

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS MÉDICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PREVALÊNCIA DE DOENÇAS OPORTUNISTAS EM
BIÓPSIAS DE LINFONODOS PERIFÉRICOS
DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV**

CARINA GUEDES RAMOS

ORIENTADOR: LUCIANO ZUBARAN GOLDANI

Porto Alegre

2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS MÉDICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PREVALÊNCIA DE DOENÇAS OPORTUNISTAS EM
BIÓPSIAS DE LINFONODOS PERIFÉRICOS
DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV**

Carina Guedes Ramos

Orientador: Luciano Zubaran Goldani

Porto Alegre

2010

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram para a concretização desse trabalho.

Ao professor doutor Luciano Zubaran Goldani pela oportunidade, confiança e orientação.

A minha família: Alceu, Elba, Andréia, Luciane e André pela compreensão e apoio em todos os momentos.

Aos professores e colegas da residência em Infectologia: Eduardo Sprinz, Marcelo Jeffman, Luciano Werle Lunardi, Marcelle Duarte Alves, Maria Luisa Aronis Monica Baumgardt Bay e Patrícia Reis Pereira pelo apoio e incentivo.

**“Se procurar bem, você acaba encontrando
Não a explicação (duvidosa) da vida,
Mas a poesia (inexplicável) da vida.”**

Carlos Drummond de Andrade

TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo _____	48
Tabela 2 – Sítio anatômico das biópsias de linfonodo _____	48
Tabela 3 – Exames realizados nas biópsias de linfonodo _____	48
Tabela 4 – Resultados do anatomopatológico e exames microbiológicos nos diagnósticos de micobacteriose e micose _____	49
Tabela 5 – Diagnósticos encontrados nas biópsias de linfonodo _____	49
Tabela 6 - Frequência do resultado final _____	50
Tabela 7 – Características dos pacientes com diagnóstico de doença associada a AIDS (DAA) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo _____	50

Tabela 8 – Características dos pacientes com diagnóstico de doença não associada à AIDS (DNAA) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo _____

51

Tabela 9 – Características dos pacientes com diagnóstico de hiperplasia reacional (HR) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo _____ 51

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	10
1. REVISÃO	13
1.1 LINFONODOS	13
1.2. LINFADENOPATIA	13
1.3. LINFADENOPATIA E HIV	15
1.3.1 SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA	16
1.3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
1.4 BIÓPSIA	19
1.4.1 SÍTIO DE BIÓPSIA	20
1.4.2 INDICAÇÃO	20
1.4.3 MATERIAL	22
2 JUSTIFICATIVA	23
3 OBJETIVO	24
4 BIBLIOGRAFIA	25
5 ARTIGO	29
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS	40
7 ANEXOS	42
ANEXO 1: FICHA PARA COLETA DO NÚMERO DOS PRONTUÁRIOS DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV QUE REALIZARAM BIÓPSIA DE LINFONODOS PERIFÉRICOS.	42
ANEXO 2: FICHA PARA COLETA DE DADOS DE BIÓPSIAS DE LINFONODOS PERIFÉRICOS DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV.	43
ANEXO 3: TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS	47

ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DAA	Doenças associadas à AIDS
DNAA	Doenças não associadas à AIDS
HIV	Human immunodeficiency vírus/ Vírus da imunodeficiência humana
HR	Hiperplasia Reacional
SLGP	Síndrome da linfadenopatia generalizada persistente

RESUMO

Linfadenopatia pode estar presente em qualquer fase da infecção pelo HIV a apresenta uma variedade de diagnósticos diferenciais possíveis, desde manifestações secundárias ao próprio HIV até doenças oportunistas ou neoplasias. Foi realizado um estudo de corte transversal de pacientes que realizaram biópsias de linfonodo periférico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008. Foram realizadas 210 biópsias, 131 (61,9%) pacientes eram do sexo masculino, a mediana da idade foi 36 (18-74) anos e da contagem de CD4 149 (1-756) cels/mm³. Cento e seis (50,5%) biópsias foram realizadas na região cervical. Os diagnósticos mais prevalentes incluíram micobacteriose 105 casos (50,2%) sendo que mais de 90% dos casos foram tuberculose; hiperplasia reacional (HR) 48 casos (22,7%), linfoma 19 casos (9,0%) e micoses sistêmicas 12 casos (5,7%) que incluíram a histoplasmose, paracoccidioomicose e criptococose. Esse estudo demonstra que a biópsia de linfonodos periféricos em pacientes com infecção pelo HIV é uma importante ferramenta no diagnóstico de doenças oportunistas no nosso meio.

Palavras-chave: linfonodo; linfadenopatia; biópsia; HIV.

ABSTRACT

Peripheral lymphadenopathy is commonly present in HIV- infected patients and has a wide spectrum of differential diagnoses. We performed a cross-sectional study of peripheral lymph node biopsies performed from 2004 to 2008 in HIV patients assisted in a public hospital in Southern Brazil. Two hundred and ten biopsies were performed, 131(61.9%) patients were male, median of age was 36 years old with a mean of lymphocyte CD4 count of 149 (1-756) cells/mm³. Most of biopsies were performed in the cervical site 106 (50.5%). The most prevalent diagnosis were mycobacteriosis 105 (50.2%), more than 90% was tuberculosis; reactive follicular hyperplasia 48 (22.7%); lymphoma 19 (9.0%); systemic mycosis 12 (5.7%), including histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and cryptococcosis. Peripheral lymph node biopsy is a useful tool to diagnose opportunistic diseases such as mycobacteriosis, HIV related malignancies and invasive fungal infections in HIV-infected patients.

Keywords: lymph node; lymphadenopathy; biopsy; HIV.

INTRODUÇÃO

O termo linfadenopatia se aplica a linfonodos que são anormais quanto ao tamanho, consistência ou número. É localizada quando há alteração em apenas uma região anatômica ou generalizada quando compromete duas ou mais áreas não contíguas.¹ A presença de adenopatias pode ser detectada em pacientes de qualquer idade, sintomáticos ou assintomáticos, é considerada um desafio devido à variedade de diagnósticos diferenciais possíveis e a dificuldade em se determinar quando estão associadas a doenças benignas, auto-limitadas ou quando podem refletir malignidade ou outras condições que necessitem intervenção terapêutica.^{2,3}

A linfadenopatia pode ser secundária a três causas principais: proliferação em resposta a presença de um antígeno regional ou sistêmico; invasão metastática devida à proliferação de células malignas e transformação neoplásica primária de tecido linfóide.¹ A maioria das linfadenopatias patológicas é secundária a infecções, malignidades ou doenças imunológicas.¹ Nos pacientes com infecção pelo HIV a linfadenopatia faz parte do espectro da doença, podendo ser reacional ou refletir doença oportunista.⁴

