

Linfoma b difuso de células grandes asociado a VIH

HIV-associated diffuse large b-cell lymphoma

Cristian García¹, Ricardo Villegas Navas², María del Rosario Castro Soto³

Recibido: 10 de abril del 2023

Aceptado: 20 de Agosto del 2023

RESUMEN

La aparición de patologías oportunistas ya sea virales, bacterianas, parasitarias o neoplasias en pacientes VIH es muy frecuente por la inmunodeficiencia adquirida afectada por el virus al comprometer el sistema inmune a linfocitos T CD4 y la carga viral siendo más altas en pacientes sin tratamiento antirretroviral teniendo complicaciones severas y alta tasa de mortalidad, 37,9 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo en 2020, 680.000 personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida en 2020 dentro de ellas patologías neoplásicas, el linfoma de células B esta incluida dentro las patologías definitorias de SIDA, por lo que a nivel mundial se dieron medidas terapéuticas y protocolos de tratamiento para esta asociación, con mejoras en el control, seguimiento y tratamiento como la terapia antirretroviral de gran actividad mejorando el panorama de calidad de vida y sobrevida más prolongadas.

Presentamos un caso de paciente de 44 años con historial de ser diagnosticado de VIH el 2021 con tratamiento antirretroviral el mismo año con controles periódicos, presentando un cuadro clínico que inicio en julio del 2022 con aparición de adenopatías a nivel inguinal bilateral además de región axilar y cervical bilateral siendo diagnosticado por anatomía patológica e inmunohistoquímica de Linfoma no Hodgkin de células B realizo Quimioterapia sistémica R-EPOCH 6 Ciclos actualmente en remisión completa.

Palabras clave: Linfoma B difuso de células grandes, VIH, Quimioterapia

ABSTRACT

The appearance of opportunistic pathologies, whether viral, bacterial, parasitic or neoplasms in HIV patients is very frequent due to acquired immunodeficiency affected by the virus by compromising the immune system to CD4 T lymphocytes and the viral load being higher in patients without antiretroviral treatment having severe complications and high mortality rate, 37.9 million people were living with HIV worldwide in 2020, 680,000 people died from AIDS-related diseases in 2020, among them neoplastic pathologies, B-cell lymphoma is included within the defining pathologies of AIDS, for which worldwide therapeutic measures and treatment protocols were given for this association, with improvements in control, monitoring and treatment such as highly active antiretroviral therapy, improving the panorama of quality of life and longer survival.

We present a case of a 44-year-old patient with a history of being diagnosed with HIV in 2021 with antiretroviral treatment the same year with periodic controls, presenting a clinical picture that began in July 2022 with the appearance of lymph nodes at the bilateral inguinal level in addition to the axillary region and Bilateral cervical cancer being diagnosed by pathology and immunohistochemistry of B-cell non-Hodgkin lymphoma underwent systemic chemotherapy R-EPOCH 6 Cycles currently in complete remission

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, HIV, Chemotherapy

En 1981 aparecen los primeros casos en 5 jóvenes americanos homosexuales, en 1982 aparecen casos en pacientes hemofílicos y en 1983 Lug Montagnier descubre el agente causal del SIDA¹⁻⁹. Estadísticas mundiales sobre el VIH 37,9 millones de personas viven con el VIH en todo el mundo hasta el 2020, 680.000 personas fallecieron

a causa de enfermedades relacionadas con el sida en 2020². Las neoplasias malignas en pacientes infectados por el VIH a menudo se caracterizan por una edad de inicio temprano con patología de presentación atípica, un comportamiento de la enfermedad más agresiva o con estadios más avanzados y estas características tienen implicaciones en el diagnóstico

¹Médico Residente de la especialidad de Hematología hospital Clínico Viedma.

²Médico Hematólogo del hospital Clínico Viedma.

