

MARIA DE FÁTIMA LOPES ROSA ✓

Handwritten signature in blue ink, possibly "Maria de Fátima Lopes Rosa", with some additional scribbles.

ESTUDO DA MEDULA ÓSSEA
EM PACIENTES COM
O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA

Trabalho apresentado como re-
quisito final ao V Curso de Es-
pecialização em Hematologia e
Hemoterapia.

A minha mãe, pelo
grande estímulo e compre-
ensão prestados no decor-
rer do Curso.

AGRADECIMENTOS

- . Ao Dr. José Murilo Martins, pelos ensinamentos durante o curso.
- . Ao diretor do Hospital São José de Doenças Infecciosas, Dr. Anastácio Queiroz de Souza, sem o seu apoio esse trabalho não poderia ser realizado.
- . Drª Alana Jocelina Montenegro de Castro, pela orientação técnica criteriosa.
- . A todos os professores do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, pelas sugestões e colaboração científica.
- . Ao Dr. Francisco Plácido de Souza Basílio, Drª Eliane Márcia Cunha da Silva e ao Doutorando Henrique Luis do Carmo Sá, pela colaboração e amizade.
- A bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, pelo precioso auxílio na pesquisa bibliográfica.
- . Aos funcionários do HEMOCE e todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

ÍNDICE

1 - RESUMO	1
2 - INTRODUÇÃO	2
3 - MATERIAL E MÉTODOS	6
4 - RESULTADOS	8
5 - DISCUSSÃO	23
6 - CONCLUSÃO	26
7 - SUMMARY	27
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

**ESTUDO DA MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)**

Maria de Fátima Lopes Rosa *

1 - RESUMO

Realizamos estudo da medula óssea em 18 pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), no Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza-Ce., no período de junho/1990 a fevereiro/1991, com o objetivo de identificar e analisar os resultados encontrados. O nosso estudo foi baseado no mielograma e na citoquímica (PERLS e PAS).

As alterações mais significativas da medula óssea foram hipoplasia eritróide (80 %), depósito de ferro diminuído (55,5 %) e mielodisplasia.

As causas dessas anormalidades são praticamente universais e se devem a infecções oportunistas, ação direta do HIV e terapia à base de drogas.

2 - INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é um distúrbio, recentemente conhecido, causado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e se caracteriza por um grave dano à função celular imune havendo um tropismo do HIV por linfócitos T tipo "helper" ou indutor, com redução de seus índices absolutos e relativos. Outras anormalidades do sistema imunológico incluem produção prejudicada de alta interferon e gama interferon, além de hipergamaglobulinemia policlonal e ativação de células B (20).

Desde 1981 é crescente o número de portadores desta síndrome na África, Europa, Estados Unidos (EUA) e Brasil. Em números absolutos, o nosso país, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (O.M.S.), é o quarto país que mais casos apresentou até o momento.

A doença foi inicialmente descrita associado do sarcoma de Kaposi e à infecção oportunística, sobretudo pela *Pneumocistis carinii*, acometendo quase que exclusivamente homossexuais masculinos ou viciados em drogas (12, 14, 30). O termo AIDS foi introduzido porque nenhum agente etiológico tinha sido isolado até então. Os primeiros relatos de isolamento do vírus foram feitos por pesquisadores franceses (Barré-Sinoussi e Cols), em gânglio linfático de um homem homossexual com linfadenopatia e foi denominado de (Lymphadenopathy-associated vírus), em 1983 (5, 25). Posteriormente, em 1984, cientistas americanos (Gallo e Cols; Popovic e Cols) anunciaram o isolamento de um retrovírus chamado HTLV-III (human T.Cell lumprotrôpic vírus type III) e que também recebeu o nome de A.R.V. (AID associated retrovírus) (19, 25). Atualmente esse retrovírus é cognominado unicamente de vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O vírus está presente no sangue, no plasma, no soro, no sêmen, em secreções vaginais e cervicais, na saliva, na lágrima, no liquor e no leite materno de indivíduos infectados. A transmissão dá-se principalmente durante atos sexuais (homossexuais e heterossexuais), sobretudo em homossexuais do sexo masculino. Na relação heterossexual vaginal, qualquer dos parceiros pode ser infectado; entretanto, o risco parece ser maior para as mulheres

utilizadas no tratamento da hemofilia obtidas de grande número de doadores) constitui outro importante mecanismo de transmissão do HIV. A mulher infectada pode transmitir o vírus a seu filho, por via transplacentária, em qualquer período da gravidez ou durante o parto. O HIV pode também ser veiculado por órgãos transplantados, como já foi demonstrado em transplantes de rim (2, 25).

A infecção pelo HIV pode apresentar-se sob várias formas, desde infecção inaparente ou assintomática até formas acen- tuadamente graves, com severa imunodeficiência, associada a in- fecção oportunistica e/ou neoplasia maligna. Para caracterização mais precisa das formas clínico-patológicas da infecção pelo HIV, o CDC (Centers for Disease Control) propôs a classificação mun- dialmente aceita até os dias atuais (13):

Grupo I - Infecção Aguda

Grupo II - Infecção Assintomática

Grupo III - Linfadenopatia Generalizada Persistente

Grupo IV - Outras Doenças

Subgrupo A - Manifestações Gerais

Subgrupo B - Doença Neurológica:

- demência;
- mielopatia;
- neuropatia periférica.

Subgrupo C - Infecções Oportunisticas:

- por vírus:
 - . citomegalovirose pulmonar, gastrointestinal, ou do sistema nervo- so central;
 - . infecção pelo vírus do herpes simples (infecção mucocutânea crô- nica, com ulcerações que persistem durante mais de um mês, ou in- fecção pulmonar, gastroentestinal ou disseminada).
- por bactérias:
 - . mycobacterium-avium-intracellulare;
 - . mycobacterium kansasii.
- por fungos:
 - . esafagite por Cândida albicans;
 - . criptococose do sistema nervoso central, pulmonar ou dissemina- da.

mês);

- . pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- . *estrongiloidiase* pulmonar, do sistema nervoso central ou disseminada;
- . *toxoplasmose* do sistema nervoso central ou dos pulmões (pneumonia).
- por outros agentes infecciosos não incluídos na relação acima:
- . *histoplasmose* disseminada;
- . *candidíase* brônquica e/ou pulmonar;
- . *isosporíase* com *diarréia* crônica (com duração superior a um mês);
- . outros.

Subgrupo D - Neoplasias Malignas Secundárias:

- *sarcoma* de Kaposi;
- *linfoma* não-Hodgkin;
- *linfoma* primário do cérebro.