A prevalência de adenopatias generalizadas é elevada, variando de 50 a 79% nos pacientes com infecção pelo HIV. Pode estar presente em qualquer fase da infecção e engloba uma gama de diagnósticos

diferenciais como uma variedade de doenças oportunistas, neoplasias e a síndrome da linfadenopatia generalizada persistente (SLGP).^{4,5} Essa síndrome é caracterizada pela presença de linfonodos aumentados em dois ou mais sítios extra-inguinais por um período superior a 3 a 6 meses sem causa reconhecida, podendo ser explicada pela rápida infecção das células CD4 nos linfonodos pelo HIV que, quando biopsiados, normalmente revelam hiperplasia folicular, sem patógeno identificado, não estando, normalmente, associada à doença.⁴ Entretanto, um estudo de biópsias de linfonodos demonstrou que 15% dos pacientes, inicialmente diagnosticados como portadores de SLGP, apresentavam outros diagnósticos como linfoma, sarcoma de Kaposi, tuberculose disseminada e histoplasmose.⁶ Achados como esses reforçam a dificuldade em se determinar a necessidade ou não de biópsia de linfonodo periférico em pacientes com adenopatia. Piora ou surgimento de sintomas sem etiologia definida, sintomas constitucionais – febre, emagrecimento e sudorese noturna – linfadenopatia não generalizada, aumento desproporcional de linfonodo em paciente com adenopatia generalizada, adenopatia abdominal ou mediastinal, são sugestivas de que a biópsia é necessária.^{5,7}

Linfadenopatia presente em pacientes com infecção pelo HIV, em países em desenvolvimento, freqüentemente tem como causa tuberculose. Entretanto, outras infecções e neoplasias estão entre os diagnósticos diferenciais.⁸ Dessa forma, a prevalência dos principais diagnósticos realizados através de biópsias de linfonodos periféricos apresentou a seguinte distribuição: hiperplasia 19-50%, infecções por

micobactérias 17-41%, sarcoma de Kaposi 10%, linfomas 20-29%, sarcoidose 1% e doença de Castleman.^{9,10}

A biópsia de linfonodos periféricos é um método seguro, confiável e custo-efetivo para avaliação inicial dos pacientes com linfadenopatia e infecção pelo HIV.^{9,10} O método de acesso a esses linfonodos pode ser através de biópsia cirúrgica ou através de punção-biópisa e aspiração com agulha fina.^{1,2}

1. REVISÃO

1.1 Linfonodos

O corpo humano tem aproximadamente 600 linfonodos distribuídos ao longo dos vasos linfáticos, posicionados para permitir a filtração da linfa e conseqüente neutralização de microorganismos e proteínas anormais.^{1,11} Os linfonodos são formados predominantemente por macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e linfócitos T. A resposta imune normal leva a proliferação de um desses componentes podendo resultar, conseqüentemente, em aumento dos linfonodos envolvidos nesse processo.¹¹ Linfonodos são freqüentemente palpáveis nas regiões submandibular, axilar e inguinal em pessoas saudáveis, normalmente são menores do que 1 centímetro (0,5cm na região epitroclear e 1,5cm na região inguinal).^{1,2,3}

1.2. Linfadenopatia

Alterações em relação ao tamanho, à consistência ou ao número são consideradas anormais e recebem a denominação de linfadenopatia.^{1,3} Essa é um achado freqüente e acomete pacientes de todas as faixas etárias, sintomáticos ou assintomáticos, sua presença pode representar desde doenças benignas até neoplasias.²

A linfadenopatia pode ser localizada, se restrita a apenas um sítio anatômico ou generalizada que é caracterizada pela presença de

linfonodos aumentados por três ou mais meses em pelo menos dois sítios anatômicos extra-inguinais. Essa diferenciação é importante na formulação da hipótese diagnóstica, já que a adenopatia generalizada pode ser resultante de neoplasias hematológicas; infecções como mononucleose (Epstein-Barr vírus), citomegalovirose, toxoplasmose, tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, brucelose, sarcoidose; artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico ou infecção pelo HIV. Também é fundamental na investigação de linfadenopatia determinar outras características como idade do paciente, local da adenopatia, tempo de evolução, sintomas locais ou sistêmicos associados e a presença de esplenomegalia ou febre.²

A idade é o fator mais importante para prever malignidade, já que carcinomas são mais frequentes em pacientes com mais de 50 anos; por outro lado, as doenças linfoproliferativas não apresentam faixa etária predominante. Em pacientes jovens, o diagnóstico diferencial deve sempre incluir causas infecciosas como mononucleose.² Pacientes com linfonodopatia podem ser assintomáticos, o que não descarta doença associada, ou podem se apresentar com uma variedade de sinais ou sintomas como “sintomas B” (febre alta $\geq 38^{\circ}\text{C}$, sudorese noturna e perda de peso $>10\%$) que podem indicar tanto doença linfoproliferativa quanto infecção como tuberculose ou colagenose.^{1,2} Esplenomegalia pode estar presente em mononucleose infecciosa, linfoma de Hodgkin ou não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica ou aguda. A presença de febre pode estar relacionada à infecção ou linfoma e o diagnóstico diferencial é amplo e inclui mononucleose, citomegalovirose, toxoplasmose, sífilis,

endocardite bacteriana subaguda, histoplasmose, sarcoidose, salmonelose, tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, linfadenopatia angio-imunoblástica, crioglobulinemia essencial mista, mastocitose sistêmica, leucemia linfocítica crônica, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de Kawasaki, doença de Wipple, sarcoma de Kaposi.²

1.3. Linfadenopatia e HIV

A linfadenopatia tem alta prevalência em pacientes com infecção pelo HIV, fazendo parte do espectro dessa patologia e podendo estar presente em qualquer fase da infecção.^{4,5} A infecção pelo HIV apresenta comportamento complexo que envolve várias características sobrepostas, incluindo persistência da replicação viral, ativação imune aberrante e persistente, secreção desregulada de citocinas, resultando em deterioração imunológica progressiva. Imediatamente após a infecção, o vírus se dissemina amplamente, principalmente para tecidos linfóides, sendo parcialmente contido pela resposta imune. Portanto, o tecido linfóide é o principal reservatório onde existe um estado de replicação viral persistente. A relação entre a persistência da replicação do HIV e a ativação crônica do sistema imune é crítica para a patogênese da infecção pelo HIV.¹²

Os linfonodos são ativados precocemente na infecção pelo HIV o que pode resultar em hiperplasia. Partículas virais são capturadas pelas células dendríticas no meio extracelular dos centros germinativos dos linfonodos, levando a ativação imune contínua e exposição constante das

células T CD4 à infecção. Assim, os mecanismos envolvidos na resposta contra HIV, particularmente ativação do sistema imune, são paradoxalmente os mesmos mecanismos que propagam a infecção e conduzem à destruição do tecido linfóide com conseqüente imunossupressão grave.¹²

