

# VIH Linfoma No Hodgkin

## Trasplante autólogo de médula ósea

Dra. Carolina Iglesias  
Corregido por Dra. Mariana Guirado  
Cátedra de Enfermedades Infecciosas  
Junio de 2013



Sexo masculino, 36 años, procedente de Montevideo.

Antecedentes personales:

- Alcoholista intenso en abstinencia.
- VIH+ diagnosticado en el año 2000.
- 2011 Absceso en muslo derecho.
- No infecciones oportunistas.
- No coinfección con VHB ni VHC.



Fecha	CD4	Carga viral	Log	TARV
02/03		35.614	4.55	no
10/03		41.647	4.62	no
03/04		20.596	4.31	no
09/05	422	105.427	5.02	no
03/06	396	140.184	5.15	no
12/07	172	100.141	5	no
09/08	606	27.552	4.44	no
04/10	248	25.766	4.41	no
09/11	163	58.098	4.76	no



## **Antecedentes Enfermedad Actual:**

Agosto del 2012: Síndrome poliadenomegálico con compromiso de anillo de Waldeyer, territorios parotídeo, submaxilar y axilar a izquierda. Disfonía y disfagia.

## **Linfoma no Hodgkin difuso a grandes células B.**

CD4: 106/ mm<sup>3</sup>. CV: 209.647copias/mL.



Setiembre 2012: Inicia tratamiento con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona) y TARV (ABC/3TC/EFV).

Octubre 2012: Exantema cutáneo se interpreta secundario a ABC, se rota a TDF. Continúa con CHOP + Metotrexate intratecal.

Diciembre de 2012: completó 6 series de CHOP bien toleradas.



Diciembre de 2012: Tumoración cervical izquierda, disnea y agravación de disfonía. Se inicia Ciclofosfamida con mejoría inicial de los síntomas.

Inicia CODOX-M (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Metotrexate) + IVAC (Ifosfamida, Etopósido y Citarabina). Modificado por Magrath.

Febrero 2013: Mejoría de síndrome mediastinal. 1<sup>er</sup> IVAC, buena tolerancia. En remisión clínica. No complicaciones infecciosas.



Fecha	CD4	Carga viral	Log	TARV
02/03		35614	4.55	no
10/03		41647	4.62	no
03/04		20596	4.31	no
09/05	422	105427	5.02	no
03/06	396	140184	5.15	no
12/07	172	100141	5	no
09/08	606	27552	4.44	no
04/10	248	25766	4.41	no
09/11	163	58098	4.76	no
Se diagnostica Linfoma no-Hodgkin				
09/12	106	209647	5.32	ABC/3TC/EFV
10/12				Hipersensibilidad ABC, se cambia por TDF/3TC/EFV
12/12	204	indetectable		
01/13	100	indetectable		
03/13	11	indetectable		

Marzo 2013: 2<sup>da</sup> serie de CODOX-IVAC modificado. En remisión completa. Persiste con disfonía. Presentó aplasia medular (neutrófilos  $300/\text{mm}^3$ ) sin elementos de actividad infecciosa.

Abril 2013: 2<sup>do</sup> IVAC.

Mayo 2013: Asintomático. Persiste con disfonía. Sin alteraciones en el examen físico.

Hemograma (16/05/13):

Hb 9,2 g/dl

GB  $4.150/\text{mm}^3$  Neutrófilos  $2.530/\text{mm}^3$

Plaquetas  $35.000/\text{mm}^3$



# Tratamiento actual

- TDF/3TC/EFV.
- Cotrimoxazol 160/800mg trisemanal
- Azitromicina 1 g vo/semanal.

Se plantea realizar trasplante autólogo de médula ósea.



# VIH Linfoma No Hodgkin

## Trasplante autólogo de médula ósea



# Linfoma No Hodgkin y VIH

- VIH+ 200 veces más riesgo de LNH.
- Sin TARV la media de supervivencia a pesar de quimioterapia agresiva era 5-8 meses.
- 60% corresponden a LNH difuso de grandes células B.
- El ADN del VEB se encuentra en 40% de los LNH en VIH+.
- 30% ocurren con linfocitos CD4+ > 200/mL.
- Era pre-TARV: regímenes de quimioterapia de baja intensidad. Pobre pronóstico.
- Era TARV: mejores tasas de supervivencia con quimioterapia estándar.

