

PADRÃO LESIONAL DA MEDULA ÓSSEA NA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

M. BARRETTO NETTO (1), Enoi Aparecida Guedes VILAR (2), Leticia Maria Boechat ANDRADE (3),
Rita de Cássia Lauria G. da SILVA (4) & Maria Inês K. Praxedes Baeta NEVES (5).

RESUMO

O estudo da medula óssea em 20 casos de necrópsia de pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida sugere que as alterações medulares são freqüentes e de valor diagnóstico no reconhecimento da Síndrome. É admitida a existência de um padrão lesional diagnóstico onde predominam os seguintes elementos: hiper celularidade, ausência ou redução da granulopoiese, plasmocitose, histiocitose e displasia megacariocítica.

UNITERMOS: Histopatologia da medula óssea na AIDS; Mielodisplasia na AIDS.

INTRODUÇÃO

A incidência de alterações hematológicas em pacientes acometidos pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é relativamente elevada. SPIVAK e col.¹⁰ observaram anemia em 78%, leucopenia em 34% e linfopenia em 84% dos pacientes com AIDS.

Todavia, são raros os estudos relacionados com a histopatologia da medula óssea, particularmente em material de necrópsia, de pacientes com AIDS. Desta forma, julgamos de interesse relatar os nossos achados no estudo de 20 casos de AIDS necropsiados no Departamento de Patologia e Apoio Clínico do Hospital Universitário Antonio Pedro, da UFF.

MATERIAL E MÉTODOS

O material de estudo correspondeu a fragmentos ósseos de corpos vertebrais de 20 necrópsias de pacientes portadores de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, diagnosticados de acordo com a sintomatologia dominante (febre, diarréia, astenia, prostração, emagrecimento acentuado e comprometimento neurológico), quadro hematológico (leucopenia, linfopenia e plaquetopenia, em número variável de casos) e HIV positivo em quase todos os casos, ao lado de afecções oportunistas freqüentemente associadas à AIDS (Quadro 1).

Trabalho do Departamento de Patologia e Apoio Clínico da Universidade Federal Fluminense (UFF) — Hospital Universitário Antonio Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

(1) Professor Titular de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da UFF.

(2) Professor Assistente de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da UFF.

(3) Professor Assistente de Imunopatologia do Departamento de Patologia da UFF.

(4) Médico Residente do Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da UFF.

(5) Médico Residente do Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da UFF.

Endereço para correspondência: Prof. Manoel Barretto Netto. Hospital Universitário Antonio Pedro. Rua Marquês do Paraná, 303. CEP 24030 Niterói, RJ, Brasil.