1.3.1 Síndrome Retroviral Aguda

A síndrome retroviral aguda é a primeira manifestação associada à infecção pelo HIV, ocorre em 40 a 90% dos pacientes.¹³ Os sintomas são inespecíficos como febre, dor de garganta, adenomegalias, rash, artrite, mialgia e esplenomegalia.¹² Portanto, a linfadenopatia está presente em 74% dos pacientes que manifestam essa síndrome.¹³ Os linfonodos usualmente se apresentam macios, não dolorosos com tamanho maior ou igual a 1 cm, alterações que podem persistir após resolução dessa fase.¹⁴

1.3.2 Diagnóstico Diferencial

Nos pacientes com infecção pelo HIV a linfadenopatia engloba uma gama de diagnósticos diferenciais como uma variedade de doenças oportunistas, neoplasias e SLGP.^{4,5} Essa síndrome, presente em 50 a 79% dos pacientes, pode ser explicada pela rápida infecção dos linfócitos T CD4 nos linfonodos pelo HIV e é caracterizada pela presença de linfonodos aumentados em dois ou mais sítios extra-inguinais por um período superior a 3 a 6 meses sem causa reconhecida. As regiões mais freqüentemente envolvidas são as cadeias cervical posterior e anterior, região submandibular, occipital e axilar; região epitroclear e femoral, também podem estar acometidas. Os linfonodos são simétricos, móveis,

fibroelásticos com 0,5 a 2 cm, quando biopsiados, normalmente, revelam hiperplasia folicular, sem patógeno identificado. Entretanto, dor, sensibilidade à palpação, adenopatia – localizada (assimétrica), mediastinal ou hilar –, crescimento rápido, não são característicos da SLGP e sugerem infecção ou neoplasia.⁴ A prevalência, relatada na literatura até o momento, dos principais diagnósticos realizados através de biópsias de linfonodos periféricos apresenta a seguinte distribuição: hiperplasia 19-50%, infecções por micobactérias 17-41%, sarcoma de Kaposi 10%, linfomas 20-29% e menos frequentemente, sarcoidose 1% e doença de Castleman.^{9,10} A doença de Castelman é uma desordem linfoproliferativa rara que tem prevalência aumentada em portadores de HIV, acomete principalmente homens (90%) e se manifesta predominantemente com linfadenopatia e febre.¹⁵

Outras doenças também podem se apresentar com linfadenopatia generalizada na infecção pelo HIV. A pneumocistose é a doença oportunista mais freqüente em pacientes com Aids, causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*, normalmente acomete o pulmão.¹⁶ Entretanto, mais raramente pode se apresentar sob a forma extra-pulmonar estando a linfadenopatia generalizada entre um dos achados.¹⁷ A criptococose, infecção pelo fungo *Cryptococcus sp*, é outra infecção oportunista freqüente, a principal apresentação clínica é a meningite.¹⁶ Nessa micose, adenopatia pode estar presente na forma disseminada.¹⁸ Outra infecção fúngica que pode acometer pacientes com imunossupressão é a histoplasmose. Um estudo argentino demonstrou uma prevalência de 5,3% de histoplasmose disseminada em pacientes com HIV; nesse

estudo, linfadenopatia generalizada esteve presente em 69% dos casos.¹⁹ Outra micose sistêmica que pode apresentar adenopatia como manifestação de doença disseminada é a paracoccidiodomicose um estudo que avaliou 12 pacientes com paracoccidiodomicose encontrou envolvimento de linfonodos em 83.3%.²⁰

A leishmaniose visceral também pode acometer pacientes com infecção pelo HIV com apresentação clínica variável, usualmente se manifestando com febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e caquexia presentes.²¹

A tuberculose é ainda uma das doenças infecciosas mais freqüentes em todo o mundo, podendo estar associada a doenças que causam imunossupressão, havendo um aumento da sua incidência em portadores do HIV.²² Nos países em desenvolvimento a tuberculose ainda é uma causa freqüente de linfadenopatia generalizada em pacientes com infecção pelo HIV, estando entre os principais diagnósticos.⁸ Mohan et al., em um estudo retrospectivo de 1724 biópsias de linfonodos periféricos, encontraram diagnóstico de tuberculose ganglionar em 540 (31,3%) pacientes, 78,5% desses realizaram teste anti-HIV dos quais 8% tiveram resultado positivo. Além disso, granulomas com necrose caseosa foram mais freqüentemente encontrados em pacientes com teste anti-HIV negativo, já nos pacientes com infecção pelo HIV, envolvimento de múltiplos sítios, supuração com necrose adjacente e, também, histologia não reativa foram mais freqüentes.²³ Adicionalmente, em pacientes com infecção pelo HIV e suspeita de tuberculose nos quais a pesquisa de

BAAR no escarro for negativa, a biópsia de linfonodos periféricos pode ser diagnóstica.^{8,24}

1.4 Biópsia

O método de acesso aos linfonodos pode ser através de biópsia excisional, incisional ou através de agulha, ou aspiração com agulha fina, o primeiro parece garantir amostras mais adequadas.^{1,2} Entretanto, um estudo mostrou concordância de 87,5% nos achados de citologia da aspiração com agulha fina quando comparados a histologia da biópsia cirúrgica.²⁵ A aspiração com agulha pode ser diagnóstica em 71% (pesquisa de BAAR positiva) dos casos suspeitos de tuberculose com escarro negativo e linfonodos extra-torácicos maiores do que 1,5cm, apresenta a vantagem de ser uma técnica simples, podendo ser aplicada em locais com escassez de recursos.²⁴ A biópsia através de agulha parece ter um bom rendimento para diagnóstico de tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV. Wilson et al., em um estudo que avaliou 26 pacientes com infecção pelo HIV e suspeita de tuberculose com sintomas constitucionais presentes por mais de 2 semanas e com pesquisa de BAAR negativa no escarro e adenomegalia periférica maior ou igual a 3 cm, realizaram aspiração com agulha e biópsia com agulha em todos os 26 pacientes para pesquisa de BAAR. A aspiração com agulha foi diagnóstica para tuberculose em 15% dos casos, já a biópsia com agulha foi positiva em 88%, mostrando um melhor rendimento na segunda técnica. Nos casos em que o aspirado ou a punção-biópsia não forem diagnósticos, a biópsia excisional deve ser realizada.⁸

1.4.1 Sítio de Biópsia

Os principais sítios de biópsia de linfonodos periféricos são em ordem decrescente de rendimento as regiões supraclavicular, cervical, axilar, epitroclear e inguinal, apresentando, essa última, o menor rendimento diagnóstico de aproximadamente 53%.^{1,2}

1.4.2 Indicação

As indicações para biópsia de linfonodos em pacientes com infecção pelo HIV não estão bem definidas.^{5,7} Piora ou início de sintomas em pacientes com linfadenopatia sem etiologia identificada; linfonodo desproporcionalmente aumentado em paciente com linfadenopatia generalizada; exclusão de doença concomitante em pacientes com diagnóstico prévio de infecção ou neoplasia parecem ser indicadores da necessidade de biópsia em pacientes com infecção pelo HIV.⁷ Porém, a decisão muitas vezes ainda é empírica.²⁶ Existem estudos na literatura tentando determinar preditores para indicação de biópsia.^{26,27,28} Slap et al, através de um estudo retrospectivo de 123 pacientes jovens com idade entre 9 a 25 anos, identificaram fatores associados à necessidade de biópsia, desenvolvendo um modelo que classificou corretamente 97% dos pacientes.^{27,28} Vassilakopoulos et al, desenvolveram um modelo matemático para indicação de biópsia em pacientes a partir de 14 anos, no entanto, a infecção pelo HIV foi um fator de exclusão para participação no estudo.^{27,28} Dessa forma, esses estudos não podem ser extrapolados para pacientes com infecção pelo HIV e linfadenopatia generalizada.