Mandell L et. al. Elsevier 2012 séptima edición, 1775-778.



# Linfoma No Hodgkin y VIH

- A mayor nivel de linfocitos TCD4+ mayores tasas de respuesta.
- Los linfocitos TCD4+ descienden una media de 189/mL pero retornan a los valores basales a los 12 meses.
- Trasplante autólogo de médula ósea: se plantea como opción terapéutica cuando es quimiosensible, con CV indetectable y  $>50$  linfocitos TCD4+/mL.

Mandell L et. al. Elsevier 2012 séptima edición, 1775-778.





[haematologica]  
2004;89:1100-1108

Malignant Lymphomas • Research Paper

## High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease

JEAN GABARRE  
ANNE-GENEVIÈVE MARCELIN  
NABIH AZAR  
SYLVAIN CHOQUET  
VINCENT LÉVY  
YVES LÉVY  
ROLAND TUBIANA  
FRÉDÉRIC CHARLOTTE  
FRANÇOISE NOROL  
VINCENT CALVEZ  
MICHELE SPINA  
JEAN-PAUL VERNANT  
BRIGITTE AUTRAN  
VÉRONIQUE LEBLOND

### A B S T R A C T

**Background and Objectives.** The aim of this study was to assess the feasibility of high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDC/AHSCT) in AIDS-related lymphoma (ARL), and its long-term impact in patients with human immunodeficiency virus (HIV) treated with highly active antiretroviral therapy (HAART).

**Design and Methods.** Fourteen patients with relapsed or resistant ARL (8 with non-Hodgkin's lymphoma and 6 with Hodgkin's disease) were treated with HDC/AHSCT while on HAART. HIV-1 proviral DNA load was quantified in 11 grafts.

**Results.** Hematologic reconstitution was good. No toxic deaths occurred. Despite the large number of cells harboring HIV-1 proviral DNA ( $10^5$  to  $10^9$ ) re-infused with the graft, HAART controlled HIV replication and led to CD4 cell reconstitution in 7 of the 8 patients who were still alive six months after AHSCT. Only two patients had opportunistic infections after AHSCT. There were no significant changes in viral load (VL) or CD4<sup>+</sup> cell counts in most patients. One month after AHSCT, 10 patients were in complete remission (CR). Seven patients died from lymphoma between 1 and 10 months after AHSCT, and a further two patients died in CR (one from AIDS at 16 months, one from another tumor at 28 months). Five patients are alive: four are in CR, 14, 19, 32 and 49 months after AHSCT (median CD4<sup>+</sup> cell count= 445/ $\mu$ L; undetectable VL in 3 patients), and one is being treated for relapsed lymphoma 36 months after AHSCT.

**Interpretations and Conclusions.** HDC/AHSCT is feasible in AIDS-related lymphoma, in terms of harvesting, engraftment, adverse events and HIV control. It should be proposed to patients with poor-prognosis chemosensitive lymphoma.

**Key words:** autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, HIV, AIDS, chemotherapy.



Gabarre J, et. al. Haematologia 2004, 89(9): 1100-108.