QUADRO 1
 Representação dos principais aspectos dos 20 casos estudados

Caso	Registro	Sexo	Idade	Principais Sintomas	Alt Hematol	Afeções oportunistas	Grupo de risco	Anti HIV	Celul	Granulop
1	N 84 312	F	23	Diarreia, febre, astenia, adenomegalia, Irritação meníngea, convulsão	Anemia, leucopenia, linfopenia	Toxoplasmose cerebral e miocárdica, monilíase.	Transfusional	Não real	++	0
2	N85 137	M	22	Emagrecimento, prostração, coma	Leucopenia, Linfopenia	Toxoplasmose cerebral e miocárdica, candidíase pulmonar, tuberculose pulmonar	Homossexual	Positivo	+++	0
3	N85 170	M	20	Febre obscura, septicemia, hemiplegia, coma	Leucopenia, Linfopenia	Toxoplasmose cerebral	???	Positivo	+++	—
4	N85 171	M	25	Diarreia, adenomegalia, convulsão	Anemia, leucopenia, linfopenia	Toxoplasmose cerebral, Esofagite herpética	???	Positivo	++	0
5	N85 229	M	42	Febre, astenia, caquexia, processo expansivo cerebral, hemiplegia	Anemia, leucopenia, linfopenia	Toxoplasmose cerebral, criptococose pulmonar	Homossexual	Positivo	+++	0
6	N85 242	M	22	Diarreia, febre, icterícia, insuficiência respiratória	Leucocitose, linfopenia	Candidíase intestinal, esofagite	Homossexual, toxicomania	Positivo	++	0
7	N85 209	M	40	Septicemia, pericardite, hepatomegalia, icterícia		Tuberculose pulmonar, hepatite granulomatosa, pericardite purulenta, miocardite	Homossexual	Positivo	+++	—
8	N86 12	M	31	Diarreia, febre, monilíase oral, adenomegalia, tosse, dispnéia, hepatoesplenomegalia, icterícia.	Anemia, leucopenia, linfopenia	toxoplasmose cerebral, tuberculose generalizada	Homossexual	Positivo	+++	0
9	N86 77	M	28	Febre, emagrecimento, candidíase oral, hemorragia digestiva, insuficiência hepática, renal e respiratória	Leucopenia, linfopenia	Histoplasmose generalizada	Bissexual	Positivo	+++	0
10	N86 178	F	54	Febre, anorexia, adenomegalia, insuficiência renal crônica, hepatoesplenomegalia	Anemia, leucocitose, linfocitose	Colite ulcerada	Transfusional I renal cron.	Positivo	++	—
11	N86 192	M	42	Nódulos de região plantar e cervical, infiltração nodular bilateral de pulmão, abscessos peri anais, insuficiência respiratória		Sarcoma de Kaposi (pele, esôfago, pulmão), toxoplasmose cerebral, citomegalovirus (pulmão e cérebro)	???	Positivo	+++	—
12	N86 200	M	53	Diarreia, febre, emagrecimento, astenia, icterícia	Anemia, leucocitose, linfopenia	Toxoplasmose cerebral e miocárdica	Homossexual	Positivo	++	—
13	N86 209	M	32	Diarreia, febre, emagrecimento, vômitos, cefaléia	Linfopenia	Toxoplasmose cerebral, citomegalovirose pulmonar	Homossexual, toxicomania	Positivo	+++	—
14	N86 272	M	43	Diarreia, febre, emagrecimento		Citomegalovirose (pulmão, fígado, intestino, coração, adrenal)	Transfusional	Positivo	++	—
15	N87 02	F	38	Sepsis, pneumopatia, crise convulsiva		Toxoplasmose cerebral, tuberculose generalizada	???	Não real	++	0
16	N87 20	M	40	Diarreia, febre, astenia, emagrecimento, descerebração	Anemia, leucopenia, linfopenia	Toxoplasmose cerebral, miocardite, hepatite, tuberculose pulmonar	???	Não real	+++	—
17	N87 41	F	22	Sind. Von Willebrand, febre, rigidez de nuca, cefaleia, paresia facial	Linfopenia	Toxoplasmose cerebral	Transfusional	Negativo	++	—
18	N87 58	M	25	Diarreia, tosse, dispnéia, cianose, mancha perna esquerda, febre	Anemia, linfopenia	Sarcoma de Kaposi (pulmão, traquéia, língua, ganglios)	Homossexual, transfusional	Positivo	++	—
19	N87 267	M	39	Febre, tosse, insuficiência respiratória aguda	Leucocitose, linfopenia	<i>Pneumocystis carini</i> , citomegalovirose	Homossexual	Positivo	+++	—
20	N87 134	M	40	Sepsis, pericardite, icterícia, insuficiência respiratória		Tuberculose	Homossexual	Positivo	+++	—

Os fragmentos foram fixados em formol a 10%, incluídos em parafina, após descalcificação, e corados pela Hematoxilina-Eosina, Tricrômico e Reticulina de Gomori e PAS.

Como controle foi estudada a medula óssea de 20 casos de necrópsias, de várias condições patológicas, em que predominavam os casos de septicemia.