Subgrupo E - Outras Condições Graves:

- *trombocitopenia*;
- *doença* de Hodgkin;
- *pneumonia* intersticial linfóide crônica (com duração superior a dois meses, em indivíduos com menos de 13 anos de idade);
- outras.

Além dos distúrbios no sistema imunológico e em múltiplos órgãos, são comuns também as anormalidades hematológicas entre pacientes com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (17, 11, 32, 41, 44). Essas alterações incluem várias combinações de *trombocitopenia*, *leucopenia*, *anemia* ou *pancitopenia* (1, 32, 37, 38, 41, 44). Os aspirados de medula óssea nesses indivíduos revelam um conjunto de características morfológicas distante de uma hematopoese normal levando a um quadro de *displasia* (31, 37, 41), *infiltração* linfocítica (11, 7, 40, 41) e *plasmocitose* (11, 21, 32, 37, 41), além de uma medula com a *celularidade* na maioria das vezes aumentada (11, 30, 36).

Os mecanismos patogênicos dessas alterações não são muito claros, entretanto acha-se que existam vários fatores envolvidos nessas alterações hematológicas tais como (11, 37, 38, 41, 44):

- (2) outros agentes infecciosos que agiriam sobre a medula tais como mycobactérias ou fungos;
- (3) hematopoese deficiente;
- (4) reações a drogas;
- (5) destruição das células sanguíneas;
- (6) mecanismos imunes.

A proposta do corrente estudo é mostrar as alterações encontradas em nossos pacientes portadores do HIV e comparar os resultados com os de outros estudos.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados medulograma em 18 pacientes portadores do HIV com estudo sorológico efetuado pelo teste imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência indireta (9, 17), no período de junho de 1990 a fevereiro de 1991, no Hospital São José de Doenças Infecciosas.

Em 16 pacientes, associado ao medulograma, foram analisados também alguns dados relacionados com hemograma tais como: hemácias, hematócrito, hemoglobina, VCM, HbCM, CHbCM e leucócitos.

Os aspirados de medula óssea foram obtidos do externo ou da crista ilíaca posterior. A maioria dos indivíduos tiveram indicação hematológica e uma pequena parte foi voluntária. Em seguida os esfregaços foram corados pela técnica de May-Gruwald-Giemsa (10) e feita a determinação da contagem diferencial de 300 células.

Foram utilizadas também reações citoquímicas para o estudo do ferro na medula óssea e Ácido Periódico de Schiff (PAS) nos linfócitos.

Para avaliação do ferro foi feita coloração pelo azul da Prússia (PERLS) e fixação de acordo com a técnica de kaplan modificada (24). A hemossiderina foi estudada de acordo com o método de Beutler e col, em 1958(7) que distribuem os grânulos de ferro de 0 a +++, como descrito abaixo:

- 0 = estoque de ferro ausente;
- + = presente porém diminuído;
- ++ = normal;
- +++ = moderadamente aumentado;
- ++++ = marcadamente aumentado.

Na pesquisa de sideroblastos foram contados 100 eritroblastos e a intensidade da reação de Perls foi avaliada pelo método de "score" proposto por Baumgartner-Staubli-Beck em 1977 (5) que é mostrado abaixo:

- 0 = nenhum grânulo de ferro;

- 3 = um ou mais (<5) grânulos grosseiros;
4 = numerosos (>5) grânulos grosseiros.

X No estudo do PAS em linfócitos, a técnica utilizada para fixação e coloração, foi a de McManaus - Hotchkiss modificada por Hayhoe (35) e a avaliação foi baseada no método semiquantitativo de "score", onde os linfócitos receberam os valores de 0 a +++++ descrito abaixo (27).

- 0 = para as células desprovidas totalmente de granulações positivas;
+ = para aquelas que apresentam granulações pequenas e escassas localizadas em uma pequena zona do citoplasma;
++ = para aquelas que tem uma coroa única de pequenos grãos positivos em torno do núcleo;
+++ = para aquelas que tem mais de uma coroa de grãos positivos ou então uma única granulação maior do que aquelas habitualmente presentes no citoplasma desta linhagem;
++++ = para aquelas que apresentam mais de uma granulação grosseira, PAS positivo. Nestas células o número das pequenas granulações é grande.

A análise estatística dos dados procedeu-se de forma descritiva, constando de tabelas, gráficos e medidas.

4 - RESULTADOS

Todos os pacientes com HIV, eram do sexo masculino, agrupados segundo a classificação CDC (Tabela I, Gráfico I), com idades variando de 18 a 67 anos (média 32,9 anos e o desvio padrão de 12,1 anos). Nos indivíduos do grupo IV, a média das idades foi de 37 anos e nos do grupo II foi de 28,2 anos (Tabelas II e III). Todos os doentes do grupo IV apresentavam infecção oportunística (Tabela II). Ressaltamos que a maioria dos indivíduos portadores do HIV tinham idades entre 18 e 48 anos, com apenas um caso de 67 anos (Tabela IV, Gráfico II).

Com relação aos dados do hemograma, os valores obtidos para hemáceas, hematócrito, hemoglobina, VCM, HbCM e CHbCM, encontram-se nas tabelas V, VI e VII. Para os leucócitos os valores encontrados acham-se nas tabelas VIII, IX e X arrumados segundo a classificação CDC.

Os resultados hematológicos revelaram que 10/11 doentes do grupo IV mostravam-se com níveis de hemoglobina inferiores a 11,6 g/dl e valores de hematócrito inferiores a 37 %, enquanto que indivíduos do grupo II e III não apresentavam qualquer alteração; leucopenia ocorreu em 4/11 doentes do grupo IV e 1/5 do grupo II, com número de segmentados abaixo de 1.500/mm³ em todos os leucopênicos. Linfopenia absoluta (linfócito abaixo de 900/mm³) ocorreu um em 4/11 pacientes do grupo IV e 1/2 do grupo III. Panцитopenia periférica ocorreu em um doente do grupo IV. Não foi observado eosinofilia em nenhum caso.

Ao exame da medula óssea observamos:

1. Celularidade: medula hipocelular ocorreu em 15/18 casos (83,3 %) e normocelular em 3/18 (16,7 %) (Tabela XI, Gráfico III). Essa celularidade de acordo com a CDC é mostrado nas tabelas XII, XIII e XIV.