www.infectologia.edu.uy

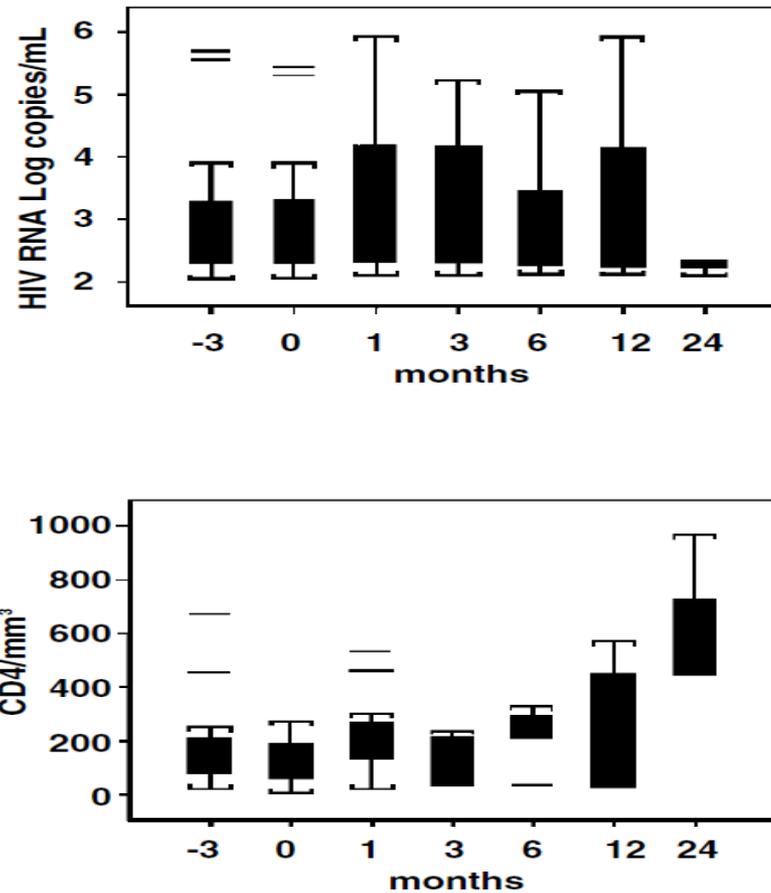


Figure 1. CD4 cell count and viral load before and after AHSCT.



Gabarre J, et. al. Haematologia 2004, 89(9): 1100-108.

**Table 2. Antiretroviral therapy, conventional salvage therapy, AHST conditioning and outcome.**

Case No	ARV regimen	Before AHST		Lymphoma status	Conditioning	After AHST	
		Duration of HAART (mo.)	Conventional salvage therapy			Early evaluation	Outcome
1	D4T+3TC+EFV	10	ESHAP (4 cycles)	CR (CR2)	BEAM	CR	Died of 2 <sup>nd</sup> tumor at 28 mo.
2	D4T+3TC+NfV	8	ABVD (4 cycles)	CR (CR3)	BEAM	CR	Alive and well at 49 mo.
3	D4T+3TC+IDV	29	ESHAP (3 cycles) which failed then MINE (2 cycles)	PR	CY/TBI	CR at 9 mo.	Died of relapse
4	D4T+3TC+NfV	31	ESHAP (2 cycles) which failed then MINE (2 cycles)	Prog	CY/TBI	PR	Died of disease progression at 3 mo.
5	D4T+3TC+ABC	28	ESHAP (3 cycles) which failed then ABVD (2 cycles)	CR (CR3)	BEAM	CR at 32 mo.	Alive and well
6	D4T+3TC+RTV+IDV	63	ESHAP (3 cycles)	CR (CR5)	BU/Ara-C/melphalan	CR	Alive and well at 19 mo
7	D4T+3TC+IDV	24	COPADM (2 cycles) which failed then ESHAP (2 cycles) which failed then CYE (2 cycles)	Prog	CY/TTP/TBI	Prog	Died of disease progression at 1 mo.
8	D4T+3TC+NfV	4	COPADM (2 cycles) which failed then CYE (2 cycles)	PR	CY/TTP/TBI	Prog	Died of disease progression at 1 mo.
9	D4T+SQV+NfV+EFV	14	ESHAP (3 cycles)	Prog	CY/TBI	Prog	Died of disease prooression at 3 mo.
10	D4T+3TC+IDV	28	ESHAP (2 cycles) which failed then MINE (3 cycles)	PR	melphalan/TBI	CR	Lymphoma relapse at 36 mo. Patient alive at 41 mo., undergoing salvage therapy
11	3TC+ABC+EFV+RTV+SQV+APV	34	ESHAP (4 cycles)	CR	BEAM	CR	Died of AIDS at 16 mo.
12	3TC+EFV+RTV+LPV	22	ESHAP (3 cycles) which failed then MINE (3 cycles)	CR	CY/TBI	Prog	Lymphoma relapse at 6 mo. and death of disease progression at 10 mo.
13	D4T+3TC+NfV	54	ESHAP (4 cycles)	CR	BEAM	CR	Breast irradiation following BMT. Alive and well at 14 mo.
14	D4T+3TC+NfV	11	ESHAP (4 cycles)	CR	CY/TBI	CR	Died of relapse at 2 mo.