Na década de 80, foi realizada uma série de estudos de biópsias de linfonodos em pacientes homossexuais masculinos com suspeita ou infecção pelo HIV.²⁹⁻³³ Entretanto, esses estudos tentavam correlacionar características histológicas encontradas na biópsia com a fase da infecção pelo HIV, além de tentar correlacionar com risco de evoluir da infecção pelo HIV para síndrome da imunodeficiência adquirida.²⁹⁻³² Foram também comparados pacientes com síndrome de linfadenopatia generalizada inexplicada na era pré-conhecimento da existência de infecção pelo HIV com pacientes com essa apresentação e diagnóstico de Aids.³³ Esses estudos auxiliaram na construção do conhecimento da patologia da infecção pelo HIV. No entanto, não podem ser aplicados como auxiliares nas questões diagnósticas atuais, já que não visavam avaliar prevalência de doenças diagnosticadas e principalmente não consideravam quais pacientes necessitavam de biópsia.

Situações como piora ou surgimento de sintomas sem etiologia definida, sintomas constitucionais (febre, emagrecimento, sudorese noturna), linfadenopatia não generalizada, aumento desproporcional de linfonodo em paciente com adenopatia generalizada, excluir doença concomitante em paciente com diagnóstico prévio de infecção ou neoplasia, adenopatia abdominal ou mediastinal, são sugestivas de que a biópsia é necessária.^{5,7} Entretanto, não existem estudos na literatura determinados preditores da necessidade de biópsia e, principalmente, quando é seguro não realizar a biópsia em pacientes com linfadenopatia periférica e infecção pelo HIV.

Levine AM, et al, em um estudo de biópsias de linfonodos de 40 pacientes inicialmente diagnosticados como portadores de SLGP encontraram 15% de outros diagnósticos como linfoma, sarcoma de Kaposi, tuberculose disseminada e histoplasmose. Os autores salientaram que não houve diferença estatística identificada na história clínica, exame físico, exames laboratoriais entre os pacientes com SLGP e outras doenças. Presença de febre, sudorese noturna e perda de peso foram identificadas nos dois grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa que também não foi detectada no exame físico quando foram avaliadas frequência, distribuição e características dos linfonodos e presença de esplenomegalia.⁶ Esses achados reforçam a dificuldade em se determinar a necessidade ou não de biópsia de linfonodo em pacientes com adenopatia.

1.4.3 Material

O material biopsiado de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) pode apresentar uma histologia atípica, podendo haver uma pequena quantidade de patógeno e locais inesperados podem estar acometidos.¹⁹ Dessa forma, todo material obtido desses pacientes deve ser examinado em múltiplos níveis e colorações especiais precisam ser usadas rotineiramente. Adicionalmente, também deve ser considerada a presença de múltiplas infecções em um mesmo paciente ou em uma única amostra de biópsia.³⁴

2 JUSTIFICATIVA

A realização do presente estudo se justifica pela elevada prevalência de linfadenopatia em pacientes com infecção pelo HIV e pela ampla variedade de diagnósticos possíveis. Além disso, há uma escassez de dados na literatura sobre a prevalência das patologias diagnosticadas em biópsias de linfonodos periféricos em pacientes com infecção pelo HIV.

3 OBJETIVO

O presente trabalho visa determinar a prevalência das principais doenças diagnosticadas através de biópsias de linfonodos periféricos em pacientes com infecção pelo HIV. Embora se tenha uma estimativa das principais doenças esperadas em pacientes com adenomegalias, esses dados são inferidos com base em estudos das doenças oportunistas nas quais se sabe que a linfadenopatia pode estar presente entre as manifestações clínicas. Estudos a partir da presença de adenopatia em busca de diagnósticos são escassos, não havendo nenhum em nosso meio. Dessa forma, esse estudo tem como objetivo preencher uma lacuna no conhecimento científico com a finalidade de gerar conhecimento que possa ser utilizado para auxiliar no processo diagnóstico.

Além disso, pretende-se identificar características dos pacientes e da biopsia de linfonodo associadas à presença de doença na linfonodopatia periférica.

4 BIBLIOGRAFIA

1. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Phys* 1998; 58:1313-8.
2. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75:723-32.
3. Hines MC, Toy EC, Baker B. The Clinical Evaluation of Lymphadenopathy. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2001; 8:209–17.
4. Pasternack MS, Swartz MS. Lymphadenitis and Lymphangitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Elsevier: Philadelphia: 2004. p 117-135.
5. Abrams DI. AIDS-Related Lymphadenopathy: The Role of Biopsy. *J Clin Onc* 1986; 4:126-7.
6. Levine AM, Meyer PR, Gill PS, et al: Results of initial lymph node biopsy in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 1986; 4:165-9.
7. Wong R, Rappaport W, Gorman S, Darragh M, Hunter G, Witzke D. Value of lymph node biopsy in the treatment of patients with the human immunodeficiency virus. *Am J Surg* 1991;162:592-3.
8. Wilson D, Nachegea JB, Chaisson RE, Maartnes G. Diagnostic yield of peripheral lymph node need-core biopsies in HIV-infected adults with suspected smear-negative tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 2005; 9:220-2.

9. Pivnik AV, Korovushkin VG, Parkhomenko VN, et al. Differential diagnosis of lymphadenopathy in HIV/AIDS. *Ter Arkh* 2006; 78:28-32.
10. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic. *Ann Intern Med* 1988; 108:42-5.
11. Armitage JO. Abordagem ao paciente com linfadenopatia e esplenomegalia. In: Goldman, L; Ausiello, D editores. *Cecil, Tratado de Medicina Interna*. 22° ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1146-1150.
12. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Ann Intern Med* 1996; 124:654-63.
13. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-Infected Adults and Adolescents: The Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV *Ann Intern Med*. 2002; 137:381-433.
14. Gaines H, Sydow M, Pehrson PO, Lundbergh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular fever-like illness. *BMJ* 1988; 297:1363-68.
15. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008; 10:25-35.
16. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1098-107.
17. Anuradha, Sinha A. Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection in an AIDS patient: a case report. *Acta Cytol* 2007; 51:599-601.