RESULTADOS

A celularidade, avaliada pela proporção entre células e vesículas de gordura em 5 campos microscópicos foi considerada aumentada em todos os casos, (Quadro 2). O aumento acentuado da celularidade em casos de AIDS foi significativo, quando comparado com o grupo controle (50% e 5%) (Quadro 2). A granulopoiese era ausente em 9 casos e reduzida em 1. A ausência de granulopoiese foi significativa quando com-

parada com o grupo controle (Quadro 2). A eritropoiese era diminuída em 9 casos e normal ou aumentada nos restantes, apresentando-se geralmente sob a forma de pequenos aglomerados irregularmente distribuídos. Histiócitos foram identificados em 17 dos 20 casos, sendo observada atividade macrofágica em 5. Em todos os casos observou-se plasmocitose, mais intensa em 6 casos, com presença coincidente de corpúsculos de Russel em 16 casos. Em 11 casos foi verificada infiltração linfocitária e em 14 presença de eosinófilos.

O aumento de fibras reticulínicas foi constatado em 8 casos.

Os megacariócitos eram em número aumentado em 10 casos com modificações estruturais significativas na totalidade dos casos.

DISCUSSÃO

Analisando um aspirado de medula óssea em um caso de AIDS com pancitopenia, SPIVAK e col.⁹, salientaram a existência de uma **hemofagocitofagia histiocítica**, enquanto a biópsia de medula óssea mostrava-se hipocelular, com linfócitos atípicos e aumento da reticulina. Esses autores admitiram que as alterações da medula óssea encontradas em seu paciente com AIDS reproduziam de perto a "Síndrome hemofagocítica associada a vírus" descrita por RISKDALL e col.⁷, em 1979, em pacientes imunodeprimidos. As alterações hematológicas seriam muito provavelmente a consequência de uma infecção viral persistente em hospedeiro imunocomprometido.

Em trabalho posterior, SPIVAK e col.¹⁰ estudaram biópsias de medula óssea de 12 pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, dos quais 10 eram anêmicos, 8 leucopênicos e 3 trombocitopênicos. A celularidade era aumentada em cinco pacientes e reduzida em três. Os achados mais significativos foram a infiltração por plasmócitos, linfócitos e histiocitos, muitos destes fagocitando hemácias, leucócitos e plaquetas. Na grande maioria dos casos foi observado um aumento da reticulina da medula óssea.

FRANCO e cols.⁴ após mencionarem o fato de que a medula óssea tenha sido estudada ape-

QUADRO 2
 Principais alterações da medula óssea

Caso	Celularidade da medula óssea		Granulopoiese	
	AIDS	Controle	AIDS	Controle
1	++	++	∅	—
2	+++	++	∅	N
3	+++	+++	—	—
4	++	++	∅	N
5	+++	++	∅	—
6	++	++	∅	N
7	+++	++	—	—
8	+++	++	∅	N
9	+++	N	∅	N
10	++	++	—	N
11	+++	++	—	—
12	++	++	—	—
13	++	++	∅	N
14	++	++	—	—
15	++	—	∅	N
16	+++	N	—	—
17	++	—	—	—
18	++	++	—	—
19	+++	++	—	—
20	+++	++	—	N

Percentuais					Convenção	
—	0	10%	0	45%	0	∅ Ausente
N	0	10%	—	55%	50%	— Diminuído
+	0	0	N	0	50%	N Normal
++	50%	75%				+ Aumento discreto
+++	50%	5%				++ Aumento moderado
						+++ Aumento acentuado

nas em casos esporádicos de AIDS, geralmente visando a avaliação de infecções oportunistas, analisaram aspirados e biópsias de crista ilíaca de 12 pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. As alterações encontradas corresponderam à plasmocitose, histiocitose atípica, agregados linfóides atípicos e dilatação dos canais vasculares da medula.

