

Linfoma primário de efusão em mulher com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), derrame pleural e ascite: diagnóstico citológico e imunocitoquímico

Primary effusion lymphoma in women with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), pleural effusion, and ascites: cytological diagnosis and immunocytochemistry

Rafael Alvarenga Brandão¹, João Henrique do Amaral e Silva², Natália Freitas de Pinho Tavares³

DOI: 10.5935/2238-3182.20150086

RESUMO

O linfoma primário de efusão é tipo raro de forma não Hodgkin que se manifesta com derrame cavitário, em geral associado à imunodepressão. Associa-se à infecção pelo vírus herpes humano 8 (HHV-8), fato necessário para que seja confirmado seu diagnóstico. Este relato descreve o linfoma primário de efusão, diagnosticado por meio de citologia e imunocitoquímica, em paciente com manifestação não usual de comprometimento de duas cavidades serosas. Seu prognóstico é reservado e seu tratamento é limitado.

Palavras-chave: Linfoma não Hodgkin; Derrame Pleural; Ascite; Herpesvirus Humano 8.

¹ Médico Residente de Patologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM. Uberaba, MG – Brasil.

² Médico. Mestrando em Patologia Humana pela UFTM. Uberaba, MG – Brasil.

³ Médica. Programa Estratégia de Saúde da Família. Uberaba, MG – Brasil.

ABSTRACT

The primary effusion lymphoma is a rare type of non-Hodgkin form that manifests with cavity stroke, usually associated with immunosuppression. It is associated with infection with the human herpes virus 8 (HHV-8), a necessary fact to confirm the diagnosis. This report describes the primary effusion lymphoma, diagnosed by cytology and immunocytochemistry, in patients with the unusual manifestation of involvement of two serous cavities. Its prognosis is poor, and treatment is limited.

Key words: Non-Hodgkin Lymphoma; Pleural Effusion; Ascites; Herpesvirus 8, Human.

INTRODUÇÃO

O linfoma primário de efusão, também conhecido como linfoma primário de cavidades, é tipo raro de linfoma não Hodgkin de linfócitos B maduros com morfologia de células grandes e que se manifesta com derrame cavitário, geralmente em uma cavidade serosa.¹ Devem estar ausentes massas extracavitárias, mas podem ocorrer na pleura, trato gastrointestinal, pele, pulmões, encéfalo e linfonodos, quando em fase avançada.² A maioria dos pacientes são homens jovens ou de meia-idade com grave imunodepressão, comumente causada pela infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Ainda, acomete pacientes imunocomprometidos em virtude de cirrose hepática e tratamento imunossupressor por transplante de órgãos.³ Em raros casos pode acometer pacientes imunocompetentes, geralmente idosos. Não há protocolo de tratamento bem definido e a doença tem mau prognóstico.

Este relato descreve o linfoma primário de efusão, neoplasia linfoide rara, diagnosticado a partir de citologia e imunocitoquímica, em paciente com manifestação

Recebido em: 30/07/2014
Aprovado em: 15/04/2015

Instituição:
Hospital das Clínicas da UFTM
Uberaba, MG – Brasil

Autor correspondente:
Rafael Alvarenga Brandão
E-mail: rafa_brandao@hotmail.com

não usual de comprometimento de duas cavidades serosas (derrame pleural e ascite), associado à infecção pelo VIH e à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 42 anos de idade, soropositiva para HIV, com diagnóstico há dois anos e que desenvolveu dor abdominal e tosse há uma semana. Encontrava-se em regular estado geral, taquicárdica, taquipneica, normotensa e com distensão abdominal em virtude de ascite de médio volume, confirmada por ultrassonografia abdominal e derrame pleural por telerradiografia de tórax. A toraco e paracenteses obtiveram espécime clínico para avaliação laboratorial. O exame citológico dos líquidos pleural e ascítico evidenciou sedimento rico em células linfóides grandes, redondas, descoesas, com alta relação núcleo-citoplasmática, núcleos hipercromáticos, pleomórficos, com nucléolos proeminentes e citoplasmas pouco amplos, basofílicos e microvacuolizados, além de numerosas células com cariorrexe (Figura 1).

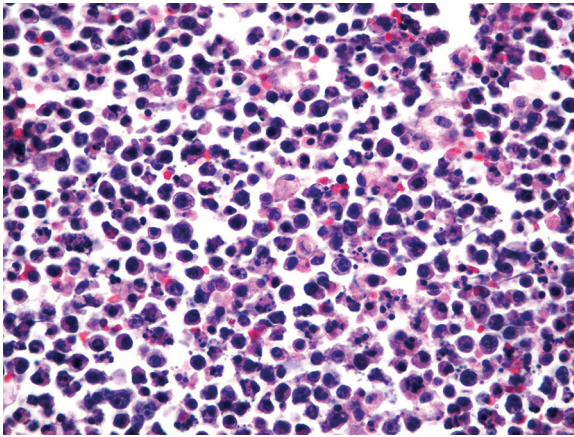


Figura 1 - Exame citológico do líquido ascítico evidenciando células linfóides neoplásicas, HE (40X).