³Médico especialista en Infectología en Hospital Clínico Viedma

Correspondencia / Correspondence: Cristian Garcia

e-mail: garcriscg@hotmail.com

y el tratamiento teniendo repercusión en una progresión más rápida, recaídas y una peor respuesta al tratamiento³. Las neoplasias definitorias de SIDA son Linfoma de células B, Sarcoma de Kaposi y Cáncer cérvico uterino, la presentación de otras neoplasias es frecuente pero que no son definitorias de SIDA⁴⁻⁵⁻⁹.

Aproximadamente del 70 al 90 % de los linfomas diagnosticados en pacientes que viven con la infección de VIH son linfomas difusos de células grandes clínicamente agresivos o linfoma de Burkitt muy agresivos, al menos el 80% de estos pacientes tienen enfermedad estadio IV al diagnóstico y la infiltración a sistema nervioso central de 50% y una supervivencia menor⁶.

Por lo cual se generaron esquemas terapéuticos en beneficio de mejorar la sobrevida global y tratamientos asociados con cuidados específicos a tener por el tipo de enfermedad no solo en el campo de la Onco- Hematología sino en otras especialidades.

La incorporación de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) esperando la reducción de la carga viral del VIH y la función inmunitaria asociadas al tratamiento antirretroviral resultan una mejor tolerancia a la Quimioterapia, menos infecciones oportunistas y una mejora en el resultado del tratamiento, por lo que debe continuarse durante la quimioterapia, siendo el objetivo una carga viral en sangre indetectable⁷, la administración concomitante durante la quimioterapia para el linfoma relacionado al VIH parece mejorar la supervivencia General, en un estudio de Barta sk y cols con 1546 pacientes de 19 ensayos clínicos entre 1989 y 2010 informa el uso simultaneo de TARGA con quimioterapia se asoció con tasas superiores de remisión completa y una mejora en la Sobrevida Global⁷⁻⁹.

La Quimioterapia estándar históricamente era CHOP (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina + Prednisona) para los casos de Linfomas B Difuso de células Grandes en pacientes VIH, se asociaron con tasas de supervivencia a dos años de menos de 20 %, cuando se administra en combinación con TARGA, las tasas de respuesta completa con CHOP fueron de 47 y 62%, con tasas de Sobrevida Global a 2 años de 50%¹⁰⁻¹².

La profilaxis de Sistema Nervioso Central está indicada debido al riesgo de compromiso meníngeo además de administrar terapia con soporte de factor de crecimiento profiláctico y profilaxis para Pneumocistis Jiroveci y organismos entericos⁶.

La combinación en el tratamiento de quimioterapia más Rituximab en pacientes con linfoma y VIH se logró la remisión completa en el 70%, con tasas de supervivencia a 2 años de 59 y 64%, la adición del Rituximab al CHOP es seguro en los pacientes con CD4 >50u/L principalmente cuando es utilizado con profilaxis con factores de crecimiento de colonias, TARGA y profilaxis para Pneumocistis Jiroveci y organismos entericos¹³⁻¹⁶.

Loa pacientes que recibían tratamiento de quimioterapia, aunque en dosis reducida no presentaban mejoría significativa en la supervivencia más frecuente en los pacientes con

CD4<100/u/L son significativamente peores debido a la alta incidencia de infecciones oportunistas, por lo cual en recuento de CD4 es un factor importante en la respuesta y supervivencia la administración de TARGA concomitante con la Quimioterapia disminuye la mortalidad y la cantidad de infecciones oportunistas en comparación con la Quimioterapia aislada, la combinación de los dos tratamientos no está asociado a efectos adversos significativos^{14,15}.

El protocolo R- EPOCH (Rituximab, Etopósido, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) demostró remisión completa de 73% y una Sobrevida Global del 70% a 2 años con TARGA concomitante y la necesidad de intensificar el esquema a R-DA-EPOCH en pacientes doble expresor alto grado¹⁷⁻¹⁸.

Presentación del caso

Paciente de 44 años, antecedente patológico enfermo Covid-19 el año 2020 y 2021 tratado en domicilio, Diagnosticado de VIH 2021 con tratamiento antirretroviral, diagnosticado de Herpes Virus genital el 2021, con hábitos tóxicos ninguno desde hace 1 año.