HROMAS e col.⁶ fizeram o estudo comparativo da biópsia de medula de 8 pacientes portadores de AIDS e de 11 casos controle, portadores de tumores sólidos localizados, sem evidências histológicas de invasão medular. Eles confirmaram o achado de uma plasmocitose e de uma eosinofilia relativas, comparadas com o controle.

A importância diagnóstica da biópsia de medula óssea em pacientes portadores de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida foi admitida por GELLER e cols.⁵, os quais sugeriram um "padrão de AIDS" caracterizado por: 1) medula óssea hipercelular; 2) aumento difuso do número de células granulocíticas imaturas e diminuição das formas segmentadas; 3) diminuição relativa do número de precursores eritróides; 4) aumento do número de megacariócitos; 5) aumento do número de eosinófilos; 6) aglomerados esparsos de grandes linfócitos; 7) aumento da reticulina. A hiperplasia megacariocítica estava presente em 58% dos espécimens. CASTELLA e col.¹ admitiram que certos achados histológicos da medula óssea podem sugerir fortemente o diagnóstico da AIDS.

SCHNEIDER & PICKER⁸ descreveram uma **mielodisplasia** no esfregaço de medula óssea de pacientes com infecção pelo HIV, a qual consideraram um forte indicador da ação daquele vírus sobre a medula óssea. Anomalias da granulopoiese foram também destacadas. A mielodisplasia foi também observada por DELACRETAZ e col.² em espécimens de medula óssea embebidas em plástico. Estes autores descreveram também uma **dismegacariocitopoiese** e uma **diseritropoiese** como o mais freqüente achado em seus 18 pacientes com infecção pelo HIV (88% e 83%, respectivamente).

O distúrbio da granulopoiese na AIDS foi confirmado e destacado por D'ONOFRIO e col.³, que observaram uma **disgranulopoiese** em 9 pa-

cientes com AIDS, em cujos neutrófilos circulantes foi constatado um aumento consistente da peroxidase. Os autores observaram ainda a presença de neutrófilos gigantes, atípicos, com núcleos irregulares e citoplasma abundante carregado de granulações peroxidase positivas. Tais células foram consideradas por esses autores como a expressão mais comum da disgranulopoiese na AIDS.

A avaliação conjunta dos nossos casos corrobora a opinião de GELLER e cols.⁵ que sugerem a existência de um padrão morfológico da medula óssea diagnóstico da AIDS.

Dos vários elementos que contribuem para a constituição desse padrão, destacamos como mais significativos os seguintes:

1. Aumento da celularidade da medula óssea, com conseqüente redução do número de vesículas de gordura. (Fig. 1).
2. Ausência ou redução acentuada da granulopoiese. (Fig. 2).
3. Plasmocitose, presente em todos os casos, por vezes muito acentuada, acompanhada da presença de corpúsculos de Russel. Figs. 3 e 4.
4. Histiocitose, de grau variável, às vezes com atividade macrofágica. (Fig. 5).
5. Hiperplasia dos megacariócitos, com presença de formas imaturas e em maturação, ao lado de células necrosadas ou degeneradas. (Fig. 6).

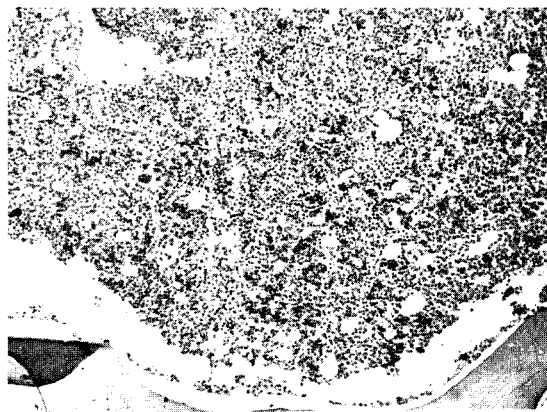


Fig. 1 — N.84.312 — HE — Oc. 12x, obj. 10x. Aspecto compacto da medula óssea com acentuada redução do número de vesículas de gordura.