AHST: autologous hematopoietic stem cell transplantation; ARV: antiretroviral; D4T: stavudine; 3TC: lamivudine; ABC: abacavir; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; SQV: saquinavir; NfV: nelfinavir; RTV: ritonavir; APV: amprenavir; LPV: lopinavir; CR: complete response; PR: partial response; ESHAP:20 CYE,22 MINE;25 BEAM;23 COPADM: methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CY: cyclophosphamide; TBI: total body irradiation; BU: busulfan; TTP: thiotepa; Ara-C: cytarabine; OI: opportunistic infections



- Ni la infección por VIH ni el TARV mostraron ser condicionantes para el trasplante.
- El trasplante de células madre hematopoyéticas es viable en pacientes VIH con linfomas en términos de extracción de células, trasplante y efectos adversos.
- El tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas debería ser ofrecido precozmente a aquellos pacientes con mal pronóstico pero con linfomas quimiosensibles, especialmente en aquellos en recidiva o en remisión parcial, independientemente de su estado de inmunodepresión por VIH.



# blood

2009 113: 6011-6014  
Prepublished online March 23, 2009;  
doi:10.1182/blood-2008-12-195388

## Comparable survival between HIV<sup>+</sup> and HIV<sup>-</sup> non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation

José L. Díez-Martín, Pascual Balsalobre, Alessandro Re, Mariagrazia Michieli, José M. Ribera, Carmen Canals, Eulogio Conde, Anne Rosselet, Ian Gabriel, Rosario Varela, Bernardino Allione, Kate Cwynarski, Philippe Genet, Idefonso Espigado, Pierre Biron, Norbert Schmitz, Anne E. Hunter, Augustin Ferrant, Gaëlle Guillemin, Mark Hentrich, Manuel Jurado, Pascual Fernandez, David Serrano, Giuseppe Rossi and Anna Sureda

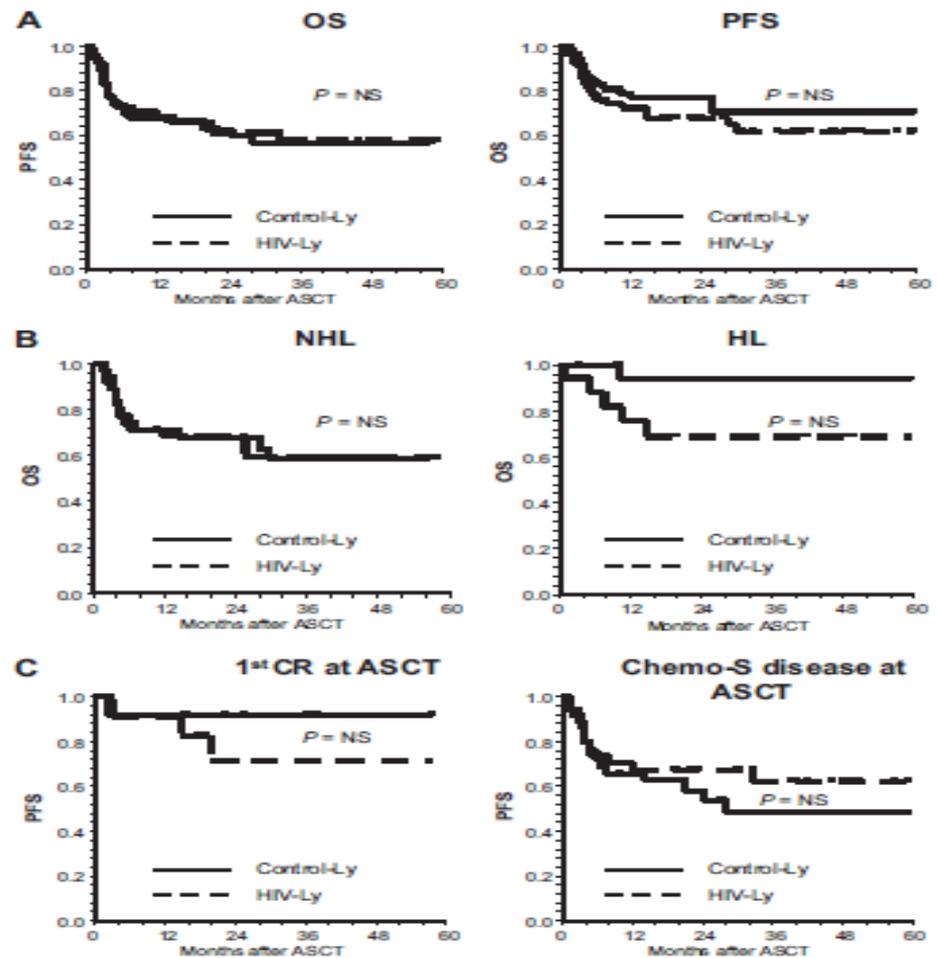
- Estudio retrospectivo, caso-control.
- 53 pacientes VIH + VS 53 pacientes VIH – con linfomas.
- 93% de los pacientes VIH+ recibieron TARV al momento del trasplante, media de CD4 de 163/mm<sup>3</sup>.