18. Garbyal RS, Basu D, Roy S, Kumar P. Cryptococcal lymphadenitis: report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2005; 49:58-60.
19. Pietrobon D, Negro-Marquínez L, Kilstein J, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:156-9.
20. Paniago AM, de Freitas AC, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect* 2005; 51:248-52.
21. Mofredj A, Guerin JM, Leibinger F, Masmoudi R. Visceral leishmaniasis with pericarditis in an HIV-infected patient. *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34:151-3.
22. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, et al. Assessment of Lymph Node Tuberculosis in Northern Germany. *Chest* 2002; 121:1177-82.
23. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. *Natl Med J India* 2007; 20:78-80.
24. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992; 340:1504.
25. Martin-Bates E, Tanner A, Suvarna SK, Glazer G, Coleman. Use of fine needle aspiration cytology for investigating lymphadenopathy in HIV positive patients. *J Clin pathol* 1993; 46:564-66.

26. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a Prediction Rule to Selected with Patients Presenting with Lymphadenopathy Should Undergo A Lymph Node Biopsy Node Biospy. *Medicine* 2000; 79: 338-47.
27. Slap GB, Brooks JSJ, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients? *JAMA* 1984; 252:1321-26.
28. Slap GB, Connor JL, Wighton RS, Schwartz JS. Validation of a rule to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA* 1986; 255:2768-73.
29. Pileri S, Rivano MT, Raine E, et al. The value of lymph node biopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex (ARC): a morphological and immunohistochemical study of 90 cases. *Histopathology* 1986; 10:1107-29.
30. Brynes RK, Chan WC, Spira TJ, et al. Value of lymph node biopsy in unexplained lymphadenopathy in homosexual men. *JAMA* 1983; 250:1313-17.
31. Ioachim HL, Lerner CW, Tapper NL. Lymphadenopathies in homosexual men. Relationships with the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1983; 250:1306-09.
32. Modlin RL, Meyer PR, Hofman FM, et al. T-lymphocyte subsets in lymph nodes from homosexual men. *JAMA* 1983; 250: 1302-05.
33. Miller B, Stansfield SK, Zack MM, et al. The syndrome of unexplained generalized lymphadenopathy in young men in New York City. Is it related to the acquired immune deficiency syndrome? *JAMA* 1984; 251: 242-46.
34. Boylston AW, Cook HT, Francis ND, Goldin RD. Biopsy pathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *J Clin Pathol* 1987;40;1-8.

5 ARTIGO

Biopsy of peripheral lymph nodes: a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients

Carina Guedes Ramos and Luciano Zubaran. Goldani

Infectious Diseases Unit, Hospital de Clínicas de Porto
Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Keywords: HIV, AIDS, diagnosis, opportunistic diseases,
lymph nodes

Running title: Peripheral lymph node biopsy in AIDS patients

Address correspondence to:

Carina Guedes Ramos

Infectious Diseases Unit

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos 2350 90630-001

Porto Alegre, RS,

Brazil

Email: kkrluci@gmail.com

ABSTRACT

Peripheral lymphadenopathy is commonly present in HIV- infected patients and has a wide spectrum of differential diagnoses. We performed a cross-sectional study of peripheral lymph node biopsies performed from January 2004 to December 2008 in HIV infected patients attended in a tertiary-care hospital in southern Brazil. Only 60 of 210 peripheral lymph node biopsies performed (28%) were non-diagnostic. The most common diagnosis included mycobacteriosis 105 cases (50.2%); lymphoma 19 cases (9.0%); systemic mycosis 12 cases (5.7%) including histoplasmosis, cryptococcosis and histoplasmosis; metastatic cancer (2.9%). Peripheral lymph node biopsy is a simple and useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients.

INTRODUCTION

Lymph nodes is frequently palpable in submandibular, axillary and inguinal sites in healthy persons, usually less than one centimeter.^{1,2,3} Changes in size, tenderness or number are consider abnormal and are denominated lymphadenopathy that is a common finding and affect patients of all ages with or without symptoms.^{1,2,3} Lymphadenopathy is part of spectrum of HIV infection and has many possible differential diagnoses including opportunistic infections, neoplasms or syndrome of persistent generalized lymphadenopathy (SPGL).^{4,5,6}

The lymph nodes biopsies indications are not clear in HIV patients.^{5,7} In general, size, site and evolution time of lymphadenopathy could be auxiliary in determination of need of biopsy.^{1,3,2} However, decision many times still is empiric. In addition, only few studies in HIV-negative patients have evaluated predictors and specific indications of peripheral lymph node biopsies.^{8,9,10}

We performed a retrospective study to assess the role of peripheral lymph node biopsy as a diagnostic tool for opportunistic diseases in HIV-infected patients.

METHODS

This is a retrospective study that evaluated the peripheral lymph node biopsies of HIV-infected patient attending at Hospital de Clínicas de

Porto Alegre from January 2004 to December 2008. Hospital de Clínicas de Porto Alegre is an university-affiliated, tertiary-care, teaching hospital with approximately 800 bed, located in southern Brazil. The records were identified through a research in electronic system. The criteria used were the date and surgery type and peripheral lymph node biopsy. Records of HIV patients with peripheral lymph nodes biopsies were reviewed for the following information: age, gender, biopsy surgical site, CD4+ T lymphocyte count, HIV viral load and cultures and histopathological aspects of the lymph node biopsy. Data were analyzed using Epiinfo software version 3.5.1.

RESULTS

The characteristics of patients and biopsy site are shown in Table 1. Most of the patients (61.9%) were male with median of age was 36 years old, and median CD4 lymphocyte count of 149 (1-756) cells/mm³. Approximately 50% of the patients were taking antiretroviral medication.

As shown in Table 2, two hundred and ten biopsies in HIV patients were identified from January 2004 to December 2008. Only 60 of 210 peripheral lymph node biopsies performed (28%) were non-diagnostic. One hundred and five (50.0%) of biopsies have identified mycobacteriosis. Fifty-two biopsies (49.5%) were sent for cultures. Forty-nine cultures (94%) grew *Mycobacterium tuberculosis*. Other diagnosis include reactive follicular hyperplasia 48 cases (22.7%), lymphoma 19 cases (9.0%); systemic mycosis 12 cases (5.7%) including histoplasmosis, cryptococcosis and paracoccidioidomycosis. Other relevant diagnosis by

peripheral lymph node biopsy included bartolenosis, Castleman's disease, and metastatic cancer.

DISCUSSION

Mycobacteriosis was the main diagnoses with prevalence higher than the literature reports ranging from 17-41%.^{11,12} *Mycobacterium tuberculosis* was the most frequently mycobacteria identified. In developing countries such as Brazil, tuberculosis has been in the main diagnosis of lymphadenopathy in patients with HIV.¹³ Mohan et al., in a study of 1724 biopsies of peripheral lymph nodes, reported tuberculosis in 540 (31.3%) patients. HIV test was positive in 8% of the patients.¹⁴ Biopsy of peripheral lymph nodes is useful diagnostic tool in HIV patients with disseminated tuberculosis and negative BAAR in smears.

