más frecuente en personas con un recuento de células T menores a 100 cel/ml.

Sin embargo, hay reportes de linfoma ocurridos en personas VIH con un número más alto de células T. (2).

En las poblaciones pediátricas con VIH, el desarrollo de linfomas es cada día más evidente, por eso es de vital importancia la identificación de casos documentando las diferentes formas de presentación, su relación con el estado inmunológico y virológico de los pacientes y además con el momento de diagnóstico de la infección por el VIH. (4).

CASO CLÍNICO # 1

Paciente masculino de 5 6/12 años, peso de 15.9 kg, talla: 112cm, PC: 50cm, SC: 0.7m², IMC: 12.6 kg/m². Procedente de Las Vegas, Santa Bárbara, Honduras. Nació en el Hospital Leonardo Martínez, vía vaginal sin aparentes complicaciones.

Recibió lactancia mixta por 2 meses, vive con su abuela desde los 8 meses de edad hasta la actualidad. A los tres años de edad se le hizo el diagnóstico de VIH, cuando su madre falleció por infección por VIH, pero al

no tener ninguna manifestación clínica la abuela entró en negación del diagnóstico y no recibió tratamiento antirretroviral.

Se presenta con historia de trauma en pierna izquierda hace un año, que se complicó con osteomielitis, hospitalizado en el HMCR, donde se le abordó quirúrgicamente y luego fue dado de alta; presentó recaída posteriormente por lo que se hospitaliza en una segunda ocasión con el diagnóstico de osteomielitis crónica y se clasifica en categoría B3 de infección por VIH (CD4= 500 cel/mL = 9%), al examen físico con hipocratismo digital y a nivel de extremidad inferior izquierda presentando tumoración en piel a nivel del tercio medio de la pierna, con cambios inflamatorios alrededor de la lesión y áreas necróticas que producen deformación del miembro (figura #1) por lo que se decide consultar con el servicio de Hematología, donde mediante biopsia de tejidos se diagnóstica y se trata como linfoma No Hodgkin (linfoblástico), reclasificándose como VIH categoría C3, actualmente con buena adherencia al tratamiento ARV, y buena respuesta a la quimioterapia.



FIGURA # 1.

Niño con VIH y linfoma No Hodgkin linfoblástico

A. Extremidad inferior izquierda con tumoración, áreas necróticas y con supuración que producen deformación del miembro.

B. Imagen radiológica del mismo niño donde se evidencian los cambios líticos con gran destrucción del hueso.

CASO CLÍNICO # 2:

Paciente masculino, adolescente de 14 años de edad, peso: 43.5kg, talla: 162cm, IMC: 16.6 KG/m², procedente de Villanueva, Cortés, vive con ambos padres, nació vía vaginal, producto del tercer embarazo de curso normal, (gestas: 6), no tomó ARV, recibió lactancia materna hasta los 2 ½ años, diagnosticado con VIH a los 5 años, clasificado como categoría C3. Paciente con clínica de desgaste, manejado con AZT, 3 TC y EFV, con problemas de adherencia al tratamiento y sospecha de resistencia a los ARV, se decidió cambio utilizando inhibidor de proteasa, se detectaron problemas de adherencia los cuales fueron intervenidos lográndose llegar a cargas virales no detectables y conteo de CD4: 640 células/ml (24%). A los 14 5/12 años de edad, al examen físico se encuentra ganglio cervical de aproximadamente 3 cm de diámetro, no doloroso de 1 mes de evolución (Figura # 2), acompañado de fiebre de 3 días de evolución, resto de examen físico normal, se solicita: TAC de tórax que reporta adenomegalias en grupos cervicales III y Vb derechos y V izquierdos y axilares bilaterales, TAC de abdomen con adenopatías a nivel de grupos mesentéricos y adenomegalias inguinales, biopsia del ganglio: con histología de enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular grado 1.

**FIGURA # 2**

Paciente masculino VIH con adenopatía cervical izquierda, reporte de biopsia enfermedad de Hodgkin variedad esclerosis nodular grado 1.

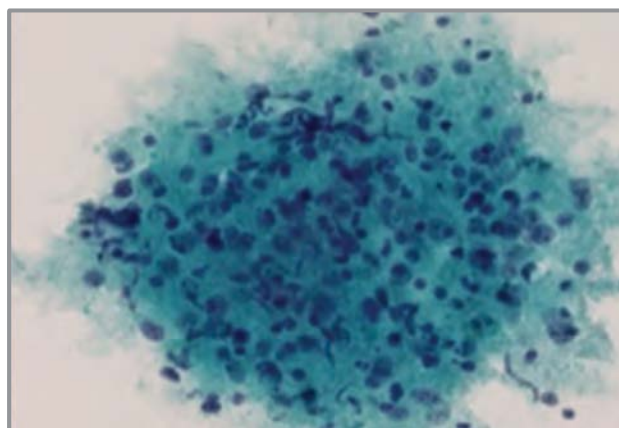
CASO CLÍNICO # 3:

Paciente femenino, 20 años de edad, nace vía vaginal, recibió lactancia materna hasta los 18 meses.