2. Série Eritróide: foi hipocelular em 4/II, 1/III e 10/IV. Normocelular somente em 1 caso do grupo II. Hiperplasia relativa ocorreu em 1/III e 1/IV (Tabelas XII, XIII e XIV). Todos os grupos mostraram um determinado grau de deseridropoese, havendo, entretanto, maior comprometimento em medula óssea de indivíduos do gru-

X em apenas 1/II. Miperplasia relativa com maturação conservada ocorreu em 3/II, 1/III e 7/IV (tabelas XII, XIII e XIV). Foram encontradas alterações dismielopoieticas em indivíduos do grupo IV (Tabela XV).

4. **Série Plaquetária:** observamos ausência de megacariócitos em 1/III e 9/IV, diminuindo em 2/II, normal em 2/II, 1/III e 2/IV aumentado em apenas 1/II (Tabela XVI). Encontramos micromegacariócitos em 2/IV. Não houve evidência de plaquetopoesse em 2/IV.

5. **Série Linfocitária:** não observamos linfocitose medular em nenhum caso. Ocorreu linfopenia em 1/II e 3/IV.

6. **Série Plasmocitária:** plasmocitose medular ocorreu em 1/II e 1/IV. Em 3/II, 1/III e 6/IV o número de plasmócitos foi normal (tabelas XII, XIII e XIV).

7. **Ferro Medular:** todos os indivíduos com HIV apresentaram um "score" de ferro para sideroblastos dentro dos padrões de normalidade (Tabela XVII). A avaliação da hemossiderina foi diminuída em 5/II e 5/IV, normal em 2/III e 4/IV e aumentada em 1/IV (Tabela XVIII).

8. **PAS:** o "score" para linfócitos foi normal em todos os indivíduos com HIV (Tabela XIX).

Na análise quantitativa do aspirado medular, notamos um aumento das médias de blastos e segmentados neutrófilos, do grupo I, em comparação com as médias normais (Tabela XX). Verificamos, também, uma diminuição das médias dos eritroblastos policromáticos, em pacientes do grupo II e IV, comparado às normais (Tabela XXI).

Tabela I - Distribuição da frequência de indivíduos portadores do HIV, sexo masculino, do Hospital São José, segundo a CDC de junho/90 a fevereiro/91.

Classificação CDC	n ^o	%
II	5	27,7
III	2	11,2
IV	11	61,1
Total	18	100,0

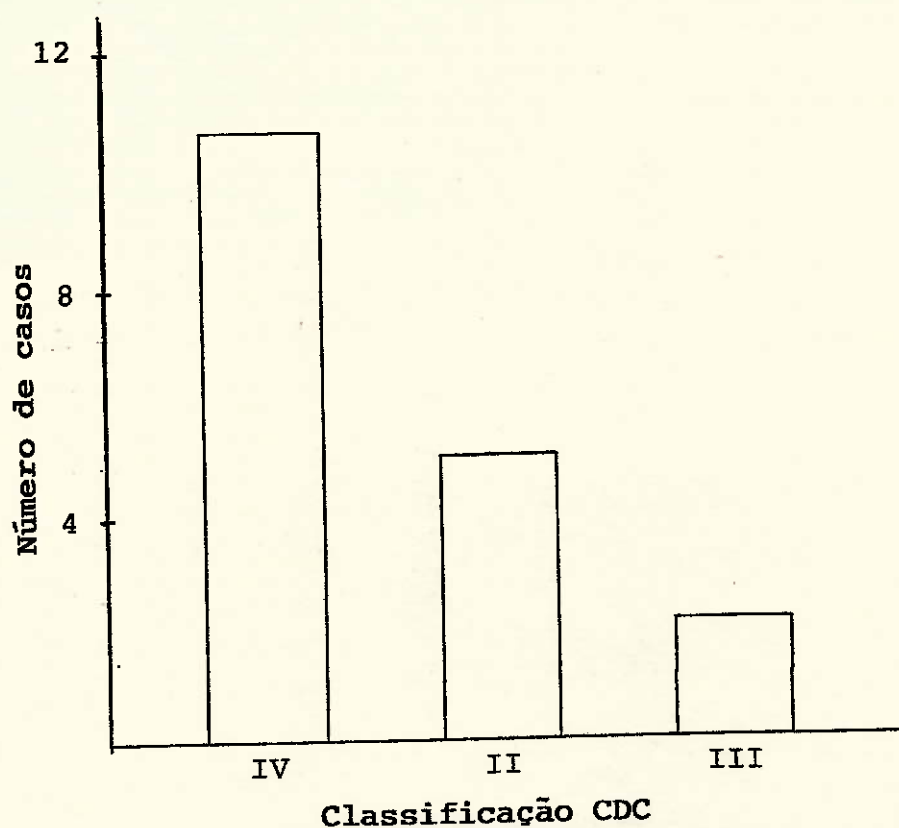


Gráfico I - Distribuição da frequência de indivíduos portadores do HIV, sexo masculino, do Hospital São José, segundo a classificação CDC de junho/90 a fevereiro/91.

Tabela II - Distribuição dos indivíduos com HIV, grupo IV, segundo a idade e as infecções oportunistas - 11 casos.

Nº de casos	Infecções Oportunistas	Idade (anos)
1	Tuberculose disseminada	67
1	Histoplasmose disseminada/pneumonia	32
1	Leishmaniose tegumentar	26
1	Meningite por criptococos/Candidiase oral	39
1	Tuberculose ganglionar/Herpes simples	31
1	Tuberculose ganglionar/Candidiase oral	39
1	Pneumonia/Tuberculose ganglionar	30
1	Infecção pulmonar a esclarecer/Candidiase oral	38
1	Infecção pulmonar a esclarecer/Candidiase oral	41
1	Toxoplasmose/Carioretinite/Tuberculose	46
1	Tuberculose	18

. $\bar{X}$ = 37 anos.