Reactive follicular hyperplasia was the second most prevalent diagnosis identified in this study. The prevalence reported in literature ranges 19-50%.^{11,12} Diagnosis of reactive follicular hyperplasia is commonly observed in inguinal biopsies in contrast to supraclavicular biopsies. In fact, diagnostic efficiency of lymph node biopsy is higher in supraclavicular site decreasing respectively in cervical, axillary, epitrochlear and inguinal site, the last presents the worst result, with diagnoses in approximately 53%.^{1,2}

Non- Hodgkin lymphoma was the third diagnosis with higher prevalence in our study, however lower than described in the literature (20-29%).^{11,12} We were also able to see evidence of non-AIDS defining

malignancies in some patients. Although the incidence of AIDS defining malignancies (ADMs) has decreased, that of non-AIDS defining malignancies (NADMs) appears to have increased in most cohort studies.¹⁵ Systemic mycosis such as cryptococcosis, histoplasmosis and paracoccidioidomycosis were diagnosed in a substantial number of patients, and were related to the high prevalence of these mycosis in South America. Interestingly, even though meningoencephalites is the main clinical manifestation of cryptococcosis, lymph node involvement could be present as part of systemic disease in patients with neurological manifestations.¹⁶ As seen in our study, peripheral lymph node biopsy was also an important diagnostic procedure for histoplasmosis in HIV-infected patients considering *Histoplasma capsulatum* involvement of the reticulendothelial system in disseminated disease. A previous study reported lymphadenopathy prevalence of 69% in HIV patients with systemic histoplasmosis.¹⁷ In contrast, paracoccidioidomycosis was the mycosis less frequent in our study. Even though, paracoccidioidomycosis is an endemic systemic mycosis in Brazil, its prevalence is much lower in HIV-infected patients compared with histoplasmosis and cryptococcosis.¹⁸

In conclusion, peripheral lymph node biopsy is a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients in developing countries. Those diseases frequently demand a large number of diagnostic procedures to establish cost-effective diagnosis.

Acknowledgements

This study was supported in part by CNPq (Brazilian Council of Research)

References

1. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Phys* 1998; 58:1313-8.
2. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75:723-32.
3. Hines MC, Toy EC, Baker B. The Clinical Evaluation of Lymphadenopathy. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2001; 8:209–17.
4. Pasternack MS, Swartz MS. Lymphadenitis and Lymphangitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Elsevier: Philadelphia: 2004. p 117-135.
5. Abrams DI. AIDS-Related Lymphadenopathy: The Role of Biopsy. *J Clin Onc* 1986; 4:126-7.
6. Levine AM, Meyer PR, Gill PS, et al. Results of initial lymph node biopsy in homosexual men with generalized lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 1986; 4:165-9.
7. Wong R, Rappaport W, Gorman S, Darragh M, Hunter G, Witzke D. Value of lymph node biopsy in the treatment of patients with the human immunodeficiency virus. *Am J Surg* 1991;162:590-2.
8. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a Prediction Rule to Selected with Patients Presenting with Lymphadenopathy Should Undergo A Lymph Node Biopsy Node Biospy. *Medicine* 2000; 79: 338-47.

9. Slap GB, Brooks JSJ, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 1984; 252:1321-26.
10. Slap GB, Connor JL, Wighton RS, Schwartz JS. Validation of a rule to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA* 1986; 255:2768-73.
11. Korovushkin VG, Parkhomenko VN, Tonkoglaz VN, et al. Differential diagnosis of lymphadenopathy in HIV/AIDS. *Ter Arkh* 2006; 78:28-32.
12. Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. Fine-needle aspiration biopsy of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic. *Ann Intern Med* 1988; 108:42-5.
13. Wilson D, Nachega JB, Chaisson RE, Maartnes G. Diagnostic yield of peripheral lymph node need-core biopsies in HIV-infected adults with suspected smear-negative tuberculosis. *Int J Tuber Lung Dis* 2005; 9:220-2.
14. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. *Natl Med J India* 2007; 20:78-80.
15. Pantanowitz L, Dezube BJ. Evolving spectrum and incidence of non AIDS defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4(1):27–34.
16. Garbyal RS, Basu D, Roy S, Kumar P. Cryptococcal lymphadenitis: report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2005; 49:58-60.

17. Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Kilstein J, et al. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:156-9.
18. Paniago AM, de Freitas AC, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect* 2005; 51:248-52.

Table 1 – Characteristics of HIV-infected patients that underwent peripheral lymph node biopsy

Variable	No of cases/ No cases analyzed	%
Male sex	130/210	62
ARVT*	92/187	49
	Median	Range
Age, year	36	18-74
CD4 count, cell/mm³	149	1-756
Viral load, copies/mL	38096	<50->500.000
Biopsy site	N	%
Cervical	106	50
Inguinal	44	21
Supraclavicular	40	19
Axillary	17	8
Not informed	3	1

* Antiretroviral therapy

Table 2 – Diagnosis of 210 peripheral lymph nodes biopsies in HIV-infected patients

Diagnosis	N	%
Mycobacteriosis	105	50.0
Without specification	53	25.2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	49	23.3
Mycobacterial non-tuberculosis	3	1.4
Reactive follicular hyperplasia	49	23.3
Lymphoma	19	9.0
Non- Hodgkin	11	5.2
Hodgkin	5	2.4
Burkitt	3	1.4
Systemic mycosis	12	5.7
Cryptococcosis	5	2.4
Histoplasmosis	5	2.4
Paracoccidioidomycosis	1	0.5
Without specification	1	0.5
Inconclusive	10	4.8
Metastasis	6	2.9
Gastric adenocarcinoma	1	0.5
Small cell carcinoma	1	0.5
Chronic myeloid leukemia	1	0.5
Undifferentiated malignant neoplasma	1	0.5
Breast câncer	1	0.5
Without specification	1	0.5
Kaposi sarcoma	3	1.4
Bartonellosis	2	1.0
Castleman disease	2	1.0
Normal lymph node	1	0.5

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Dados adicionais que não foram mencionados no artigo podem ser vistos nas tabelas 3, 4, 7, 8. Este trabalho demonstrou que o diagnóstico mais prevalente identificado nas biópsias de linfonodo de pacientes com infecção pelo HIV foi micobacteriose 105 (50%); tuberculose nas amostras nas quais foi realizada a identificação da micobactéria. Hiperplasia também contribuiu com uma parcela significativa dos diagnósticos 49 (23.3%).

A maioria das amostras foi enviada para exame anatomopatológico e microbiológico, já que os métodos são complementares, enquanto imuno-histoquímica foi realizada em apenas 12,9%. A biópsia foi considerada diagnóstica em mais de 50% dos casos. O principal sítio de biópsia foi o cervical, seguido do inguinal, embora a literatura aponte pior rendimento desse último.