En control en la Clínica de Atención Integral desde hace 7 años donde inició tratamiento antirretroviral, el cual ha cambiado varias veces por sospecha de resistencia y efectos adversos.

Apego al tratamiento >95%, manteniendo cargas virales no detectables, sin inmunosupresión (último conteo de CD4: 1265 cel/mL).

Historia de masa cervical de 1 mes de evolución de 6 cm de diámetro sobre musculo esternocleidomastoideo izquierdo, no dolorosa, móvil, no sopla, asociado a 1 semana de evolución de fiebre y molestias gastrointestinales, se solicita USG de masa que reporta múltiples ganglios cervicales que corresponden a cadena cervical superficial y profunda izquierda, por lo que se solicita biopsia incisional. Reporte de biopsia: linfoma de Hodgkin, variedad celularidad mixta, estadio IIB (Figura # 3), inicia quimioterapia con buena evolución. Se reclasifica en VIH categoría C3.

**FIGURA # 3**

Paciente femenina de 20 años de edad con diagnóstico de linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta, histología que muestra células pequeñas, redondas y azules.

CASO CLÍNICO # 4:

Femenina, 21 años, nació vía vaginal, recibió lactancia materna. Sana hasta los 4 años de edad que es hospitalizada por neumonía y desnutrición crónica, se diagnóstica en esa ocasión con VIH, categoría C3 a los 13 años de edad. Recibió varios esquemas de tratamiento por sospecha de resistencia debido a su mal apego al tratamiento. Última carga viral: <40 copias/mL, conteo de CD4: 64cel/mL. A los 13 ⁸/₁₂ años de edad, se le realizó diagnóstico de linfoma no Hodgkin recibiendo quimioterapia con muy buena evolución.

A los 21 ¹/₁₂ años paciente con historia de tres días de evolución de fiebre, dolor torácico, dificultad respiratoria leve, a la auscultación con sibilancias inspiratorias, Rayos X de tórax: sin anormalidades, hospitalizada y manejada con terapia antifúngica (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) como prueba terapéutica, por sospecha de Tuberculosis, pero persiste con fiebre, disminución de peso, hepatoesplenomegalia, hiporexia, por lo que se solicita TAC abdominal cuyos hallazgos sugieren reactivación del cáncer (patrón de diseminación miliar a nivel de bases pulmonares), se realiza biopsia de médula ósea que reporta infiltración por proceso linfoproliferativo. Paciente fallece.

DISCUSIÓN:

Existe una asociación entre las personas infectadas con el VIH y un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer incluyendo el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma epidermoide de ano. Los estudios realizados en países desarrollados, han sugerido aproximadamente que el 2,5% de los niños infectados con el VIH desarrollarán cáncer, inferior a la proporción vista entre los adultos infectados. (10).

La frecuencia de tumores malignos es 58

veces más frecuente en los pacientes infectados por VIH que en la población en general. La incidencia de linfomas en la clínica de atención integral del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas (CAI/HNMCR) es de 0.9%. Particularmente el linfoma de Hodgkin ha mostrado un aumento pronunciado en la incidencia relativa. Se plantea que estas personas tienen una capacidad reducida para la supresión de los virus oncogénicos, muchas veces relacionados con el grado de inmunosupresión, que da como resultado el aumento del riesgo de cáncer y un curso más agresivo de la enfermedad. (2).

Los linfomas asociados a VIH comprenden un grupo heterogéneo histológico de agresivas neoplasias de células B maduras, y se clasifican utilizando los actuales criterios de la Organización Mundial de la Salud. (1). Desde el punto de vista histológico la patogénesis del LNH en los pacientes con VIH son diferentes de otros LNH. La presentación del LNH sistémicos se incluyen en un grupo de neoplasias de origen B, que muestran un comportamiento agresivo y un peor pronóstico que la de las personas inmunocompetentes. Entre las personas con VIH, el 80 % de los LNH son de alto grado en comparación con el 15-20% en la población VIH negativa. El LNH relacionado con el VIH de alto grado por lo general tiende a ser de células B grandes difusas (inmuno-blástico); de células pequeñas no hendidas (Burkitt y tipo Burkitt) y representa aproximadamente el 20 % de los casos. El linfoma de efusión primaria, una entidad diferente y rara, también se ha descrito en pacientes VIH. También hay un aumento notable en la incidencia del linfoma primario del SNC (LPSNC) en comparación con la población VIH negativa.(2, 8.).

El linfoma asociado con el VIH más común es el linfoma de Burkitt (LB) y el linfoma difuso de células B (LDCLB). El Linfoma de Burkitt fue el primer linfoma no Hodgkin

(LNH) que se asoció con el VIH, y se puede considerar como una variante morfológica del linfoma clásico de Burkitt, que comparte el oncogén c-myc, VIH - LPSNC comprende 20-40% de todos los LNH asociados con el VIH. (1, 11.).