Díez-Martín JL et. al. Blood 2009;113: 6011-6014.

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

Figure 1. Survival according to HIV infection status: positive versus negative. (A) PFS and OS. HIV-Ly identifies the cohort of AIDS-related lymphoma patients treated with ASCT. Control-Ly identifies the cohort of matched HIV<sup>-</sup> lymphoma patients treated with ASCT. (B) OS for NHL and for HL. (C) PFS for patients in first CR and those with Chemo-S disease at the time of ASCT.



- No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de recidivas entre la cohorte de pacientes VIH+ y VIH- con linfomas.
- La sobrevida global y sobrevida libre de progresión según tipo histológico y estadio al momento del trasplante fueron similares en ambas cohortes.



# Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient

Steven A. Yukl<sup>1,9</sup>, Eli Boritz<sup>2,9</sup>, Michael Busch<sup>3</sup>, Christopher Bentsen<sup>4</sup>, Tae-Wook Chun<sup>5</sup>, Daniel Douek<sup>2</sup>, Evelyn Eisele<sup>6</sup>, Ashley Haase<sup>7</sup>, Ya-Chi Ho<sup>6</sup>, Gero Hütter<sup>8</sup>, J. Shawn Justement<sup>5</sup>, Sheila Keating<sup>3</sup>, Tzong-Hae Lee<sup>3</sup>, Peilin Li<sup>1</sup>, Danielle Murray<sup>5</sup>, Sarah Palmer<sup>9</sup>, Christopher Pilcher<sup>10</sup>, Satish Pillai<sup>1</sup>, Richard W. Price<sup>11</sup>, Meghan Rothenberger<sup>7</sup>, Timothy Schacker<sup>7</sup>, Janet Siliciano<sup>6</sup>, Robert Siliciano<sup>6,12</sup>, Elizabeth Sinclair<sup>10</sup>, Matt Strain<sup>13</sup>, Joseph Wong<sup>1</sup>, Douglas Richman<sup>13</sup>, Steven G. Deeks<sup>10</sup>



Yukl A, et. al. PLOS Pathogens 2013;9(5): 1-13.

## El VIH podría tener cura

Un médico de Kenia aplicó un nuevo tratamiento basado en el trasplante de médula ósea a varios pacientes seropositivos

Juventud Rebelde

digital@juventudrebelde.cu

20 de Mayo del 2013 12:18:08 CDT

Dos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) parecen haber sido curados después de seguir un tratamiento basado en trasplante de médula ósea, mientras que otros 18 se encuentran bajo observación médica y muestran síntomas de mejora, reporta Telesur.

El doctor de la Universidad Técnica de Kenia, Simon Barasa Situma, aseguró que su nuevo tratamiento, basado en el trasplante de médula ósea, ha sido



28 Julio 2012



## Conozca al único hombre que tenía sida y se curó

**BALUD** Tim Brown, a quien se le detectó el virus del VIH en 1995, se curó tras recibir un trasplante de médula ósea de una persona inmune al virus.



Las nuevas células que recibió Tim no tenían el receptor CCRS, que es la puerta de entrada del virus al cuerpo. De esta forma, el VIH no tuvo como reproducirse en su organismo.

"Estoy delante de ustedes como el único paciente que puede declarar que ha logrado erradicar completamente el VIH de su organismo", declaró Timothy Brown en el marco de la XIX Conferencia Mundial sobre el Sida, que se celebra en Washington.

