

Relato de Caso / Case Report

Linfoma não-Hodgkin em crianças com imunodeficiência: relato de cinco casos *Non-Hodgkin's lymphoma in children with immunodeficiency: report of five cases*

Maria Christina L. A. Oliveira¹

Adriana R. Rodrigues²

Keyla C. Sampaio²

Ana Cecilia S. C. Gomes³

Marcos B. Viana⁴

Neste estudo é relatado o quadro clínico de cinco crianças com linfoma não-Hodgkin secundário a imunodeficiência ou imunossupressão: três portadoras do vírus da imunodeficiência humana, uma com imunodeficiência primária e uma após transplante hepático. De acordo com a classificação atual, os tipos histológicos foram: linfoma linfoblástico de células B precursoras (2), linfoma cutâneo de grandes células anaplásico (1), linfoma de células B periféricas, sugestivo de Burkitt (1), e linfoma linfoblástico de células T precursoras (1). Todos os pacientes foram submetidos a quimioterapia, sendo que dois estão em remissão clínica, dois morreram e um continua em tratamento. Após a introdução da terapia anti-retroviral combinada e o aumento dos transplantes de órgãos sólidos ocorre maior risco de neoplasia nesses pacientes. Desse modo, é importante o seguimento desses pacientes para determinar os fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias e definir adequada estratégia de tratamento. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;**30**(3):249-252.

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin; imunodeficiência; AIDS; transplante hepático.

Introdução

O prognóstico de crianças e adolescentes com linfoma não-Hodgkin (LNH) tem melhorado desde a última década e, atualmente, 70%-90% das crianças são curadas com protocolos de quimioterapia intensiva, adaptada de acordo com a classificação de risco.¹ Dessa maneira, grande interesse tem sido dedicado a um subgrupo mais raro de crianças, nas quais as doenças linfoproliferativas (DLP) ocorrem na presença de imunodeficiência primária ou secundária. Com a melhora nos cuidados de suporte para crianças com imunodeficiência, seja congênita ou adquirida, tem ocorrido um aumento no risco de DLP nesses pacientes. Além disso, com o crescente número de crianças submetidas a transplante de órgãos sólidos e o uso de drogas imunossupressoras mais efetivas e agressivas, tem sido observado aumento na incidência de DLP pós-transplante (DLPPT).² O objetivo desse estudo foi rela-

tar casos de linfoma não-Hodgkin (LNH) em crianças com imunodeficiência congênita ou adquirida e imunossupressão pós-transplante admitidas em serviço terciário de hematologia pediátrica.

Relato dos casos

No período de 2000 a 2006 foram admitidas cinco crianças com LNH e imunodeficiência no Serviço de Hematologia do HC/UFMG: três portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma após transplante hepático e uma com imunodeficiência primária. O diagnóstico de LNH foi confirmado pelo estudo anatomopatológico e pela imunohistoquímica em todos os pacientes. Os LNH foram classificados de acordo com os critérios da REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms³) e estadiados segundo Murphy.⁴ As crianças foram submeti-

¹Professor-Adjunto. Departamento de Pediatria – UFMG, Belo Horizonte-MG.

²Médica do Serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFMG – Belo Horizonte-MG.

³Bolsista de iniciação científica – Fapemig.

⁴Professor Titular. Departamento de Pediatria – UFMG, Belo Horizonte-MG.

Unidade de Hematologia Pediátrica – HC-UFMG – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte-MG.

Correspondência: Maria Christina Lopes A. Oliveira
Rua Engenheiro Amaro Lanari, 389/501
30310-580 – Belo Horizonte-MG – Brasil
E-mail: chrismariana@terra.com.br

das aos mesmos protocolos utilizados no Serviço de Hematologia para crianças e adolescentes com LNH sem outra doença de base. As características clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG.