Para as análises os diagnósticos encontrados nas biópsias de linfonodo foram divididos em três categorias: doenças associadas à AIDS (DAA), doenças não associadas à AIDS (DNAA) e hiperplasia reacional. Foram consideradas DAA micobacteriose, linfoma não-Hodgking, linfoma de Burkitt, micoses, sarcoma de Kaposi, doença de Castleman e bartonelose, já DNAA foram metástase, linfoma Hodgkin. O diagnóstico de DAA foi mais provável nos pacientes do sexo masculino, com contagens de CD4 menor ou igual a $350\text{cel}/\text{mm}^3$ e biópsia na região supraclavicular, já o diagnóstico de hiperplasia reacional foi mais provável

em pacientes do sexo feminino, com contagem de CD4 maior do que $350\text{cell}/\text{mm}^3$ e biópsia na região inguinal. Além disso, biópsia na região inguinal apresentou associação negativa com o diagnóstico de DAA.

Esse trabalho foi o primeiro em nosso meio a demonstrar a prevalência de diagnósticos em biópsias de linfonodo de pacientes com infecção pelo HIV. Além disso, apontou o sexo feminino, CD4 menor ou igual a $350\text{ cel.}/\text{mm}^3$ e biópsias na região supraclavicular como possíveis fatores associados à presença de doenças oportunistas ou neoplasia definidora de AIDS em biópsias. Biópsias na região inguinal apresentaram baixo rendimento no diagnóstico de DAA.

7 ANEXOS

Anexo 1: Ficha para coleta do número dos prontuários de pacientes com infecção pelo HIV que realizaram biópsia de linfonodos periféricos.

Mês _____ / _____		
Nº	Prontuário	Nome do Paciente

Mês _____ / _____		
Nº	Prontuário	Nome do Paciente

Anexo 2: Ficha para coleta de dados de biópsias de linfonodos periféricos de pacientes com infecção pelo HIV.

IDENTIFICAÇÃO E DESFECHO		
Nome:		
Prontuário:	Idade:	Sexo: F() M()
() Internação – período ___/___/___ à ___/___/___		
() Ambulatorial – data ___/___/___		
Óbito:		
() Internação – <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica		
() 1º mês pós-alta/biópsia – <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não avaliada		
() 6º mês pós-alta/biópsia – <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não avaliada		
Diagnóstico Principal: _____		

REVISÃO CLÍNICA E RADIOLÓGICA		
Febre >38°C ()S ()N	Emagrecimento ()S ()N	Tosse ()S ()N
Sudorese noturna ()S ()N () outros _____		
Linfonomegalias		
() cervical		
() supraclavicular		
() axilar		
() inguinal		
() abdominal		
() torácica		
Imagens		
Abdômen – ()eco ()TC ()não realizado		
() hepatomegalia	() microabscesso esplênico	() ascite
() esplenomegalia	() espessamento intestinal	() outros _____
Tórax – ()Rx ()TC ()não realizado		
() infiltrado intersticial – <input type="checkbox"/> localizado <input type="checkbox"/> difuso	() atelectasia () consolidação	() cavitação () nódulos
() infiltrado miliar	() cardiomegalia	() outros _____
() adenopatia	() derrame pleural	
Comorbidades e Doenças Oportunistas associadas		
() Hepatite C		
() Hepatite B		
() PCP		
() Tuberculose		
() CMV		
() Toxoplasmose		
() Criptococose		
() Histoplasmose		

() Neoplasia _____		
() outras _____		
HIV		
CD4 _____ / _____	CD4/CD8 _____	CV _____ / _____
ARV: uso prévio ()S ()N	Uso atual ()N ()S _____	

BIÓPSIA	
Data: ____ / ____ / ____	
SÍTIO	
() cervical – <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> não especificado	
() supraclavicular – <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> não especificado	
() inguinal – <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> não especificado	
() axilar – <input type="checkbox"/> direita <input type="checkbox"/> esquerda <input type="checkbox"/> não especificado	
() outro _____	
TIPO	
() excisional () incisional	
CARACTERÍSTICAS DO LINFONODO – <input type="checkbox"/> não descritas	
Tamanho: _____ cm	
() endurecido _____	
() aderido _____	
() outro _____	

PATOLOGIA	
AP – data resultado ____ / ____ / ____	
() Hiperplasia Reacional	
() Micobacteriose	
() Histoplasmose	
() Linfoma de Hodgkin	
() Linfoma não-Hodgkin	
() Metástase	
() Outro _____	
IHQ – data resultado ____ / ____ / ____	
() Confirmatória () Diagnóstica _____	
() Não realizada	
Pesquisa	
() BAAR – <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
() Fungos – <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
() Outro _____	

MICROBIOLOGIA	
Material	
() enviado	

() não enviado
Pesquisa – data resultado ___ / ___ / _____
() Bacterioscópico – <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada
() BAAR – <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada
() Fungo – <input type="checkbox"/> positiva _____ <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada
Cultura – data resultado ___ / ___ / _____
() Bacteriológico – <input type="checkbox"/> positiva _____ <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada
() Mycobatéria sp – <input type="checkbox"/> positiva – <input type="checkbox"/> M. tuberculosis <input type="checkbox"/> MOTT <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada
() Fungo – <input type="checkbox"/> positiva _____ <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada

OUTROS MATERIAIS	
SANGUE	
() HMC – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positiva _____ <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
() Cultura Mycobacteria – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positiva – <input type="checkbox"/> M. tuberculosis <input type="checkbox"/> MOTT <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
() Cryptococcus – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> não realizada	
() Histoplasma – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> não realizada	
MEDULA ÓSSEA () realizada () não realizada	
AP _____ / _____ / _____	
Medulograma _____	
() Cultura Mycobatéria sp – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positiva – <input type="checkbox"/> M. tuberculosis <input type="checkbox"/> MOTT <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
() PCR Mycobactéria – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positivo <input type="checkbox"/> negativo <input type="checkbox"/> não realizada	
() Cultura Fungo – data resultado ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> positiva _____ <input type="checkbox"/> negativa <input type="checkbox"/> não realizada	
LBA () realizado () não realizado	
Pesquisa ___ / ___ / _____	Cultura ___ / ___ / _____
() PCP – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR	() Mycobactéria – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR
() BAAR – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR	() Fungos – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR
() Fungos – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR	() Bacteriológico – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR

()Bacterioscópico – <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> NR	
()PCR CMV – data resultado ___/___/___	
Mantoux ()___mm ()NR ()Não realizado – data resultado ___/___/___	
Outros _____	

CONCLUSÃO
<p>Diagnóstico Final:</p> <p>()Hiperplasia Reacional</p> <p>()Micobacteriose</p> <p>()Histoplasmose</p> <p>()Linfoma de Hodgkin</p> <p>()Linfoma não-Hodgkin</p> <p>()Metástase</p> <p>()Outro _____</p>
<p>Resultado da Biópsia:</p> <p>()Diagnóstico</p> <p>()Complementar(realizado previamente de outro material)</p>