Este hombre, de 47 años, contrajo el virus en 1995 cuando era un

**Table 4.** Summary of virologic measures.

Sample	Measure	# Labs that tested samples	# Labs with + Test	Consensus	Typical levels in ART-suppressed patient	Fold Difference
Plasma	HIV RNA	4	2 labs (3 samples)	?Intermittent positive, ?<1 copy/ml	1–2 copy/ml	2–20
PBMC	HIV DNA	4	0	Negative ( $\leq 1$ in $10^{6-7}$ )	751 per $10^6$ total PBMC [18]	750–7500
PBMC	HIV RNA	3	0	Negative ( $\leq 1$ in $10^{6-7}$ )	66 per $10^6$ total PBMC [18]	66–660
Sorted cells from blood	HIV DNA	1	0	Negative	Unknown	
Sorted cells from blood	HIV RNA	1	0	Negative	Unknown	
Peripheral CD4+T	IUPM	2	0	Negative ( $\leq 1$ IU/ $10^{7-9}$ cells)	1 per $10^6$ CD4+T [8,9,11,12]	10–1000
CSF	HIV RNA	2	0	Negative		
CSF cells	HIV DNA	1	0	Negative		
Lymph node	HIV DNA	1	0	Negative	1–12 copies/100 ng [14]	
Lymph Node	HIV RNA	1	0	Negative	$\leq 4$ log <sub>10</sub> copies/g (FDC) [14]	
Rectum (biopsy or cells)	HIV DNA	2	1	?Intermittent positive, <1 in $10^6$ cells	777 per $10^6$ total gut cells [18]	780
Rectum (biopsy or cells)	HIV RNA	3	0	Negative ( $< 1$ in $10^{6-7}$ )	21 per $10^6$ total gut cells [18]	21–210
Ileum (biopsy or cells)	HIV DNA	1	0	Negative ( $\leq 1$ in $10^6$ )	415 per $10^6$ total gut cells [18]	415
Ileum (biopsy or cells)	HIV RNA	2	0	Negative ( $\leq 1$ in $10^6$ )	37 per $10^6$ total gut cells [18]	37

doi:10.1371/journal.ppat.1003347.t004



Yukl A, et. al. PLOS Pathogens 2013;9(5): 1-13.

www.infectologia.edu.uy

**Table 2.** HIV in blood cells.

Sample	Date	Lab	Measure	Input	Assay	Detection Limit	False Positive Rate <sup>1</sup>	Result
PBMC	5/31/11	NIH	HIV DNA	30×10 <sup>6</sup> cells	qPCR for LTR [19]	0.5–2.6 copy/μg	0/72 (<1.4%)	ND <sup>2</sup>
PBMC	7/5/11	SFVA/UCSF	HIV DNA	10 <sup>6</sup> cells	qPCR for LTR [24,56]	1–2 copy/reaction [56]	1/130 (0.8%)	1 of 10 wells equivocal
PBMC	11/17/11	Johns Hopkins	HIV DNA	10 <sup>6</sup> cells	qPCR for Gag [25]	1 copy/reaction		ND (≤1 in 10 <sup>6</sup> )
PBMC	8/1/11	UCSD	HIV DNA	10 <sup>6</sup> cells	Digital droplet PCR for Pol [26]	0.52 copy/10 <sup>6</sup> cells	7/29 (24%)	ND (≤1 in 10 <sup>6</sup> )
PBMC (sorted)	2/29/12	Vaccine Research Center	HIV DNA	6.7×10 <sup>4</sup> CCR5 <sup>+</sup> cells	Fluorescence- assisted donal amplification of Env	1 copy/reaction		ND
				7.6×10 <sup>6</sup> CCR5 <sup>-</sup> non-T cells				ND
				3.5×10 <sup>6</sup> CCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T cells				ND
				2.1×10 <sup>6</sup> other CCR5 <sup>-</sup> T cells				ND
PBMC	5/31/11	NIH	HIV RNA	10×10 <sup>6</sup> cells	Roche Ampliprep [19]	1–2 copy/ml	1/179 (0.6%)	ND (≤1 in 10 <sup>7</sup> )
PBMC	7/5/11	SFVA/UCSF	HIV RNA	10 <sup>6</sup> cells	qRT-PCR for LTR [24,56]	1–2 copy/reaction [56]	0/83 (<1.2%)	ND (≤1 in 10 <sup>6</sup> )
PBMC	6/20/11	BSRI	HIV RNA	3×10 <sup>6</sup> cells	TMA [22]	1 copy/ml [22]	6/3515 (0.2%)	ND (≤1 in 3×10 <sup>6</sup> )
PBMC (sorted)	2/29/12	Vaccine Research Center	HIV RNA	6.8×10 <sup>4</sup> CCR5 <sup>+</sup> cells	RNA sequencing	1 read/sample		ND
				8.6×10 <sup>6</sup> CCR5 <sup>-</sup> non-T cells				ND
				3.4×10 <sup>6</sup> CCR5 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T cells				ND
				4.2×10 <sup>6</sup> other CCR5 <sup>-</sup> T cells				ND
Peripheral CD4+T cells	5/31/11	NIH	Replication competent HIV (IUPM)	1.4×10 <sup>9</sup> cells	Co-culture [27]			ND (≤1 IU/10 <sup>9</sup> cells)
Resting peripheral CD4+ T cells	11/17/11	Johns Hopkins	Replication competent HIV (IUPM)	33×10 <sup>6</sup> cells	Co-culture [28]			ND (≤1 IU/10 <sup>7</sup> cells)

