

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Infectologia

HIV com imunossupressão grave, criptococose disseminada e doença linfoproliferativa não diagnosticada: um relato de caso

Autor: Cássia Feijó Gomes Klein
Orientador: Professor Luciano Zubaran Goldani

Dezembro de 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes Klein, Cássia Feijó
HIV COM IMUNOSSUPRESSÃO GRAVE CRIPTOCOCOSE
DISSEMINADA E DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA NÃO
DIAGNOSTICADA: UM RELATO DE CASO / Cássia Feijó Gomes
Klein. -- 2023.
9 f.
Orientador: Luciano Zulbaran Goldani.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. HIV. 2. Imunossupressão. 3. Criptococose. 4.
Doença linfoproliferativa. 5. Necropsia . I. Goldani,
Luciano Zulbaran, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

É de conhecimento comum que pacientes com HIV/AIDS e imunossupressão grave frequentemente evoluem com infecções oportunistas. Dentre elas então criptococose, histoplasmoses, CMV, tuberculose e pneumocistose. Muitas delas, frequentemente, na forma disseminada e com importante acometimento sistêmico.

Quando estamos manejando um paciente com este perfil e iniciamos a investigação em busca de um diagnóstico, devemos ter sempre em mente que, muitas vezes, estes pacientes podem apresentar mais de uma doença em atividade. E, além das infecções oportunistas, devemos lembrar que estes pacientes são mais propensos a desenvolverem doenças linfoproliferativas.

Neste relato discutiremos o caso de uma paciente feminina de 38 anos, vivendo com HIV em abandono de tratamento e imunossupressão grave que, em um primeiro momento, fez o diagnóstico de criptococose disseminada. Foi realizado o tratamento de indução adequadamente, porém internada novamente com quadro de disfunção ventilatória, pancitopenia grave evoluindo com choque e disfunção múltipla dos órgãos a despeito dos tratamentos instituídos. A paciente veio a óbito e a necropsia evidenciou, além de criptococose disseminada, uma doença linfoproliferativa difusa.

Palavras-chave: Imunossupressão, criptococose, doença linfoproliferativa

1. INTRODUÇÃO

As doenças linfoproliferativas são um grupo de distúrbios caracterizados pelo crescimento anormal das células do sistema linfático. Estas podem incluir linfomas, leucemias e outros distúrbios relacionados às células linfóides. A infecção pelo HIV resulta em imunidade celular prejudicada, o que predispõe ao desenvolvimento de câncer.

Dentre as doenças linfoproliferativas, o Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é o mais prevalente nesta população. A incidência do linfoma não Hodgkin é 50 a 200 vezes mais alta em pacientes infectados pelo HIV. A maioria é constituída por linfomas de células B agressivos, de subtipo histológico de alto grau. Ao diagnóstico, locais extranodais estão geralmente envolvidos, como a medula óssea, o trato gastrointestinal e outros locais não comuns em linfoma não Hodgkin não associado ao HIV como sistema nervoso central e cavidades corporais (p. ex., pleura, pericárdio, peritônio).

A patogênese do linfoma associado ao HIV é multifatorial e inclui aspectos exclusivos do HIV além da patogênese geral do linfoma. A imunossupressão, a desregulação imunológica, o próprio HIV e as coinfeções com vírus onkogênicos, principalmente o vírus do herpes humano 8 (HHV8) e o vírus Epstein-Barr (EBV), variam de acordo com e dentro do subtipo de linfoma.

O LNH é encontrado principalmente em pacientes com infecção por HIV mais avançada, e uma contagem de CD4 geralmente abaixo de 100 células/microL. Uma carga viral elevada do HIV também é um fator de risco para LNH. O risco de LNH aumenta significativamente para aqueles com níveis plasmáticos de RNA do HIV >100.000 cópias/mL em comparação com aqueles com cargas virais controladas.