Con cuadro clínico que inicia en el mes de julio del 2022 caracterizado por aparición de adenopatía inguinal derecho doloroso con aumento progresivo, refiere pérdida de peso 3 Kg en 2 meses no fiebre pero presenta sudoración profusa, acudiendo a medico realizándole estudios tanto de imagen, reporte de ecografía en fosa iliaca derecha con adenopatías y conglomerado ganglionar que mide 78 x 49 x47 mm, posteriormente en tomografía cuello y tórax con contraste de fecha 08 de septiembre se evidencia adenopatías cervicales axilares bilateral de 8 x 11 mm, en Abdomen y pelvis destaca adenopatía en cadena iliaca común derecha múltiples adenopatías que miden 88 x 38 mm, además reporta en anatomía patológica + Inmunohistoquímica de fecha 26 de agosto reporta linfoma no Hodgkin B difuso de células Grandes centro germinal con índice de proliferación de 85-90% (Tabla 1).

Acudiendo a consulta de Hematología en septiembre en regular estado general estable hemodinamicamente ventilando espontáneamente con signos vitales dentro de parámetros con EGOG de 1 Karnofsky de 90% con una superficie corporal de 1.89 m2, no compromiso neurológico ni visceromegalia destacaba al examen físico adenopatías a nivel cervical blanda no dolorosa no adheridos a plano profundo de 2 cm aproximadamente, a nivel inguinal derecho

Tabla 1. inmunohistoquímica 26.08.22

Marcador	Resultado	Marcador	Resultado
CD20	Positivo	CD5	Negativo
BCL-2	Positivo	TDT	Negativo
BCL-6	Positivo	Ciclina D1	Negativo
CD10	Positivo	C-MY	Negativo
MUM-1	Positivo		
KL:67	Positivo		



conglomerado ganglionar de 9 cm aproximadamente de borde irregular adherido a plano profundo doloroso ligeramente hiperémico, completándose los estudios con Analíticas de septiembre con Hemograma Leucocitos de 7100 mm³ S:70% L:13% Hb:16.1 Hct:48% Plaquetas de 436000 mm³ en frotis de sangre periférica no alteración citomorfológica, con coagulación normal, bioquímica con función hepática, renal, electrolitos normales LDH: 314 u/L Ac. Urico: 4.6 mg/dl dentro de rango, B2 microglobulina 2184 ng/ml (1010-1730 ng/ml) aumentado, además se solicitó serologías virales Hepatitis negativo, Chagas negativo, Citomegalovirus IgG positivo IgM negativo, Epstein-Barr IgG IgM positivo, por lo que realiza seguimiento con infectología completando estudio de enfermedades oportunistas realiza cuantificación de carga viral de Epstein Barr negativo, coproparasitológico no se observa parásitos, cultivo micológico sin desarrollo, baciloscopia negativo además de recuento de CD4 233 mm³ y Carga Viral de 77 copias, se completa estudio de medula ósea no infiltrado, Ecocardiograma del 03 de octubre diámetros cavitarios conservados con Fevi:69%.

Planteándose conjuntamente con el servicio de Infectología al estar enfermedad viral estable y paciente en condiciones, iniciar Inmunoterapia con el esquema R-EPOCH + TIT (Rituximab, Ciclofosfamida Doxorubicina Vincristina y Prednisona + Terapia intratecal), requiriendo apoyo con FSC-G, además de continuación de tratamiento antirretroviral y tratamiento profiláctico de patologías oportunistas como recomienda la guía, completando 6 ciclos al concluir

tratamiento paciente ingresa en remisión completa según los estudios de reevaluación.