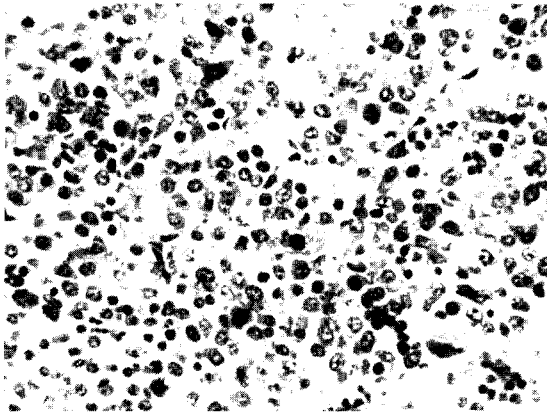


Fig. 2 — N.85.171 — HE — Oc. 12x, obj. 40x. Hipercelularidade da medula óssea: ausência de granulopoiese; pequenos aglomerados de eritroblastos; plasmocitose.

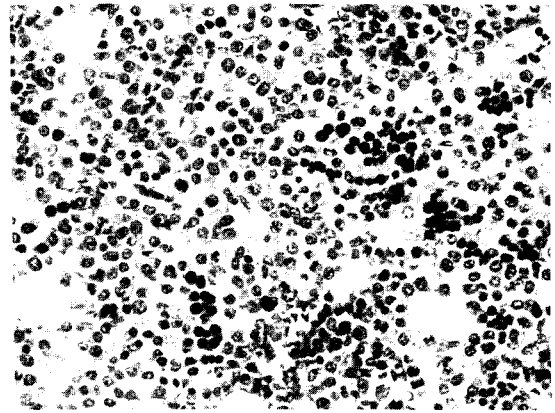


Fig. 5 — Tricômico de Gomori. Oc. 12x, obj. 40x. Histiocitose.

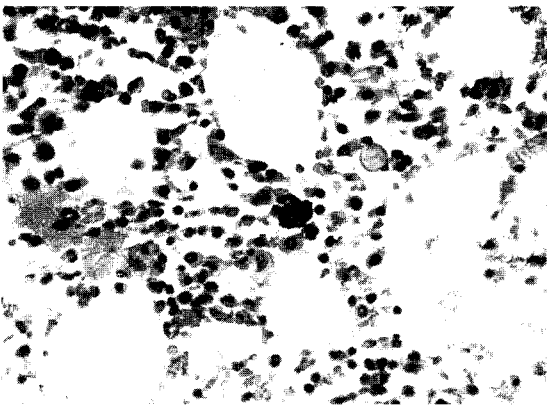


Fig. 3 — N.87.67 — HE — Oc. 12x, obj. 40x. Hipercelularidade; plasmocitose e histiocitose. Ausência de elementos da série granulocítica; presença de pequenos focos de eritroblastos.

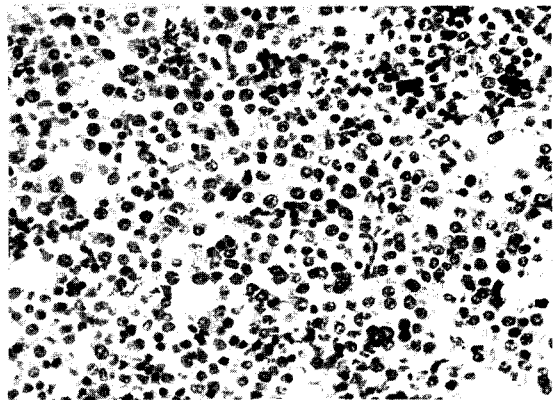


Fig. 6 — A.85.19 — HE — Oc. 12x, obj. 40x. Megacariócitos necrosados ou degenerados. Ao centro, um megacariócito imaturo e um corpúsculo de Russel.