Aunque no se considera como enfermedad definitoria de enfermedad avanzada, existen otros linfomas relacionados al VIH, como la enfermedad de Hodgkin (EH), con un riesgo relativo que parece ser superior en los meses cercanos a la enfermedad avanzada, en un 20 a 30% de los pacientes. En la EH existe una asociación que se ha detectado en el tejido tumoral de un gran número de casos, y es la asociación con el virus del Epstein Barr (VEB). La expresión de las células de Reed-Sternberg de proteínas LMP-1 sugiere la implicación del virus en la etiopatogenia de la EH. La EH presenta una mayor agresividad clínica en los pacientes infectados por el VIH que en la población no inmunodeprimida, se presentan generalmente a una edad más temprana, con estadios avanzados, presencia de síntomas B y patrones histológicos más desfavorables, como celularidad mixta y depleción linfocítica. El estado inmunitario suele ser relativamente bueno, con una mediana de 275 células CD4 / ml. La infiltración a la médula ósea se ha descrito en cerca de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico y la afectación hepatoesplénica, hasta el 40% de los casos. (1, 2.).

Durante la progresión de la enfermedad del VIH el riesgo está inversamente relacionado con el recuento de células CD4, aunque la relación varía entre los diferentes linfomas. (1). Se considera que el recuento de CD4 es uno de los índices para el seguimiento de la respuesta de los pacientes con VIH y/o sida a la terapia TARGA. El Linfoma primario del SNC relacionado con el sida (LPSNC) casi siempre ocurre en pacientes con un recuento de CD4 inferior a 50 células / ml. (1, 2.).

A diferencia de El LPSNC, los linfomas de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes (LCBGD) están presentes generalmente en pacientes con recuentos de CD4 más altos. Así mismo los pacientes con LH asociado al VIH, se presentan a una edad más temprana, con enfermedad avanzada, frecuente afectación ganglionar extra y síntomas "B", en comparación con la población general. El estado inmunitario suele ser relativamente bueno, con una mediana de 275 células CD4 / ml. La celularidad mixta es comúnmente visto, en comparación con la histología de esclerosis nodular observados en los pacientes VIH-negativos. (1, 11.).

Esto parece tener un papel particularmente importante en la patogénesis de los linfomas asociados con el VIH, como en los casos clínicos presentados, observamos que el riesgo de linfoma no se modifica con la mejora del estado inmunitario, así los LNH se producen preferentemente en pacientes con recuentos de células CD4 muy deprimidas; en contraste, el linfoma de Burkitt y el linfoma de Hodgkin suelen ocurrir en pacientes con un alto número de células CD4.

Esto conduce a la suposición de que existen mecanismos etiológicos distintos resultantes en linfoma.(2).

CONCLUSIÓN:

Esta serie de casos demuestra claramente la asociación de VIH y linfoma, ampliamente descrita, con riesgo de aparición en cualquier etapa de la infección por VIH, en el caso del Linfoma Hodgkin probablemente asociado a la sobrevida, sin embargo factores como: diagnósticos de VIH tardíos, y retraso en el inicio de la TARGA, la historia inmunológica, problemas de adherencia son influyentes en la aparición de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sirsath NT, Channaviriappa LK, Nagendrappa LK, Dasappa L, Sathyanarayanan V, Setty GK. Human Immunodeficiency Virus-associated lymphomas: A neglected domain. *North Am J Med Sci* 2013; 5: 432-437.
2. Sempere A, Jarque I, Gómez J. Los linfomas en la infección por el VIH. *AIDS Cyber J* 2005; 8 (2).
3. Bonnet F et. al. Factors associated with the occurrence of AIDS- related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Aquitaine cohort, France. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 411-417.
4. Oriol A, Ribera JM, Brunet S, del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2005 Jul; 90 (7): 990-992.
5. Torresin A, Feasi M, Cassola G. Lymphoma and human immunodeficiency virus (HIV) infection: another favourable setting?. *Ann Oncol.* 2007 Aug; 18 (8): 1422-1423.
6. Cáceres W, Cruz-Amy M, Díaz-Meléndez V. AIDS-related malignancies: revisited. *PR Health Sci J.* 2010 Mar; 29 (1): 70-75.
7. Dal Maso L, Serraino D, Franceschi S: Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries. *European Journal of Cancer* 2001, 37 (10): 1188-1201.
8. Clayton A, Mughal T. The changing face of HIV-associated Lymphoma: What can we learn about optimal therapy in the Post highly active antiretroviral therapy era?. *Hematol Oncol* 2004; 22: 111-120.
9. Diamond C, Taylor TH, Anton-Culver H. Characteristics and survival of patients with Non-hodgkin's lymphoma with and without Acquired immunodeficiency syndrome. *Hematol Oncol* 2002; 20:177-187.
10. Mutalima et al.: Impact of infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV) on the risk of cancer among children in Malawi - preliminary findings. *Infectious Agents and Cancer* 2010 Feb; 5:5. doi: 10.1186/1750-9378-5-5.
11. Astrow B. et. al. Long-term survival in patients with human Immunodeficiency virus-associated small Non-cleaved cell lymphoma: the role for short Course intensive chemotherapy. *Hematol Oncol* 2003; 21: 131-140.