O linfoma de zona marginal, diagnosticado na paciente em questão, é um Linfoma Não-Hodgkin (LNH), de baixo grau com curso clínico indolente e potencial de recidiva. No entanto, neste caso ele se apresenta de forma grave, disseminada e leucemizado, possivelmente pela grau de imunossupressão da paciente.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

O caso trata-se de uma paciente feminina de 39 anos com diagnóstico de HIV realizado em 2009 durante a gestação. Desde o diagnóstico fazia uso irregular do tratamento antirretroviral (TARV), nunca conseguindo alcançar a carga viral indetectável. Fazia uso de tenofovir 300mg, lamivudina 300mg e efavirenz 300mg (TDF+3TC+EFZ). Em 2020 abandonou completamente o tratamento, chegando a apresentar uma carga viral do HIV de 26.534 UI/ml (log 4,4) e contagens de T-CD4 de 2 (rel 0,01).

Em fevereiro de 2022 buscou atendimento na sua cidade de origem por um quadro de rebaixamento do sensório, vômitos e cefaleia intensa com evolução de aproximadamente 1 mês. Foi realizada tomografia de crânio e posteriormente punção lombar, que evidenciou células compatíveis com *Cryptococcus* na pesquisa direta de fungos do líquido e pressão de abertura elevada. A paciente então iniciou tratamento com Anfotericina B em sua cidade de origem. Foi transferida ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por hipertensão intracraniana refratária ao tratamento. Na chegada, realizou tomografia de tórax que evidenciou “duas opacidades consolidativas de aspecto grosseiramente nodular, localizadas no segmento ápico-posterior do lobo superior esquerdo e no segmento posterior do lobo inferior esquerdo - a maior medindo 3,0x2,5 cm nos maiores eixos axiais - de etiologia indeterminada, além de opacidade pequena no segmento posterior do lobo inferior direito em situação mediastinal” (Imagem 1). Foi então realizado um lavado broncoalveolar (LBA) para buscar o diagnóstico dos achados pulmonares. Foram identificados no citopatológico células fúngicas compatíveis com *cryptococcus*, sem outros achados relevantes.

Durante a internação, apesar de ter evoluído com melhora da cefaleia, dos vômitos e das alterações visuais, seguia apresentando pressões de aberturas elevadas (entre 300 e 500mmH₂O). Em decorrência de hipertensão craniana refratária, precisou ser submetida a colocação de derivação lombar externa (DLE) apresentando adequado controle e boa evolução clínica. Após 7 dias foi retirada a DLE e paciente manteve-se sem sinais de hipertensão intracraniana.

A paciente fez um total de 7 semanas anfotericina B e fluconazol como terapia de indução. Após, permaneceu com fluconazol para terapia de consolidação. Reiniciado TARV um dia após término da indução com anfotericina B e fluconazol. A terapia de resgate de escolha para a reintrodução da TARV foi tenofovir 300 mg, lamivudina 300mg, darunavir 1200 mg e ritonavir 100mg. Recebeu alta em bom estado geral, sem hipertensão intracraniana e sem sintomas pulmonares.

Após 7 meses da alta hospitalar, a paciente foi internada novamente por um quadro de COVID-19 sintomático (tosse seca e febre) mas sem necessidade de suporte ventilatório. Na avaliação, foi realizada uma nova tomografia de tórax que evidenciou regressão parcial das opacidades consolidativas da tomografia prévia e o surgimento de múltiplos pequenos nódulos esparsos nos pulmões, medindo até 0,4 cm, de distribuição aleatória, sugerindo patologia de disseminação hematogênica (Imagem 2). Foi avaliada pela equipe da pneumologia com vistas a realizar novo LBA. Foi optado pela equipe da pneumologia realizar o exame após sair do isolamento COVID, Neste período, a paciente evoluiu com melhora dos sintomas e a equipe consultora optou por não realizar o exame na internação, com plano de reavaliação ambulatorial. Nesta internação também a paciente apresentou pancitopenia, sendo avaliada pela equipe da Hematologia que optou por plano de acompanhamento ambulatorial. A paciente recebeu alta, após 12 dias de internação, em bom estado geral e assintomática.