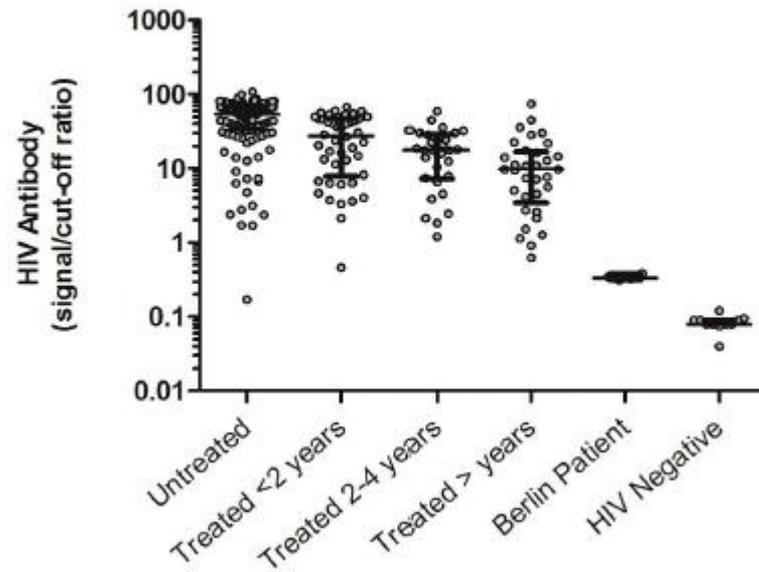
<sup>1</sup>Historical, as determined from the number of positive wells out of all wells containing samples from HIV- subjects/donors that had been processed and run along with positive samples.

<sup>2</sup>ND = not detected.

doi:10.1371/journal.ppat.1003347.t002



#### D. HIV Antibody (Detuned)



Yuki A, et. al. PLOS Pathogens 2013;9(5): 1-13.

- Teniendo en cuenta los resultados clínicamente se habría alcanzado una remisión de la infección a largo plazo, y podría haberse alcanzado una cura esterilizante.
- Todos los ensayos son susceptibles a resultados falsos positivos y dada la imposibilidad de obtener una secuencia de confirmación, no se puede asegurar la persistencia del virus y tampoco confirmar la curación.



Yuki A, et. al. PLOS Pathogens 2013;9(5): 1-13.

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

# Aprendizaje

- El trasplante de células madre hematopoyéticas es viable en estos pacientes y debe ofrecerse precozmente en aquellos con linfomas quimiosensibles, CV indetectable y CD4 >50/ml.
- Tanto la sobrevida global como la libre de progresión son similares cuando se comparan pacientes VIH+ con VIH- sometidos a trasplante autólogo de células madre.
- Aún no se puede asegurar la curación de la infección por VIH en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre, siendo necesaria la realización de más estudios de investigación acerca del tema.