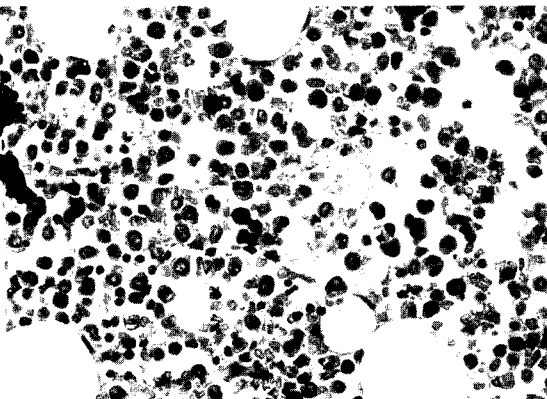


Fig. 4 — N.87.67 — HE — Oc. 12x, obj. 40x. Detalhe da infiltração plasmocitária. Presença de alguns histiócitos.

Do estudo comparativo da medula óssea de pacientes com AIDS com a de um grupo controle de autópsia de pacientes com outras afecções, em que a septicemia predominava como causa de morte, o aumento da celularidade e a ausência ou diminuição da granulopoiese foram os achados mais significativos. (Quadro 2).

SUMMARY

“AIDS — pattern” of Bone Marrow

The bone marrow of 20 autopsy cases of patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome was examined. The study suggests that the bone marrow changes are frequent and of diagnostic value to recognize the syndrome. It

is assumed that there is a diagnostic lesional pattern in which the following elements are predominant: hypercellularity, absent or reduced granulopoiesis, plasmocytosis, histiocytosis and megakariocytic dysplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASTELLA, A.; CROXSON, T. S.; MILDVAN, D.; WITT, D. H. & ZALUSKY, R. — The bone marrow in AIDS. A histologic, hematologic and microbiologic study. *Amer. J. clin. Path.*, 84: 425-432, 1985.
2. DELACRÉTAZ, F.; PEREY, L.; SCHMIDT, P. M.; CHARE, J. P. & COSTA, J. — Histopathology of bone marrow in human immunodeficiency virus infection. *Virchows Arch. A.*, 411: 543-551, 1987.
3. D'ONOFRIO, G.; MANCINI, S.; TAMBURRINI, E.; MANGO, G. & ORTONA, L. — Giant neutrophils with increased peroxidase activity. Another evidence of dysgranulopoiesis in AIDS. *Amer. J. clin. Path.*, 87: 584-591, 1987.
4. FRANCO, C. M.; HENDRIX, L. E. & LOKEY, J. E. — Bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.*, 101: 275-276, 1984.
5. GELLER, S. A.; MULLER, R.; GREENBERG, M. L. & SIEGAL, F. P. — Acquired immunodeficiency syndrome. Distinctive feature of bone marrow biopsies. *Arch. Path. Lab. Med.*, 109: 138-141, 1985.
6. HROMAS, R. A.; MURRAY, J. L. — Bone marrow in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.*, 101: 877, 1984.
7. RISDALL, R. J.; MCKENNA, R. W.; NESBIT, M. E.; KRIVIT, W.; BALFOUR, H. H.; SIMMONDS, R. I. & BRUNNING, R. D. — Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer*, 44: 993-1002, 1979.
8. SCHNEIDER, D. R. & PICKER, L. J. — Myelodysplasia in the AIDS. *Amer. J. clin. Path.*, 84: 144-152, 1985.
9. SPIVAK, J. L.; SELONICK, S. E. & QUINN, T. C. — Acquired immunodeficiency syndrome and Pancytopenia. *J. Amer. med. Ass.*, 250: 3084-3087, 1983.
10. SPIVAK, J. L.; BENDER, B. S. & QUINN, T. C. — Hematologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.*, 77: 224-228, 1984.

Recebido para publicação em 8/9/1987.