Após quase dois meses da segunda alta hospitalar, interna novamente com quadro de insuficiência ventilatória, necessitando de ventilação mecânica invasiva, choque e pancitopenia grave. Os exames de imagem evidenciaram em tórax “múltiplos focos de consolidação esparsos no parênquima de ambos os pulmões, com distribuição central e periférica, além de aumento das múltiplas opacidades nodulares esparsas no parênquima de ambos os pulmões” além disso apresentava “Acentuado aumento das dimensões de ambas as glândulas adrenais, de aspecto simétrico bilateralmente, de etiologia indeterminada”. Foi realizado lavado broncoalveolar que evidenciaram na pesquisa direta células leveduriformes compatíveis com *Cryptococcus*. A paciente iniciou com anfotericina B, no entanto acabou evoluindo com choque refratário e falência múltipla dos órgãos a despeito do antifúngico e antibioticoterapia de amplo espectro que também foi associada na chegada.

A paciente, após óbito, foi levada para necrópsia. O diagnóstico anatomopatológico foi criptococose disseminada comprometendo sistema nervoso central, pulmões, coração, fígado, baço, tireóide, adrenais, útero, bexiga, traqueia e linfonodos mediastinais e mesentéricos. Também foi identificado linfoma de zona marginal leucemizado comprometendo sistema nervoso central, medula espinhal, trato gastrointestinal, rins, mamas, pulmões, coração, fígado, baço, tireóide, adrenais, útero, bexiga, traqueia e linfonodos mediastinais e mesentéricos. além de ausência de resposta inflamatória reacional em todas as amostras examinadas, ilustrando o grau de imunossupressão grave da paciente.

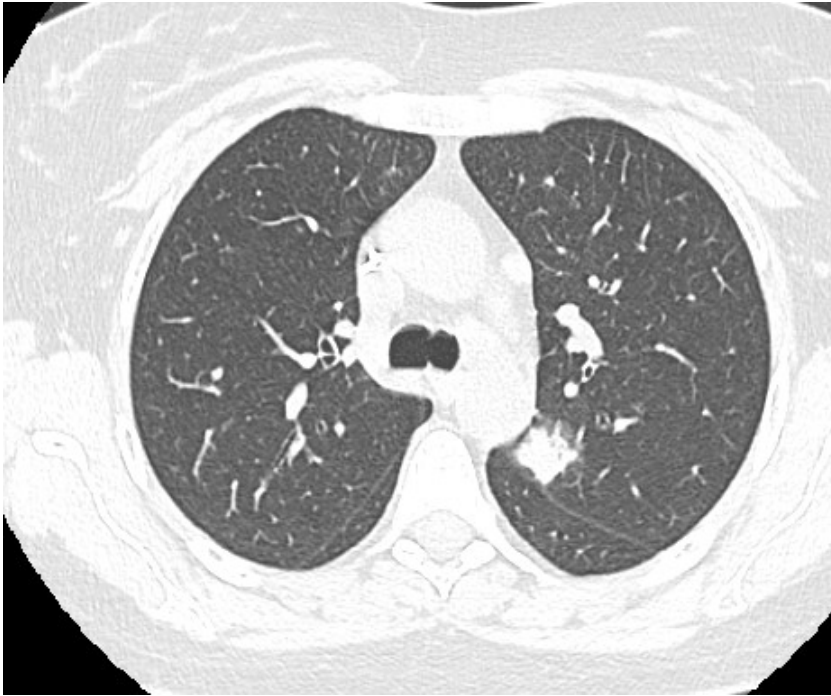


Imagem 1. Opacidade consolidativa grosseiramente nodular em segmento posterior do lobo inferior esquerdo.