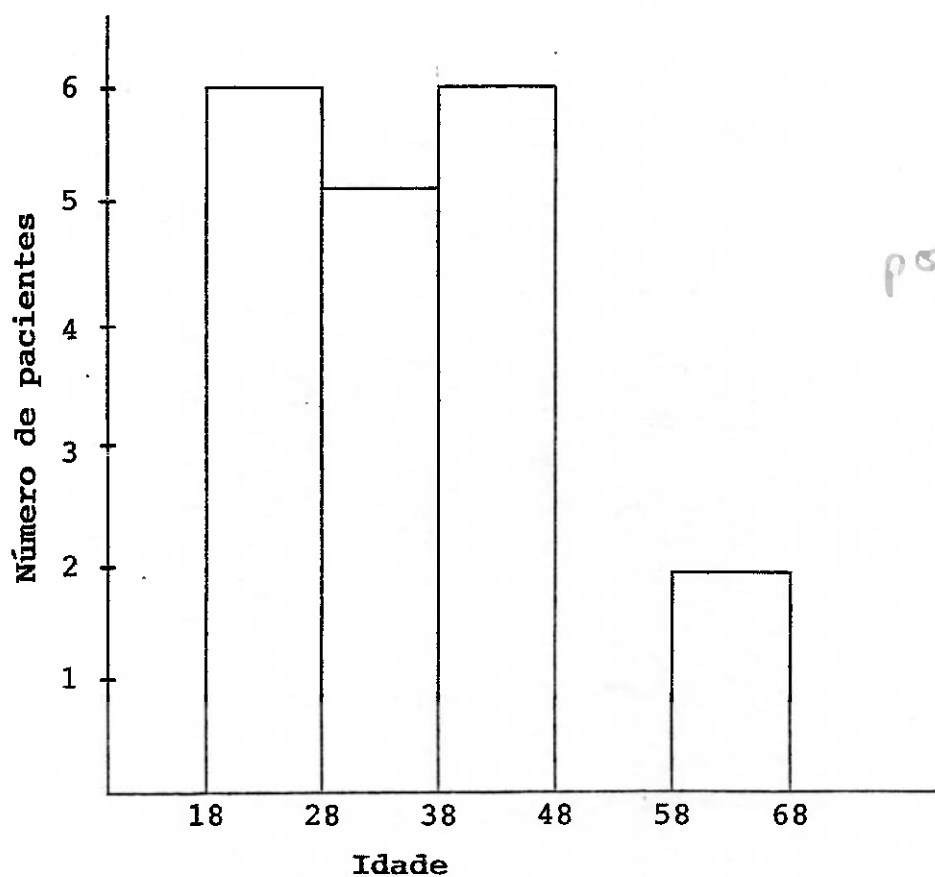
Tabela III - Distribuição dos indivíduos com HIV, grupo II e ^IXII ⁷segundo a idade - 7 casos.

Nº de casos	Grupos	Idade (anos)
1	II	22
2	II	28
1	II	20
1	III	43
1	III	27
1	III	18

. $\bar{X}$ - Grupo II = 28,2 anos.

Tabela IV - Distribuição da idade, segundo o número de indivíduos portadores do HIV.

Idade (anos)	Número de pacientes
18 —— 28	6
28 —— 38	5
38 —— 48	6
48 —— 58	-
58 —— 68	1
Total	18



*porque usar
8. 0
usando de
10 em 10*

Gráfico II - Distribuição da idade, segundo o número de indivíduos portadores de HIV.

Tabela V - Valores hematológicos da série vermelha em 3 indivíduos portadores do HIV, grupo II, sexo masculino, do Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Hemáceas ($10^9/\text{mm}^3$)	4,0 — 5,1	4,6	0,55
Hemoglobina (g %)	13,3 — 14,5	13,7	0,66
Hematócrito (%)	42,0 — 43,0	44,0	2,64
VCM (U^3)	91,4 — 105,0	96,1	7,65
HbCM (yy)	28,4 — 33,2	30,0	2,74
CHbCM (%)	30,8 — 31,6	31,1	0,40

Tabela VI - Valores hematológicos da série vermelha em 2 indivíduos portadores do HIV, grupo III, sexo masculino, do Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Hemáceas ($10^9/\text{mm}^3$)	4,3 — 5,0	4,6	0,49
Hemoglobina (g %)	11,8 — 14,7	13,2	2,05
Hematócrito (%)	38,0 — 46,0	42,0	5,65
VCM (U^3)	88,3 — 92,0	90,1	2,61
HbCM (yy)	27,4 — 29,4	28,4	1,41
CHbCM (%)	31,0 — 31,9	31,4	0,63

Tabela VII - Valores hematológicos da série vermelha em 11 pacientes com SIDA, grupo IV, sexo masculino, no Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Hemáceas ($10^9/\text{mm}^3$)	2,7 — 4,3	3,5	0,51
Hemoglobina (g %)	7,5 — 11,8	9,7	1,49
Hematócrito (%)	23,0 — 37,0	30,7	4,69
VCM (μ)	85,1 — 90,2	88,2	1,75
HbCM (pg)	26,1 — 28,7	27,8	0,86
CHbCM (%)	29,6 — 32,7	31,6	0,88

Tabela VIII - Valores hematológicos da série branca em 3 indivíduos portadores do HIV, grupo II, sexo masculino, do Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Leucócitos totais/ mm^3	4200 — 8600	5933,3	2343,78
Bastões/ mm^3	0 — 126	128,0	129,01
Segmentados/ mm^3	2100 — 4558	3102,6	1290,00
Eosinófilos/ mm^3	210 — 300	227,3	65,73
Basófilos/ mm^3	0 — 0	0,0	0,00
Linfócitos/ mm^3	1722 — 3526	2399,3	982,35
Monócitos/ mm^3	42 — 100	76,0	30,26

Tabela IX - Valores hematológicos da série branca em 2 indivíduos portadores do HIV, grupo III, sexo masculino, do Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Leucócitos totais/mm ³	2100 — 5900	4080,0	1786,86
Bastões/mm ³	0 — 328	107,6	117,15
Segmentados/mm ³	756 — 3658	2310,9	1132,02
Eosinófilos/mm ³	0 — 1040	169,1	316,58
Basófilos/mm ³	0 — 45	4,5	14,23
Linfócitos/mm ³	420 — 2790	1448,5	902,22
Monócitos/mm ³	0 — 123	39,4	53,69

Tabela X - Valores hematológicos da série branca em 10 indivíduos portadores do HIV, grupo IV, sexo masculino, no Hospital São José.

Parâmetros hematológicos	Amplitude	Média	Desvio padrão
Leucócitos totais/mm ³	2300 — 5200	3750,0	2050,60
Bastões/mm ³	104 — 253	178,5	105,35
Segmentados/mm ³	1311 — 3484	2397,5	1536,54
Eosinófilos/mm ³	52 — 253	152,5	142,12
Basófilos/mm ³	0 — 0	0,0	0,00
Linfócitos/mm ³	483 — 1456	969,5	688,01
Monócitos/mm ³	0 — 104	52,0	73,53

Tabela XI - Distribuição da frequência da celularidade medular, dos indivíduos com vírus HIV, segundo o número de casos estudados.

