

ESTUDO MORFOLÓGICO DE ASPIRADOS DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA*

José Augusto BARRETO **
Marcos Antonio Gonçalves MUNHOZ ***

RIALA6/762

BARRETO, J.A. & MUNHOZ, M.A.G. - Estudo morfológico de aspirados de medula óssea em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54 (1): 55-63, 1994.

RESUMO: Entre junho e novembro de 1992, estudamos 42 aspirados de medula óssea de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), grupo IV-C (classificação CDC, 1986), para avaliarmos as alterações morfológicas, qualitativas e quantitativas, decorrentes desta síndrome. Os critérios clínicos para a realização dessas punções foram: febre persistente, anemia, leucopenia, trombocitopenia ou uma combinação dessas anormalidades. Na medula óssea encontramos predomínio de hipocelularidade (71,4%), alterações mielodisplásicas em todos os casos, eosinofilia (19,0%), plasmocitose (45,2%), linfopenia (21,4%) e macrófagos em número aumentado (16,7%). No sangue periférico observamos anemia (81,0%), leucopenia (59,5%), neutropenia (42,9%), linfopenia (88,0%), plaquetopenia (33,3%) e pancitopenia (38,0%). As causas dessas anormalidades são múltiplas: infecções oportunistas, medicamentos mielossupressores, mecanismos imunológicos e ação direta do HIV sobre células progenitoras da medula óssea e células maduras do sangue periférico.

DESCRITORES: Medula óssea, Mielo-supressores, SIDA.

INTRODUÇÃO

Em 1978, SEAMAN et al⁵⁶, descreveram uma transformação gelatinosa na medula óssea de pacientes portadores de desnutrição severa, perda excessiva de peso e anemia.

RISDALL et al⁵², em 1979, observaram na medula óssea de pacientes imunodeprimidos, uma hiperplasia histiocítica com uma "síndrome hemofagocítica" associada à infecção viral ativa.

Em 1981, o Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta (EUA), divulgou os 5 primeiros casos de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), em homossexuais que apresentavam pneumonia por *Pneumocystis carinii* e/ou sarcoma de Kaposi^{6,7}.

Em maio de 1983, BARRÉ-SINOUSSE et al¹, do Instituto Pasteur de Paris, isolaram de um paciente

com SIDA um novo retrovírus (o atual HIV-1), e consideraram esse microorganismo, como agente causador daquela síndrome.

SPIVAK et al⁶⁰, em dezembro de 1983, foram os primeiros a descreverem um caso de SIDA com pancitopenia periférica e medula óssea hipocelular, com linfócitos atípicos. SPIVAK et al⁶¹, em 1984, descreveram em medula óssea de pacientes com SIDA, uma infiltração por plasmócitos, linfócitos e macrófagos; estes últimos com fagocitose de eritrócitos, leucócitos e plaquetas.

A partir desta data, outros trabalhos foram publicados, demonstrando cada vez mais que, as alterações hematológicas no sangue periférico e na medula óssea, são frequentes em pacientes com SIDA^{3,5,10,20,21,22,30,34,40,46,54,55,56,58,66,73,74}.

O presente trabalho tem como objetivo analisar

* Realizado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e no Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Central.

** Do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

*** Do Instituto Adolfo Lutz.

as principais características morfológicas, qualitativas e quantitativas, encontradas em aspirados de medula óssea (mielogramas) de pacientes com SIDA, internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de junho a novembro de 1992, estudamos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e Instituto Adolfo Lutz 42 aspirados de medula óssea de pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

Esses pacientes estavam internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, eram adultos e pertenciam ao Grupo IV C, da classificação CDC (Centers for Disease Control) de 1986, para a infecção pelo HIV⁵. Esses pacientes apresentavam infecções secundárias oportunistas e/ou pelo menos uma indicação da existência de um transtorno da imunidade celular.

Os critérios clínicos para a realização dessas punções foram: febre persistente (temperatura > 37,8°C) sem foco infeccioso aparente, sangue periférico com hemoglobina < 10 g/dL, leucócitos < 4.000/mm³, plaquetas < 100.000/mm³ ou a combinação dessas anormalidades.

Esses pacientes, em sua maioria, no momento da punção, faziam uso de algum tipo de medicamento.

As punções aspirativas de medula óssea foram colhidas de manúbrio, com agulhas 30 x 10 com mandril e seringas descartáveis de 20ml, no mesmo dia que os hemogramas foram realizados.

Os esfregaços de medula óssea foram corados com corante panóptico de Leishman e examinados em microscópio óptico comum, com contagem e análise morfológica de 500 células, para a obtenção do mielograma.