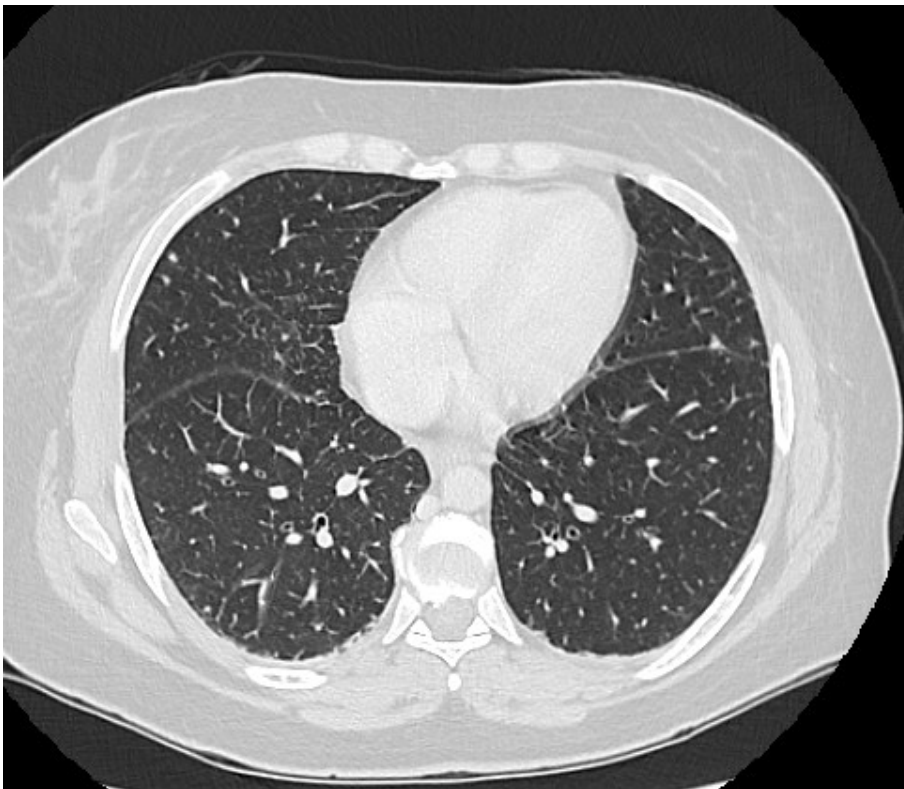


Imagem 2. múltiplos pequenos nódulos esparsos nos pulmões, medindo até 0,4 cm, de distribuição aleatória.

3. DISCUSSÃO

Pacientes com AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) podem enfrentar uma variedade de desafios de saúde devido à imunossupressão causada pelo vírus HIV. Quando trata-se de paciente HIV/AIDS, voltamos nossas investigações para doenças infecciosas oportunistas. E de fato, muitos destes pacientes serão acometidos por esse tipo de doença. Este relato de caso apoia a discussão e reflexão acerca de dois pontos fundamentais.

Primeiramente, este perfil de pacientes, com frequência, podem ser acometidos por mais de uma complicação ativa pelo HIV. Por este motivo, devemos estar com nossos olhos abertos nas manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem e principalmente na evolução clínica do paciente.

Além disso, muitas vezes, esquecemos da importância de excluir a possibilidade da existência de uma doença linfoproliferativa em atividade, principalmente quando já temos um diagnóstico infeccioso em curso, pois as manifestações laboratoriais e clínicas podem ser muito semelhantes. Devemos ter em mente que este espectro de doenças é de grande prevalência nesta população e não raramente, as doenças podem existir de formas concomitantes.

Por fim, é importante que façamos uso de todos os instrumentos de diagnóstico que temos em mãos, principalmente quando o paciente se apresenta com um quadro clínico exuberante e grave.

REFERÊNCIAS

1. Levine AM. Malignidades relacionadas à AIDS. *Curr Opin Oncol* 1994; 6:489.
2. HIV-associated lymphoma including Burkitt in the general population; *Cancer J*. 2020 May-Jun; 26(3): 260–268.
doi: 10.1097/PPO.0000000000000448
3. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma; *Blood* 2000;96(13):4084.
4. Incidence of lymphomas and other cancers in HIV-infected and HIV-uninfected patients with hemophilia. *JAMA*. 1992;267(8):1090
5. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol*. 2003;4(1):22
6. Zucca E, Bertoni F, Stathis A, Cavalli F. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(5):883-901, viii.