Celularidade medular	n	%
Hipocelular	15	83,3
Normocelular	3	16,7
Total	18	100,0

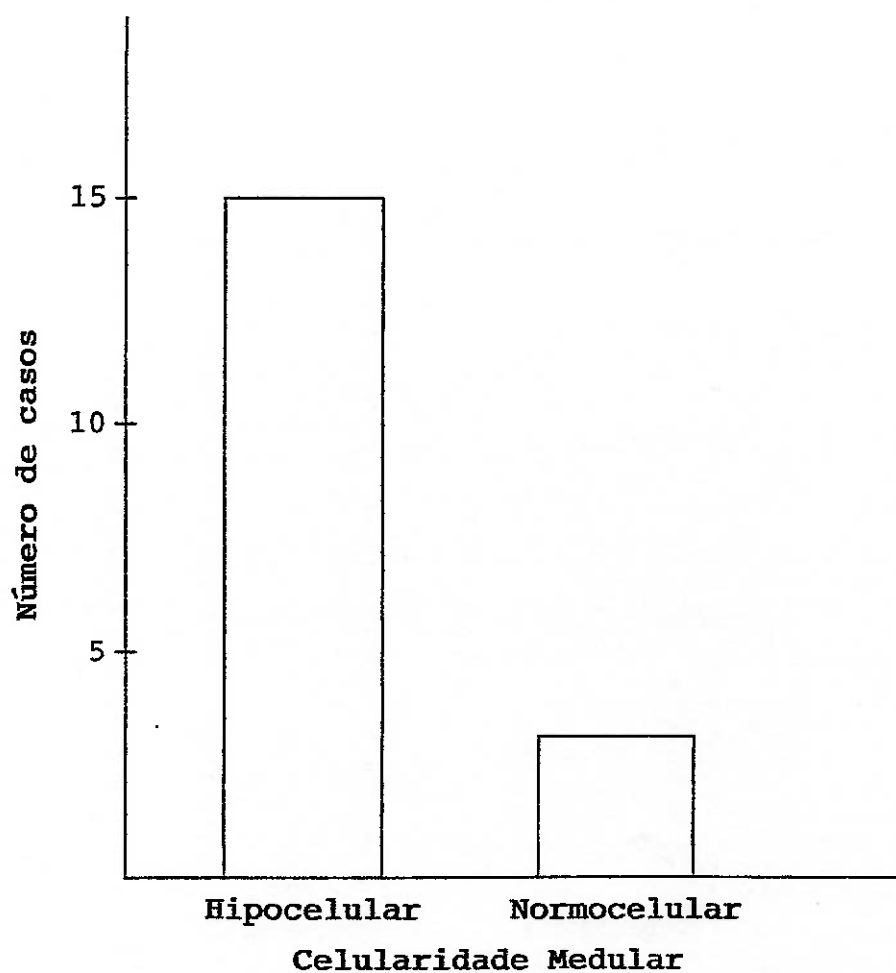


Gráfico III - Distribuição da frequência da celularidade medular, dos indivíduos com HIV, segundo o número de casos estudados.

Tabela XII - Distribuição da celularidade medular, segundo o grupo II.

Série	Hipocelular	Normocelular	Hiper celular
Eritróide	4	1	0
Mielóide	1	1	3
Linfóide	1	4	0
Plasmocitóide	1	3	1

Tabela XIII - Distribuição da celularidade medular segundo o grupo III.

Série	Hipocelular	Normocelular	Hiper celular
Eritróide	1	0	1
Mielóide	1	0	1
Linfóide	0	2	0
Plasmocitóide	1	1	0

Tabela XIV - Distribuição da celularidade medular, segundo o grupo IV.

Série	Hipocelular	Normocelular	Hiper celular
Eritróide	10	0	1
Mielóide	1	0	7
Linfóide	3	8	0
Plasmocitóide	3	6	2

Tabela XV - Distribuição dos achados de medula óssea em indivíduos do grupo.

Achados de medula óssea	Número de pacientes		
	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Normocelular	1	1	1
Hipocelular	4	1	11
Displasia eritróide			
Microeritroblastos	1	2	8
Eritroblastos trifólios	-	1	1
Hemoglobinizacão deficiente	1	1	2
Contorno nuclear irregular	-	-	3
Displasia mielóide			
Assincronismo de maturação Nuc./Cit.	-	-	1
Hipossegmentação	-	-	2
Mielócitos de grande porte	-	1	1
Vacúolos	1	1	1
Granulações grosseiras	3	1	5
Eosinofilia	-	1	0
Plasmocitose	1	-	1
Micromegacariócitos	-	-	2

Tabela XVI - Distribuição do número de megacariócitos em indivíduos portadores do HIV, segundo a classificação CDC e o número de casos.

CDC	Megacariócitos				
	n	Ausente	Diminuído	Normal	Aumentado
II	5	0	2	2	1
III	2	1	0	1	0
IV	11	9	0	2	0
Total	18	10	2	5	1

Tabela XVII - Distribuição do "score" de ferro na medula óssea de indivíduos com HIV, segundo a classificação CDC.

Classificação CDC	"Score" de ferro		
	Amplitude	Média	Desvio Padrão
Grupo II	2 — 50	14,0	20,7
Grupo III	8 — 20	14,0	8,5
Grupo IV	2 — 84	16,1	24,5

* 2-84

Tabela XVIII - Distribuição da hemosiderina na medula óssea de indivíduos com HIV, segundo a classificação CDC e o número de casos.

Classificação CDC	n	0	+	++	+++	++++
Grupo II	5	0	5	0	0	0
Grupo III	2	0	0	2	0	0
Grupo IV	11	1	5	4	1	0
Total	18	1	10	6	1	0

Tabela XIX - Distribuição do PAS em linfócitos, na medula óssea de indivíduos com o HIV, segundo a classificação CDC

Classificação CDC	"Score" do PAS		
	Variação	Média	Desvio padrão
Grupo II	29 — 34	30,0	2,23
Grupo III	29 — 46	37,5	12,02
Grupo IV	29 — 46	39,1	12,02

Tabela XX - Valores normais da contagem diferencial da série branca de aspirado medular, segundo o grupo II e grupo IV.