Anexo 3: Termo de compromisso para utilização de dados

Título do Projeto

Prevalência de Doenças Oportunistas em Biópsias de Linfonodos Periféricos de Pacientes com Infecção pelo HIV e Fatores Preditores para Indicação de Biópsia	Cadastro no GPPG 08.473
---	-----------------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Carina Guedes Ramos	
Luciano Zubaran Goldani	

TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo

N= 210		
Característica	N	%
Sexo masculino	130	61,9
Uso de ARV n=187	92	49,2
	Mediana	min-max
Idade (anos) n=209	36	18-74
CD4 n=125	149	1-756
Carga viral n=46	38096	<50->500.000

Tabela 2 – Sítio anatômico das biópsias de linfonodo

N= 210		
Sítio	N	%
Cervical	106	50,5
Inguinal	44	21,0
Supraclavicular	40	19
Axilar	17	8,1
Ignorado	3	1,4

Tabela 3 – Exames realizados nas biópsias de linfonodo

N=210		
Exame	N	%
Anatomopatológico	210	100
Imuno-histoquímica	27	12,9
Microbiologia	198	94,3
Pesquisa de BAAR	187	89,0
Pesquisa de fungo	189	90,0
Cultura micobactéria	191	91,0
Cultura fungos	193	91,9

Tabela 4 – Resultados do anatomopatológico e exames microbiológicos nos diagnósticos de micobacteriose e micose

	Anatomopatológico		Microbiologia			
	Positivo	Negativo	Cultura		Pesquisa	
			Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Micobacteriose	87	18	80	15	29	67
Micose	11	1	6	6	6	6

Tabela 5 – Diagnósticos encontrados nas biópsias de linfonodo

Diagnóstico	n	%
Micobacteriose	105	50,0
Não identificada	53	25,2
<i>Micobacterium tuberculosis</i>	49	23,3
Micobacteria não tuberculosa	3	1,4
Hiperplasia reacional	49	23,3
Linfoma	19	9,0
Não Hodgkin	11	5,2
Hodgkin	5	2,4
Burkitt	3	1,4
Micose s sistêmica	12	5,7
Criptococose	5	2,4
Histoplasmose	5	2,4
Paracoccidioidomicose	1	0,5
Não identificada	1	0,5
Inconclusivo	8	3,8
Metástase	6	2,9
Adenocarcinoma gástrico	1	0,5
Carcinoma de pequenas células	1	0,5
Leucemia mielóide crônica	1	0,5
Neoplasia maligna indiferenciada	1	0,5
Câncer de mama	1	0,5
Não identificada	1	0,5
Sarcoma de Kaposi	3	1,4
Bartonelose	2	1,0
Doença de Castleman	2	1,0
Alterações involutivas	1	0,5
Granuloma	1	0,5
Linfonodo normal	1	0,5

Tabela 6 - Frequência do resultado final

		N=210	
Resultado		N	%
Diagnóstico		120	56,9
Complementar		26	12,3
	Material		
	Escarro	7	26,9
	Liquor	6	23,1
	Outros	6	23,1
	LBA	4	15,4
	Sangue	3	11,5
Inconclusivo		16	7,6
Hiperplasia reacional		49	23,2

Tabela 7 – Características dos pacientes com diagnóstico de doença associada a AIDS (DAA) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo

Variável	DAA	OD	RP[†]	min-max	p
Sexo masculino, n (%)	93 (67,4)	30 (40,9)	2,1	1,2-4,0	0,02*
Idade, anos, mediana (desvio padrão)	36,7 (10,0)	38,8 (10,2)	-	-	0,18**
CD4, cels/mm³, media (desvio padrão)	162,3 (151,7)	283,2 (173,5)	-	-	0,0002**
CD4 ≤ 350 cels/mm³, media (desvio padrão)	68 (86,1)	26 (65)	3,3	1,3-8,3	0,02*
Sítio da biópsia (%)					
Axilar	12 (8,8)	5 (8,3)	1,1	0,4-3,1	0,87*
Cervical	69 (50,7)	28 (46,7)	0,9	0,5-1,7	0,86*
Inguinal	21 (15,4)	18 (30,0)	0,4	0,2-0,9	0,03*
Supraclavicular	34 (25,0)	5 (8,3)	3,7	1,4-9,9	0,01*

[†] Razão de prevalência

* Qui-quadrado – correção de Yates

** ANOVA

Tabela 8 – Características dos pacientes com diagnóstico de doença não associada à AIDS (DNAA) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo

Variável	DNAA	OD	RP [†]	min-max	p
Sexo masculino, n (%)	7 (63,6)	116 (61,7)	1,1	0,3-3,8	0,58*
Idade, anos, mediana (desvio padrão)	43,2 (8,4)	37,0 (10,1)	-	-	0,05***
CD4, cels/mm³, media (desvio padrão)	284,6(135,0)	197,1 (169,8)	-	-	0,15***
Sítio da biópsia (%)					
Axilar	0 (0)	17 (9,2)	-	-	-
Cervical	5 (45,5)	96 (51,9)	0,8	0,2-2,6	0,91**
Inguinal	2 (18,2)	37 (20)	0,9	0,2-4,3	0,62*
Supraclavicular	4 (36,4)	35 (18,9)	2,4	0,7-8,8	0,2*

† Razão de prevalência

* Teste exato de Fisher

** Qui-quadrado – correção de Yates

*** ANOVA

Tabela 9 – Características dos pacientes com diagnóstico de hiperplasia reacional (HR) comparadas aos pacientes com outros diagnósticos (OD) na biópsia de linfonodo

Variável	HR [†]	OD	RP [‡]	min-max	p
Sexo feminino, n (%)	27 (55,1)	50 (33,3)	2,5	1,3-4,8	0,01*
Idade, anos, mediana (desvio padrão)	37,8 (10,4)	37,2 (10,0)	-	-	0,7**
CD4, cels/mm³, media (desvio padrão)	282,8 (183,8)	173,6 (153,7)	2,8	1,2-6,4	0,002**
CD4 > 350 cels/mm³, mediana	12 (37,5)	13 (14,9)	3,4	1,4-8,6	0,02*
Sítio da biópsia (%)					
Axilar	5 (10,2)	12 (8,1)	1,3	0,4-3,9	0,4***
Cervical	27 (55,1)	74 (50,0)	1,2	0,6-2,4	0,7
Inguinal	16 (32,7)	23 (15,5)	2,6	1,3-5,5	0,02***
Supraclavicular	1 (2,0)	39 (26,4)	0,06	0,008-0,4	0,0005*

† Hiperplasia reacional

‡ Razão de prevalência

* Qui-quadrado – correção de Yates

** Anova

*** Teste exato de Fisher