Tabela 1. Características dos pacientes com imunodeficiência e LNH

Paciente	Gênero	Idade 1	Idade 2	LNH	Imunodeficiência	Estádio	Evolução
1	Masculino	69	69	LL- B	AIDS	IV	Pós-QT
2	Feminino	120	36	LCGC	AIDS	IV	Óbito
3	Masculino	86	60	LL-B	AIDS	I	Em QT
4	Masculino	51	27	LB	Pós-transplante hepático	III	Pós-QT
5	Feminino	156	144	LL-T	Imunod. primária	IV	Óbito

Idade 1: idade ao diagnóstico de LNH, em meses.

Idade 2: idade ao diagnóstico da imunodeficiência, em meses.

LL-B: linfoma linfoblástico de células B

LCGC: linfoma cutâneo de grandes células anaplásico

LB: linfoma de células B-Burkitts

LL-T: linfoma linfoblástico de células T

Os pacientes com HIV positivo contraíram-no pela transmissão vertical. Em um paciente, a neoplasia foi a manifestação inicial da AIDS. Esse paciente apresentou massa na região lombo-sacra intradural e extramedular, estendendo-se pelo canal raquidiano (segmentos L1-L3). A biópsia demonstrou linfoma linfoblástico de células B, estágio IV. Os níveis de CD4 e CD8 na época do diagnóstico do LNH eram 735/ μ L e 7.200/ μ L, respectivamente. O paciente completou o tratamento quimioterápico e encontra-se em remissão após 30 meses de acompanhamento.

Para os outros dois pacientes portadores do HIV, a média da duração da infecção pelo HIV até o tempo do diagnóstico da neoplasia foi de 49 meses. Uma criança faleceu durante o tratamento para linfoma cutâneo de grandes células anaplásico (Ki-1 positivo), estágio IV. Não foi possível obter os níveis de CD4 e CD8 ao diagnóstico do LNH. Ela estava em uso de drogas anti-retrovirais há seis anos. A manifestação da infecção pelo HIV foi encefalopatia progressiva. O terceiro paciente estava em uso de anti-retrovirais há dois anos, quando apresentou linfadenomegalia cervical, sendo diagnosticado linfoma linfoblástico de células B precursoras, estágio I. Os níveis de CD4 e CD8, quando do diagnóstico da neoplasia, foram 286/ μ L e 1.613/ μ L, respectivamente. Este paciente encontra-se em tratamento.

O paciente submetido ao transplante hepático estava em uso de prednisona e tacrolimus há três anos, quando foi feito diagnóstico de linfoma de células B periféricas, sugestivo de Burkitt, estágio III. A doença hepática de base foi atresia de vias biliares e foi submetido à cirurgia de Kasai com 43 dias de vida. Após dez meses da cirurgia, foi feito diagnóstico de cirrose hepática e indicado o transplante hepático, realizado aos 2 anos de idade. Após dois anos do

transplante hepático, o paciente apresentou quadro de obstrução intestinal, foi submetido a laparotomia exploradora que evidenciou disseminação neoplásica em todo o mesentério, envolvendo todo intestino delgado. O paciente foi submetido à quimioterapia e está em remissão após quatro meses do término do tratamento.

O quinto paciente apresentava imunodeficiência primária, diagnosticada aos 12 anos de idade, como imunodeficiência comum variável. Fazia uso de imunoglobulina humana mensal há três anos quando apresentou anemia normocrômica e normocítica, tendo sido feito diagnóstico de anemia hemolítica auto-imune. O paciente passou a necessitar de freqüentes hemotransfusões e, três meses após, apresentou hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia cervical, sendo diagnosticado linfoma linfoblástico de células T precursoras, estágio IV.

A paciente morreu oito dias após o início da quimioterapia.

Discussão

Imunodeficiências e imunossupressão pós-transplante predis põem crianças a desenvolver neoplasias, especialmente as DLP, consideradas grave complicação para esses pacientes.⁵ Embora o presente estudo seja limitado pelo pequeno número de casos, é importante chamar a atenção para um problema que tende a aumentar progressivamente com o incremento na sobrevivência dos pacientes com imunodeficiência. Nas crianças com AIDS, a neoplasia pode ser o primeiro sinal de infecção pelo HIV.⁶ Embora a prevalência de infecção pelo HIV seja menor em crianças que em adultos, a taxa de incidência de neoplasias em crianças infectadas pelo HIV é ainda desproporcionalmente menor.⁶ Essa diferença entre adultos e crianças pode ser atribuída a diferenças no modo de transmissão e outros fatores relacionados à idade, incluindo freqüência menor de infecções virais concomitantes, como pelo vírus Epstein-Barr (VEB).