Tipo celular	$\bar{x}$ (%)	Amplitude (%)
Série neutrofílica	a) 56,0	45,1 — 66,5
	b) 68,8	47,0 — 86,3
	c) 36,7	17,0 — 112,8
-----	-----	-----
Blasto	a) 1,0	0,5 — 1,8
	* b) 3,0	0,0 — 0,3
	c) 1,0	0,5 — 1,8
-----	-----	-----
Promiêlôcito	a) 3,4	2,6 — 4,6
	b) 4,0	2,0 — 6,0
	c) 2,9	0,0 — 9,0
-----	-----	-----
Mielôcito	a) 11,9	8,1 — 16,9
	b) 6,0	3,0 — 9,0
	c) 4,3	0,0 — 8,0
-----	-----	-----
Metamielôcito	a) 18,0	9,8 — 25,3
	b) 7,6	4,0 — 10,0
	c) 7,1	1,0 — 16,0
-----	-----	-----
Bastão	a) 11,0	8,5 — 20,8
	b) 16,8	14,0 — 19,0
	c) 17,5	10,0 — 26,0
-----	-----	-----
Segmentado	a) 10,7	8,0 — 16,0
	* b) 31,4	24,0 — 42,0
	c) 3,4	6,0 — 52,0
-----	-----	-----
Série Eosinofílica	a) 3,2	1,2 — 6,2
	b) 3,2	2,0 — 5,0
	c) 3,7	1,0 — 10,0
-----	-----	-----
Série basofílica	a) <0,1	0,0 — 0,2
	b) 0,2	0,0 — 1,0
	c) 0,5	0,0 — 2,0
-----	-----	-----
Série Monocítica	a) 1,8	0,2 — 2,2
	b) 0,8	0,0 — 2,0
	c) 0,6	0,0 — 3,0

a) Controle (25)

b) Grupo II

c) Grupo IV

* aumento das médias em comparação com o controle.

eritróide

Tabela XXI - Valores normais da contagem diferencial da série branca de aspirado medular, segundo o grupo II e o grupo IV.

Tipo celular	$\bar{x}$ (%)	Amplitude (%)	
Série eritróide	a) 21,5	14,2	30,4
	b) 14,4	7,0	22,0
	c) 13,5	4,0	27,0
Proeritroblasto	a) 0,6	0,2	1,4
	b) 0,6	0,0	1,0
	c) 0,1	0,0	1,0
Eritroblasto basófilo	a) 2,0	0,7	3,7
	b) 2,0	1,0	3,0
	c) 1,2	0,0	3,0
Eritroblasto policromático	a) 12,4	12,2	24,2
	* b) 5,4	2,0	9,0
	* c) 4,5	2,0	10,0
Eritroblasto ortocromático	a) 6,5	2,0	22,7
	b) 6,4	4,0	9,0
	c) 7,8	2,0	13,0
a) Controle (25)	* diminuição das médias em comparação com o controle.		
b) Grupo II			
c) Grupo IV			

5 - DISCUSSÃO

Alterações sanguíneas e anormalidades medulares são frequentes em distúrbios relacionados ao HIV, envolvendo mecanismos imunológicos, infecção oportunística, lesão direta pelo vírus sobre as células progenitoras da hematopoese, além da terapêutica à base de drogas (20, 21, 31, 42).

No estudo da celularidade encontramos uma medula óssea hipocelular em 83,3 % dos casos. Esses achados são muito frequentes nos trabalhos realizados sobre o assunto como: Frontierra e col., com uma frequência de 5 %, Zon e col., com 6 %, Shenoy, e col., com 14 %, Castella e col., com 18 % e Osborne e col. com 40 % (11, 32, 33, 36, 38, 42, 43).

Acreditamos que no nosso caso a hipoplasia medular, tenha sido mais intensa em decorrência da aplasia medular. Outro fator importante a ser mencionado é a frequência da condensação da rede de reticulina, podendo levar a mielofibrose focal ou difusa que dificultaria a aspiração (30, 40).

Observamos hipoplasia eritróide em quatro indivíduos do grupo II, um do grupo III e dez do grupo IV. (tabelas XII, XIII e XIV). Essa alteração é comparável a de outros trabalhos e segundo os autores isso se explica pela influência das células T supressoras sobre a eritropoese, a exemplo do que ocorre na anemia aplástica pura, leucemia linfóide crônica e aplasia pura da série vermelha. O aumento das células T supressoras em detrimento das T "helper" exerceria efeito negativo na interação celular, inibindo a eritropoese (30). É relatado, também, hipoplasia eritróide associada a terapêutica com drogas tais como co-trimexazol em que o paciente poderia vir a desenvolver alterações megaloblásticas. Esse achado é referido em doentes com infecção com *Mycobacterium-avium-intracellulares* (MAI) (15, 28).

Encontramos hiperplasia relativa da série mielóide em um indivíduo do grupo III, três do grupo II e sete do grupo IV, esse aumento da série branca se deveu quase que exclusivamente a formas maduras, ao contrário do que é referido por vários autores que relatam um aumento difuso do número de células granulocíticas imaturas (29).

Linfocitose medular é referido em vários trabalhos (16,

em nove pacientes do grupo IV, dois do grupo II e um do grupo III, sendo esse achado um próprio reflexo da hipoplasia já mencionada. Hiperplasia megacariocítica ocorreu em apenas um caso do grupo II, e acreditamos que se deva a uma resposta à destruição periférica de plaquetas, provavelmente, em decorrência de uma regulação imune anormal (36).

Observamos eosinofília medular em um indivíduo do grupo IV e outro do grupo III, possivelmente decorrente de alterações imunológicas e múltiplas agressões a medula (30).

O aumento de células plasmáticas foi observado em dois indivíduos do grupo IV e um do grupo II e para alguns autores essa plasmocitose reflete exacerbação da atividade das células B, uma vez que encontraram aumento ou IgG, IgA e IgM séricas na maioria dos casos (30).

Na análise qualitativa da medula óssea observamos com frequência em todos os grupos estudados alterações diseritropoiéticas, dismielopoiéticas, além da presença de micromegacariócitos. Para a grande maioria dos autores esse quadro é compatível com mielodisplasia e se desenvolveria como consequência da ação de drogas ou ação viral. Entretanto alguns autores acreditam que a etiologia da mielodisplasia em SIDA, ainda não esteja bem explicada (6, 15, 16, 20, 22, 28, 29, 30, 31).

No estudo do ferro medular observamos aumento da hemossiderina em apenas um caso do grupo IV e essa anormalidade é decorrente do próprio quadro crônico que a doença apresenta (28, 33, 38). Todos os indivíduos do grupo II e cinco do grupo IV apresentaram diminuição da hemossiderina. No entanto, a análise do sangue periférico não mostrou qualquer alteração, em pacientes do grupo II. Esse dado é sugestivo de uma alteração no metabolismo do ferro.

A ocorrência de sideroblastos em indivíduos sadios indica que a presença de ferro não hemoglobinizado corável nos normoblastos é um fenômeno normal. Enquanto que o achado de sideroblastos em anel é somente observada em condições patológicas (34). Em nossos pacientes não encontramos sideroblastos em anel e o "score" para ferro foi considerado normal (8).