O estudo imunocitoquímico evidenciou células neoplásicas positivas para CD45, HHV-8 (Figura 2), vimentina e índice de proliferação celular de 80% evidenciado pelo marcador Ki-67. Observou-se negatividade das células para CD3, CD20, AE1/AE3, Melan-A e S-100. O diagnóstico estabelecido foi de linfoma primário de efusão. Poucos dias após o diagnóstico, evoluiu para óbito em insuficiência respiratória.

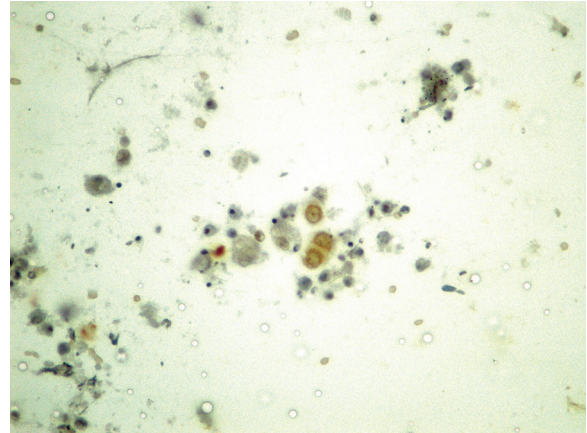


Figura 2 - Células neoplásicas positivas para HHV-8 em estudo imunocitoquímico (40X).

DISCUSSÃO

Derrames cavitários em pacientes HIV-positivo possuem causas diversas⁴ e constituem desafio diagnóstico clínico.⁵ A citologia é parte integrante do algoritmo de avaliação dos líquidos aspirados para diagnóstico diferencial entre dezenas de condições funcionais, inflamatórias, infecciosas e neoplásicas.⁶

O linfoma primário de efusão é neoplasia rara que se manifesta com derrames cavitários, em especial diante de imunossupressão com ascite, derrame pleural e pericárdico.

A imunossupressão constitui-se em comorbidade associada ao linfoma primário de efusão e, inclusive, à sua presença como rara complicação durante o tratamento de doença inflamatória intestinal.⁷ Além disso, há possibilidade de que a hipogamaglobulinemia possa contribuir para o seu desenvolvimento.⁸

Associa-se, como pré-requisito para seu diagnóstico, à infecção pelo vírus herpes humano 8 (HHV-8). A infecção pelo HHV-8, comum em outras doenças, como no sarcoma de Kaposi e doença de Castleman multicêntrica,^{9,10} é malcontrolada *in vivo*, provavelmente por falha no reconhecimento das células infectadas e na citotoxicidade pelos linfócitos T¹¹, o que permite a infecção latente no organismo. O HHV8 atua na patogênese da neoplasia, por codificar genes que conferem sinais proliferativos e antiapoptóticos. A coinfeção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) também é comum, mas provavelmente sem influência patogênica.¹² Em 90 a 95% das vezes associa-se à infecção pelo VIH e na maioria das vezes ao EBV. Observam-se, entretanto, casos negativos para EBV e, em geral, em idosos originários da região mediterrânea.^{12, 13}

O material dos aspirados de derrames cavitários emblocado em parafina é de grande utilidade para a realização de estudos complementares, como a imunocitoquímica e hibridação *in situ*.¹⁴ As células do linfoma primário de efusão são linfócitos atípicos, grandes, comumente pleomórficos, eventualmente anaplásicos e positivos para o marcador CD45 e negativos para marcadores de linhagem de linfócitos B e T. Há, em geral, positividade para marcadores de ativação linfocitária (CD30, CD38, CD71 e antígeno de membrana epitelial), além de diferenciação plasmocitária (CD138) e de estágio tardio de diferenciação do linfócito B (MUM1).¹⁵

O diagnóstico definitivo é obtido com a detecção da infecção pelo HHV8 nas células neoplásicas a partir da expressão do antígeno nuclear associado à latência (LANA-1) revelada por imunocitoquímica;¹⁶ e rearranjos clonais dos genes de imunoglobulina em estudos moleculares indicam origem em linfócito B pós-centro germinativo.

Há casos de linfomas sólidos sem derrame cavitário positivos para o HHV-8 e, apesar de pequenas diferenças clínicas e imuno-histoquímicas, estudos de perfil de expressão gênica e análise de proteomas indicam que esses linfomas pertencem ao espectro do linfoma primário de efusão.¹⁷ Observa-se em modelo animal com ratos imunodeprimidos, em que se injeta na cavidade peritoneal células linfomatosas HHV-8 positivo, a formação de ascite, o surgimento de tumores sólidos únicos ou múltiplos em diversos órgãos e tecidos da cavidade abdominal.¹⁸

O linfoma primário de efusão é neoplasia de alta mortalidade, na maioria dos casos após um ano do diagnóstico. A idade avançada limita o uso de agentes quimioterápicos, propiciando recidivas e perda do controle das efusões.¹⁹ Em pacientes imunocomprometidos e naqueles tratados para HIV com a terapia antirretroviral potente, o uso da quimioterapia é limitado devido à soma dos efeitos sistêmicos com os deletérios da imunodepressão e dessa terapêutica.