As neoplasias mais freqüentes em crianças com HIV são as linfóides, seguidas por leiomiossarcoma e outros tumores sólidos. Em uma revisão de 64 crianças infectadas pelo HIV com neoplasias, 42 tinham LNH, sendo quase todos do imunofenótipo B de alto grau. Doença extranodal foi muito freqüente (80%). Em quatro pacientes foi diagnosticado linfoma de mucosa associado com tecido linfóide (MALT), raríssimo em crianças.² Na nossa casuística, dois pacientes com HIV apresentaram linfoma linfoblástico de células B e um, linfoma cutâneo anaplásico Ki-1 positivo. Em dois deles a doença foi extranodal: um no sistema nervoso central e no outro, na pele.

Até o presente, não foram identificados fatores de risco específicos para neoplasias em crianças infectadas pelo HIV.⁶ O tipo de transmissão – se vertical ou pós-natal – idade, sexo, etnia e estado da infecção materna ou paterna pelo HIV também não foram associados com risco aumentado de neoplasia. A carga do VEB e a imunossupressão, avaliada pelo CD4, parecem aumentar o risco de neoplasia. O nível de CD4 inferior a 200/ μ L tem sido considerado como fator de risco.⁶ A contagem de CD4, obtido em dois de nossos pacientes ao diagnóstico do LNH, não estava em nível considerado de risco para desenvolver neoplasia.

Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos têm risco aumentado para desenvolver neoplasias, particularmente linfomas.⁷ As DLPPT constituem um grupo heterogêneo de doenças que variam de hiperplasia policlonal reativa linfóide até linfoma maligno monoclonal. A frequência varia de 1%-10%, dependendo do órgão transplantado e do regime de imunossupressão empregado.⁵ A maioria dos casos tem origem nas células B; somente cerca de 12% são originários de células T.⁸ A frequência de DLP após transplante hepático tem sido estimada entre 2,7% e 10,7%, maior em crianças que em adultos.⁹ No presente estudo, um paciente submetido a transplante hepático apresentou LNH de células B. A prevalência de DLPPT pode ser de até cerca de 3% em crianças menores de 5 anos de idade em uso de ciclofosforina (CsA) e de até 20% para aqueles que tenham recebido tacrolimus. O paciente aqui relatado estava em uso prolongado de prednisona e tacrolimus.

Na imunodeficiência primária, a incidência de DLP é pouco conhecida, sendo estimada entre 1,4% e 24% dependendo do tipo de imunodeficiência primária.¹⁰ O tipo histológico da DLP varia de hiperplasia reativa não-específica até linfoma.¹¹ Dentre os linfomas, a maioria dos casos relatados é constituída de linfoma de células B de alto grau, freqüentemente LNH de grandes células difusas com envolvimento extranodal.¹² Linfomas de Burkitt, LNH de célula T periférica e linfoma de Hodgkin são raros.^{5,10,11} Entretanto, como poucos estudos têm empregado imunohistoquímica, biologia molecular ou citogenética, a frequência dos diversos tipos histológicos não pode ainda ser definida com certeza.¹³ Na nossa casuística, o paciente com imunodeficiência primária apresentou LNH de células T, assim como no estudo de Canioni,¹⁴ que encontrou dois pacientes com LNH de células T em 18 pacientes com imunodeficiência primária. A evolução foi devastadora, com a paciente morrendo logo após o diagnóstico.

O prognóstico para crianças com DLP e imunodeficiência primária ou secundária é considerado ruim. Para os pacientes com transplante de órgãos sólidos, a redução nas drogas imunossupressoras pode ser benéfica.¹⁵ Entretanto, não há um protocolo estabelecido para a quimioterapia como também para o esquema de redução das drogas. O papel dos agentes antivirais ou moduladores imunes, como o interferon, permanece incerto.