Na avaliação do PAS em linfócitos não encontramos nenhuma alteração com relação ao "score". Essa reação para a série linfocítica em indivíduos normais, é praticamente, negativa em 100 % das células maduras circulantes. Todavia, no aspirado de medula óssea a positividade aumenta bastante em linfoblastos, pro-

Associado ao estudo de medula óssea analisamos alguns dados do hemograma a fim de melhor compreender as anormalidades até aqui apresentadas.

A incidência de anemia é alta em pacientes com SIDA (1, 11, 38, 43). A patogênese da anemia é variada (33). O estudo realizado em pacientes portadores do HIV, tendo como controle os parâmetros hematológicos normais realizados em Fortaleza-Ceará (3, 4) mostrou anemia em 90 % dos pacientes do grupo IV, enquanto que indivíduos do grupo II e III não apresentaram qualquer anormalidade.

Esse achado de anemia é compatível com o de outros autores como: Spivak e col. com uma frequência de 78 %, Castella e col. com 85 %, Zon e col. com 88 % e Naheed Mir e col. com 92 %. Atribuímos o fenômeno da anemia a hipoplasia da série vermelha. Entretanto há fatores que contribuem para o desencadeamento do quadro anêmico como a anorexia, perda acentuada de peso, infecções oportunistas de natureza variada e repêtida, flebotomias constantes e administração de drogas potencialmente mielossupressoras (30). As mais frequentes são o co-trimexazol, pentamidina e mais recentemente azidotimidina (AZT) (23, 40), havendo inclusive, trabalhos comprovando que 70 % dos pacientes que receberam essa droga por mais de duas semanas, desenvolveram macrocitose e diminuição dos precursores eritróides (33). A deficiência de vitamina B₁₂, folato e diminuição de eritropoetina também são fatores importantes que podem levar anemia (20). Para alguns autores o déficit de vitamina B₁₂ e de folato não é verdadeiro e essa desordem poderia ser encontrada em outra patologia (33).

Leucopenia e neutropenia são achados comuns, particularmente em pacientes com pódromo febril ou com infecção oportunística (20), e foi relatado por vários autores (1, 20, 27, 39). Leucopenia ocorreu em quatro indivíduos do grupo IV e um do grupo II.

Linfopenia é um achado freqüente em pacientes com HIV, ocasionado pelo tropismo do HIV por linfócitos T tipos "helper ou indutor", havendo uma redução dos índices absolutos e relativos de células T circulantes com fenótipo CD-4 (T-helper/indutor) e com índices normais ou elevados de CD-8 (T-Supressor-Citotóxico) (20).

Pancitopenia periférica foi inicialmente relatada por Spivak e col., em 1983 (44) e foi encontrada em apenas um caso do grupo IV.

6 - CONCLUSÃO

- As alterações citológicas vistas na medula óssea em pacientes HIV positivos não são específicas, já que também, são observadas em outras infecções viróticas ou bacterianas. Nos casos de SIDA a medula é alvo de efeitos combinados causados pela própria doença crônica, por infecções ou drogas.
- Apesar do nosso pouco número de casos, as alterações observadas estão de acordo com as descritas na literatura. O encontro de hipocelularidade no aspirado medular, provavelmente, se deve a uma hipoplasia medular, bem como a mielofibrose descrita por vários autores.
- Seria interessante realizarmos estudos futuros, tentando correlacionar, detalhadamente, os achados citológicos com a biópsia medular, desta maneira poderíamos esclarecer a dúvida quanto a hipocelularidade aqui descrita.
- Este estudo citológico de aspiração medular abriu um caminho para se estudar a associação da SIDA com outras infecções frequentes no nosso meio, tais como Calazar, Tuberculose, etc.

7 - SUMMARY

Bone marrow from 18 patients hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Ce. was checked for presence of the **human immunodeficiency virus** (HIV). The collection of material was carried out in the period from June, 1990 to February, 1991. The study was based on myelogram and cito-chemical tests (PERLS and PAS).

Results indicated incidence of erythroid hypoplasia (80 %), lowered iron reverse (55,5 %) and myelodysplasia.

The origin of these abnormalities are thought to be due to universal factors as opportunistic infections, direct action of the virus and therapy based on drugs.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABRAMS, D.I.; CHINN, E.K.; LEWIS, B.J.; VOLBERDING, P.A.; CONANT, M.A.; TOWNSEND, R.M. Hematologic manifestations in homosexual men with Kaposi's sarcoma. Am. J. Clin. Pathol, 81(1):13-8, 1984.
- 2 - BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) Science, 220 (4599): 868-70, may, 1983.
- 3 - BASTOS, C.M.A.; CUNHA, M.N.M.A.; GOMES, F.V.B.; BEZERRA, R. C.F. Parâmetros hematológicos normais em Fortaleza. 1. Série vermelha. Rev. Med. Univ. Fed. Ceará, 23(1/2):3-9, 1983
- 4 - _____. Parâmetros hematológicos normais em Fortaleza, 2. Série branca e plaquetas. In press.
- 5 - BAUNGARTNER-STAUHLI, R. & BECKE, E.A. Sideroblast score: a sensitive indicator of iron deficiency and hypoproliferative anemia. Acta haematol, 57: 24-31, 1977.
- 6 - BERNSTEIN, Z.P.; GWOREK, M.A.; SMALL, B.M. Hematologic abnormalities in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. J. Med., 20 (384): 177-92, 1989.
- 7 - BEUTLER, R.; ROBSON, M.J.; BUTTENWEISER, E.A. A comparison of the plasma iron, iron binding capacity, sternal marrow iron, and other methods in the clinical evaluation of iron stores. Ann. Intern. Med., 48: 60, 1958.
- 8 - BOWMAN, W.D. Jr. Abnormal ("Ringed") sideroblast in various hematologic and non-hematologic disorders. Blood, 18: 662-71, 1961.

São Paulo. Inst. de Med. Trop. de São Paulo, 1973, 112p.