Discusión

La asociación de Linfoma de células B con VIH como se mencionó en la revisión es clasificado como definitiva de SIDA, además el linfoma con una presentación de gravedad por índice de proliferación alto estadio de la enfermedad III por Ann Arbor es importante la profilaxis a sistema nervioso central por alta incidencia de infiltración por la enfermedad asociada, es evidente que probabilidad de complicaciones por enfermedades oportunistas es alta por lo cual se generó esquema terapéuticos asociado al tratamiento logrando mejoría en respuesta y sobrevida Global, disminuyendo las complicaciones de infección tomando en cuenta el recuento de CD4 > a 50 mm³ como parámetro, durante el tratamiento de Quimioterapia realizando simultáneamente tratamiento antirretroviral sin tener efectos adversos, la connotación de la incidencia de VIH en el mundo es alto por lo que las patologías neoplásicas tomaron importancia en realizar esquemas terapéuticos efectivos y disminuir la mortalidad, los esquemas terapéuticos iniciales fueron modificando en el transcurso del tiempo por encontrar evolución favorable actualmente incluyendo a la Quimioterapia la Inmunoterapia "Rituximab" con respuesta alentadoras, tomando las precauciones e indicaciones de uso, la respuesta al tratamiento actualmente siendo similares en relación a un paciente VIH y no VIH teniendo los cuidados generales, con manejo conjunto de las especialidades involucradas.

Referencias bibliográficas

1. Del Amo J, Perez-Molina JA. Introducción. La infección por VIH en España: situación actual y propuestas frente a nuevos desafíos. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018 Sep;36 Supp 1:1-2.
2. ONUSIDA. Hoja informativa. Estadísticas mundiales sobre el VIH.
3. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Mortalidad específica por cáncer elevada entre pacientes infectados por el VIH en los Estados Unidos. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2376.
4. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):1029-1041.
5. Patel NS, Lee M, Martí JL. Evaluación de las recomendaciones de mamografías de detección por parte de los centros de cáncer de mama en los EE. UU. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):717-719.
6. Knowles DM. Etiología y patogenia del linfoma no Hodgkin relacionado con el SIDA. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 17: 785
7. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. Resultados del linfoma difuso de células B grandes asociado al VIH en la era moderna de la terapia antirretroviral combinada. *AIDS* 2017; 31: 2493.
8. Barta SK, Xue X, Wang D y col. Factores de tratamiento que afectan los resultados en los linfomas no Hodgkin asociados al VIH: un análisis combinado de 1546 pacientes. *Blood* 2013; 122: 3251.
9. Consejo editorial del PDQ sobre tratamiento de adultos. Tratamiento del linfoma relacionado con el SIDA (PDQ®): versión para profesionales de salud. 30 de septiembre de 2022. En: PDQ Resúmenes de información sobre el cáncer [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer (EE. UU.); 2002-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65743/>
10. Levine AM, Noy A, Lee JY y col. Doxorubicina liposomal pegilada, rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona en el linfoma relacionado con el SIDA: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 2013; 31:58.
11. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. Resultados del linfoma difuso de células B grandes asociado al VIH en la era moderna de la terapia antirretroviral combinada. *AIDS* 2017; 31: 2493.
12. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. Resultados del linfoma difuso de células B grandes asociado al VIH en la era moderna de la terapia antirretroviral combinada. *AIDS* 2017; 31: 2493.
13. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML y col. Riesgo continuo de recaída independiente de la modalidad de tratamiento en el linfoma difuso de células B grandes en estadio limitado: análisis final y a largo plazo del estudio S8736 del Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2997
14. Jackson Orem, O.W. Mwanda, P. Fu, C. Banura, J. Kakembo, A. Ness, J. Johnson, V. Subbiah, J. Bako, J. Black, E. Katongole-Mbidde, S.C. Remick, Dose-Modified Oral Chemotherapy for AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma (AR-NHL) in East Africa. *Blood*, Volume 108, Issue 11, 2006, Page 488.
15. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D; AIDS Malignancy Consortium. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2171-8
16. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab no mejora el resultado clínico en un ensayo aleatorizado de fase 3 de CHOP con o sin rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin asociado con el VIH: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Sangre*. 1 de septiembre de 2005; 106 (5): 1538-43.
17. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HC, Marcus K, Sailer S, Healey JH, Dormans JP, Weiss AR. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4148-54.
18. Vaccher, E.; Gloghini, A.; Volpi, C.C.; Carbone, A. Lymphomas in People Living with HIV. *Hemato* 2022, 3, 527-542. <https://doi.org/10.3390/hemato3030037>