Concluindo, após a introdução da terapia anti-retroviral combinada tem sido observado um marcante aumento na sobrevivência de crianças com imunodeficiência adquirida. Como consequência, as neoplasias em crianças com HIV têm-se tornado um problema comum.¹² Além disso, com o aumento dos transplantes de órgãos sólidos e o uso de imunossupressores mais potentes, ocorre um maior risco de DLP nesse grupo de pacientes. Desse modo, é importante o seguimento desses pacientes a longo prazo para determinar os fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias, conhecer a história natural, o quadro clínico e os subtipos patológicos das DLP nos pacientes imunossuprimidos. Assim, uma estratégia de tratamento mais adequada poderá ser implementada.

Abstract

The outcomes of five children with non-Hodgkin's lymphomas associated with immunodeficiency or immunosuppression is reported: three children with HIV, one with primary immunodeficiency and one after liver transplantation. According to the REAL classification, two patients had precursor B-lymphoblastic lymphomas, one had an anaplastic large cell lymphoma, one had a peripheral B-cell neoplasm suggestive of Burkitt's lymphoma, and one had precursor T-lymphoblastic lymphoma. All patients received chemotherapy. Two are in complete remission, two died and one remains under treatment. There has been an increasing awareness of the risk of non-Hodgkin's lymphoma and lymphoproliferative disorders after active antiretroviral therapy and with the expansion of solid organ transplant programs in the pediatric setting. Thus, for these patients it is important to establish risk factors for hematological disorders and determine the optimal and safest treatment. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):249-252.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma; immunodeficiency; AIDS; hepatic transplant.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe médica do Serviço de Hematologia do HC-UFMG, especialmente aos Drs. Mitiko Murao, Gilberto Ramos, Andréia C. Brito, Elisa Helena Rodrigues e Priscila C. Rodrigues pela sua participação nos cuidados dos pacientes incluídos nesse estudo.

Referências Bibliográficas

1. Patte C. Non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer. 1998;34(3):359-62.
2. Granovsky MO, Mueller BU, Nicholson HS, Rosenberg PS, Rabkin CS. Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: a case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. J Clin Oncol. 1998;16(5):1729-35.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361-92.

4. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* 1980;7(3):332-9.
5. Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol.* 1999;12(2):200-17.
6. Pollock BH, Jenson HB, Leach CT, McClain KL, Hutchison RE, Garzarella L *et al.* Risk factors for pediatric human immunodeficiency virus-related malignancy. *JAMA.* 2003;14;289(18):2393-9.
7. Penn I. Posttransplant malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1994;26(5):2763-5.
8. Leblond V, Sutton L, Dorent R, Davi F, Bitker MO, Gabarre J *et al.* Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol.* 1995;13(4):961-8.
9. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM *et al.* An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation.* 1995;59(4):524-9.
10. Frizzera G, Rosai J, Dehner LP, Spector BD, Kersey JH. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on an up-to-date histologic classification of 35 cases. *Cancer.* 1980;46(4):692-9.
11. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol.* 1997;14(1):35-47.
12. Mueller BU. Cancers in children infected with the human immunodeficiency virus. *Oncologist.* 1999;4(4):309-17.
13. Chadburn A, Chen JM, Hsu DT, Frizzera G, Cesarman E, Garrett TJ, *et al.* The morphologic and molecular genetic categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders are clinically relevant. *Cancer.* 1998;82(10):1978-87.
14. Canioni D, Jabado N, MacIntyre E, Patey N, Emile JF, Brousse N. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology.* 2001;38(2):146-59.
15. Pinkerton CR, Hann I, Weston CL, Mapp T, Wotherspoon A, Hobson R, *et al.* Immunodeficiency-related lymphoproliferative disorders: prospective data from the United Kingdom Children's Cancer Study Group Registry. *Br J Haematol.* 2002;118(2):456-61.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 11/06/2007

Aceito: 01/10/2007