- 10 - CARVALHO, W.F. Confecção e coloração de esfregaço sanguíneo. In: _____. Técnicas medidas de hematologia e imunohematologia. 4ª edição, Belo Horizonte, Cultura Médica. 1986, 270p. Cap. 20, p.111-16.
- 11 - CASTELLA, A.; CROXSON, T.S.; MILDVAN, D.; WITT, D.H.; ZALUSKY, R. The marrow in AIDS. Am. J. Clin. Pathol. 84 (4): 425-31, Oct., 1983.
- 12 - CENTERS FOR DISEASE CONTROL. A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and orange counties, California. MMWR, 31(23): 305-7, jun., 1982.
- 13 - _____. Classification system for human T-lymprotropic virus type III/lymfadenopathy - associated virus infections. MMWR, 35 (20): 334-9, may, 1986.
- 14 - _____. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among haitians in the United States. MMWR, 31(26):353-61, jul., 1982.
- 15 - COSTELLO, C. Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. J. Clin. Pathol. 41 (7): 711-15, jul., 1988.
- 16 - DANOVA, M.; RICCARDI, A.; BRUGNATELLI, S.; MASERATI, R.; COMOLLI, G.; MAZZINI, G.; CASTELO, A.; ASCARI, E.; RONDANELLI, E.G. Bone marrow morfology and proliferative activity in acquired immunodeficiency syndrome. Haematolog., 74(4):365-9, jul-aug., 1989.
- 17 - ENGWALL, E.; PERIMANN, P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitativa assay of immunoglobulin G. Immunochem. 1971. 98p.
- 18 - FRANCO, C.M.; HENDRIX, L.E.; LOKEY, J.L. Bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med. 101(2): 275-6, aug., 1984.
- 19 - GALLO, R.C.; SALAHUDDIN, S.Z.; POPOVIC, M. Frequent detection

ref. arquivado
Nasir
12/10

- and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science, 224 (4048): 500-2, May, 1984.
- 20 - GANSER, A. Abnormalities of hematopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. Blut, 56(2): 49-53, feb., 1988.
- 21 - HROMAS, R.A. & MURRAY, J.L. Bone marrow in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med, 101(6): 877, dec, 1984.
- 22 - IOACHIM, H.L. Biopsy diagnosis in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. Arch. Pathol. Lab. med, 114(3): 284-94, marc, 1990.
- 23 - JACOBSON, M.A.; PEIPERL, L.; VOLBERDING, P.A.; PORTEOUS, D.; TOY, P.T.C.Y.; FEIGAL, D. Red cell transfusion therapy for anemia in patients with AIDS and Arc: incidence, associated factors, and outcome. Transfusion, 30(2):133-7, 1990.
- 24 - KAPLAN, E. Sideroblasts. a study of stainable non hemoglobin iron in marrow normoblasts. Blood, 9:203-13, 1964.
- 25 - JANDL, J.H. Blood and bloodforming tissues. In: _____. Blood text book of hematology. Boston. Little, Brown. 1987. 1214p. Cap. 1, p.1-48.
- 26 - LEVI, G.S. & BALDI, J.L.S. Síndrome da imunodeficiência adquirida. In: NETO, V.A. & BALDI, J.L.S. Doenças Transmissíveis. 3ª ed., São Paulo. Sarvier. 1989. 929p., Cap. 13, p. 143-68.
- 27 - LORENZI, T.F. Citoquímica das células do sangue como meio de avaliação e seguimento dos estados leucêmicos. JBM, 9 (11): 1127-63, nov., 1965.
- 28 - MIR, N.; COSTELLO, C.; LUCKIT, J.; LINDLEY, R. HIV - disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. Eur. J. Haematol, 42(4): 339-43, apr., 1989.
- 29 - NETTO, M.B.; VILAR, E.A.G.; ANDRADE, L.M.B.; SILVA, R. C.L.G.;

- deficiência adquirida (AIDS). Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 30(4): 253-8, jul-ag., 1988.
- 30 - OLIVEIRA, J.S.R.; PASTERNAK, J.; FRANCO, M.T.F.; YAMAMOTO, M. Histopatologia da medula óssea na síncrome de imunodeficiência adquirida. Rev. Paul. Med, 105(1): 4-11, jan - fev., 1987.
- 31 - ONSTEN, T.G.H.; MELO, L.C.O.; PHILIPPSSEN, D.J.; BITTENCOURT, R.; SILVEIRA, M.T.; COSTA, C.R.; PITOMBEIRA, M.S.; JOB, F. M. Alterações hematológicas em medula óssea e sangue periférico de 18 pacientes com "SIDA". In: Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. 12ª, Fortaleza, 1989. Anais.
- 32 - OSBORNE, B.M.; GUARDA, L.A.; BUTLER, J.J. Bone marrow biopsies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Hum. Pathol. 15(11): 1048-53, nov., 1984.
- 33 - PERKOCHA, L.A. & RODGERS, G.M. Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. Am. J. Hemol, 29(2): 94-105, oct., 1988.
- 34 - PETROLA; M.J.S. Estudo do ferro leve nos eritroblastos de pacientes com leucemia mielóide aguda. Fortaleza, 1990, 31p. Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
- 35 - SANTANA, L.R. Sudam black é ácido periódico de Schiff (PAS) no diagnóstico diferencial e prognóstico das leucemias agudas, Fortaleza, 1986. 18p. Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
- 36 - SHENOY, C.M. & LIN, J.H. Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Am. J. Med. Sci., 292 (6): 372-5, dec., 1986.
- 37 - SCHNEIDER, D.R. & PICKER, L.J. Mielodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 84(2): 144-52, aug., 1985.

lities in the acquired immune deficiency syndrome. Am. J. Med., 77: 224-8, aug., 1984.

- 39 - SPIVAK, J.L.; SELONICK, S.E.; QUINN, T.C. Acquired immune deficiency syndrome and pancitopenia. JAMA, 250 (22): 3084-7. dec., 1983.
- 40 - SULTAN, C.L.; SCOAZEC, J.Y.; IMBERT, M. Syndrome d'immunodeficiency acquise (SIDA). In: _____. Histopathologia dela moelle osseuse. Paris. Masson. 1991. 194'. Cap. 19, p.166-70.
- 41 - SUN, N.C.J.; SHAPSHAK, P.; LACHANT, N.A.; HSU, M.Y.; SIEGER, L.; SCHMID, P.; BEALL, G.; IMAGAWA, D.T. Bone marrow examination in patients with AIDS and AIDS-related complex (ARC). A. J. C. P., 92(5): 589-94, nov. 1989.
- 42 - TREACY, M.; LAI, L.; COSTELLO, C.; CLARK, A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. Br. J. Haematol., 65 289-94, 1987.
- 43 - ZON, L.I.; ARKIN, C.; GROOPMAN, J.E. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). Br. J. Haematol, 66: 251-56, 1987.
- 44 - ZON, L.I. & GROOPMAN, J.E. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). Semin. hematol., 25 (2): 208-18, jul., 1988.

10 (dez)
J. J. J. J.

Alguns erros de datilografia

Escreva sem -

ESTUDO DA MEMÓRIA ÓRSEA
EM PACIENTES COM
O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANAS

Trabalho apresentado como re-
quisito final ao V Curso de Es-
pecialização em Hematologia e
Imunologia.