O prognóstico do linfoma primário de efusão é reservado e seu tratamento pouco eficaz. Tem sido tentada a terapêutica com o imunomodulador de segunda geração lenalidomida, com melhores resultados e tolerabilidade, sem efeitos colaterais.²⁰ Há ainda a terapêutica, quando está limitado à cavidade pleural, pela pleurodese com bleomicina.²¹

CONCLUSÃO

São descritos o diagnóstico e a evolução clínica do linfoma primário de efusão, que se manifesta com derrame bicavitário, sem suspeita clínica, definido em aspirado de líquido pleural e ascítico incluídos em parafina, e realização de imunocitoquímica

REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Pielasinski U, Santonja C, Rodríguez-Pinilla SM, Requena L. Extracavitary primary effusion lymphoma presenting as a cutaneous tumor: a case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2014 Jun;10(5):128-36.
3. Shi Y, Hou Y, Hu Q, Su J, Zeng H, Tan Y. A rare case of HHV-8-positive/HIV-negative/EBV-negative primary effusion lymphoma in a renal transplant recipient. *Cytopathology*. 2012 Apr; 23(2):137-9.
4. Chen Y, Brennessel D, Walters J, Johnson M, Rosner F, Raza M. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J*. 1999 Mar; 137(3):516-21.
5. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20; 346(25):1971-7.
6. Hassan T, Al-Alawi M, Chotirmall SH, McElvaney NG. Pleural Fluid Analysis: Standstill or a Work in Progress. *Pulmonary Med*. 2012 Aug; 12(10):1-8.
7. Nussinson E, Shibli F, Shahbari A, Rock W, Elias M, Elmalah I. Primary effusion lymphoma-like lymphoma in a patient with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21; 20(3):857-62.
8. Ganzel C, Rowe JM, Ruchlemer R. Primary effusion lymphoma in a HIV-negative patient associated with hypogammaglobulinemia. *Am J Hematol*. 2011 Sep; 86(9):777-81.
9. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Dec; 6(1):103-8.
10. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 1995 Jan; 25(8):1276-80.
11. Sabbah S, Jagne YJ, Zuo J, Silva T, Ahasan MM, Brander C, et al. T-cell immunity to Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: recognition of primary effusion lymphoma by LANA-specific CD4+ T cells. *Blood*. 2012 Mar 1; 119(9):2083-92.
12. Song JY, Jaffe ES. HHV-8-positive but EBV-negative primary effusion lymphoma. *Blood*. 2013 Nov 28; 122(23):3712.
13. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist*. 2007 May; 12(5):569-76.
14. Jujo T, Sakurai T, Sakao S, Tatsumi K. Cell blocks used to diagnose primary effusion lymphoma-like lymphoma. *Intern Med*. 2014; 53(4):335-6.

15. Patel S, Xiao P. Primary effusion lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Aug; 137(8):1152-4.
16. Antonangelo L, Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Sales MM, Moreira LC, et al. Linfoma primário de cavidade pleural em paciente imunocompetente. *J Bras Pneumol*. 2005 Dec; 31(6):563-6.
17. Carbone A, Volpi CC, Caccia D, Gualeni AV, Cilia AM, Bongarzone I, et al. Extracavitary KSHV-positive solid lymphoma: a large B-cell lymphoma within the spectrum of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Sep; 37(9):1460-1.
18. Dai L, Trillo-Tinoco J, Bai L, Kang B, Xu Z, Wen X, et al. Systematic Analysis of a Xenograft Mice Model for KSHV+ Primary Effusion Lymphoma (PEL). *PLoS One*. 2014 Feb 28; 9(2):1-9.
19. Ceran F, Aydin Y, Ozçakar L, Han U, Yildiz M. Primary effusion lymphoma: an untrivial differential diagnosis for ascites. *Yonsei Med J*. 2009 Dec 31; 50(6):862-4.
20. Antar A, El Hajj H, Jabbour M, Khalifeh I, El-Merhi F, Mahfouz R, Bazarbachi A. Primary effusion lymphoma in an elderly patient effectively treated by lenalidomide: case report and review of literature. *Blood Cancer J*. 2014 Mar 7; 4(3):190.
21. Yiakoumis X, Pangalis GA, Kyrtonis MC, Vassilakopoulos TP, Kontopidou FN, Kalpadakis C, et al. Primary effusion lymphoma in two HIV-negative patients successfully treated with pleurodesis as first-line therapy. *Anticancer Res*. 2010 Jan; 30(1):271-6.