RESULTADOS

Na ocasião da coleta da medula óssea observamos pacientes com temperatura acima de 37,8°C, com hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, fazendo uso de um ou mais tipos de medicamentos (antibacterianos, antifúngicos, antiviróticos etc) anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia e pancitopenia. Em todos os pacientes encontramos presentes pelo menos duas anormalidades acima citadas. Na tabela 1, apresentamos essas anormalidades em relação ao número de pacientes estudados.

Os achados morfológicos, qualitativos e quantita-

TABELA 1

Anormalidades observadas antes da coleta da medula óssea (n = 42 pacientes)

Anormalidades	Número de pacientes	%
Temperatura > 37,8°C	32	76,2
Hepatomegalia	12	28,6
Esplenomegalia	04	9,5
Hepatoesplenomegalia	03	7,1
Fazendo uso de medicamentos	35	83,3
Sangue periférico:		
Pancitopenia	16	38,0
Anemia (Hb < 10,0 g/dL)	34	81,0
Leucopenia (< 4.000/mm ³)	25	59,5
Neutropenia (< 2.000/mm ³)	18	42,9
Linfopenia (< 1.000/mm ³)	37	88,0
Plaquetopenia (< 100.000/mm ³)	14	33,3
Duas ou mais anormalidades presentes	42	100,0

Hb = hemoglobina

tivos, dos aspirados de medula óssea encontram-se na tabela 2.

A relação G/E (Granulócitos/Eritoblastos) média foi de 4,2/1,0, e as variações mínima e máxima desta relação foram 0,9/1,0 e 19,0/1,0, respectivamente.

A eritropoese frequentemente foi mista, composta por elementos normoeritoblásticos, macroeritoblásticos e microeritoblásticos.

As alterações mielodisplásicas foram um achado frequente. Todas as amostras apresentaram displasia em mais de uma série. A displasia mais frequentemente observada foi da série granulocítica. A disgranulopose foi caracterizada pela perda do sincronismo de maturação núcleo/citoplasmático, multinucleação, hipogranulação citoplasmática, elementos pelgeróides, megaloblastóides e células monocitóides.

A diseritropoese foi caracterizada pela perda do sincronismo de maturação núcleo/citoplasmático, multinucleação, irregularidades nucleares, formação de pontes cromatínicas internucleares e elementos megaloblastóides. A dismegacariopose foi caracterizada por núcleos picnóticos, hipolobulação ou hiperlobulação nuclear.

Na tabela 3, apresentamos as médias aritméticas e as variações mínimas e máximas dos percentuais das principais células encontradas nas medulas ósseas estudadas.

Na tabela 4, apresentamos as principais séries medulares e suas celularidades, em relação à valores hematológicos do sangue periférico.

TABELA 2

Médula óssea: principais achados morfológicos qualitativos e quantitativos (n = 42 pacientes)

Achados medulares	Número de pacientes	%
Celularidade total:		
- Normocelular	10	23,8
- Hipercelular	2	4,8
- Hipocelular	30	71,4
Série Granulocítica:		
- Normocelular	13	30,9
- Hipercelular	17	40,5
- Hipocelular	12	28,6
- Parada de maturação em promielócitos / mielócitos	10	23,8
- Assincronismo de maturação núcleo / citoplasmático	37	88,0
- Hipersegmentação de neutrófilos	5	11,9
- Microvacuolização citoplasmática	7	16,7
- Hipergranulações citoplasmáticas	8	19,0
Série Vermelha:		
- Normocelular	14	33,3
- Hipercelular	12	28,6
- Hipocelular	16	38,1
- Parada de maturação em eritroblastos basófilos	3	7,1
- Assincronismo de maturação núcleo / citoplasmático	4	9,5
- Eritropoese normoeritroblástica	39	92,8
- Eritropoese microeritroblástica	14	33,3
- Eritropoese macroeritroblástica	40	95,2
- Pontilhado basófilo	10	23,8
- Polinucleação	7	16,7
- Corpúsculo de Howell-Jolly	6	14,3
Série Megacariocítica:		
- Normocelular	8	19,0
- Hipocelular	34	81,0
- Normoplaquetogênica	28	66,7
- Hipoplaquetogênica	14	33,3
- Hiperlobulação nuclear	5	11,9
Alterações Mielodisplásicas:		
- disgranulopose	37	88,0
- diseritropose	8	19,0
- dismegacariopose	6	14,3
- displasia em mais de uma série	42	100,0
Eosinofilia (> 5,5%)	8	19,0
Plasmocitose (> 3,5%)	19	45,2
Linfopenia (< 5,0%)	9	21,4
Linfocitose (> 17,0%)	3	7,1
Macrófagos em número aumentado	7	16,7
Macrófagos com eritrofagocitose	3	7,1
Macrófagos com leucofagocitose	2	4,8

TABELA 3

Médula óssea: médias aritméticas e variações mínimas e máximas dos percentuais das principais células encontradas (n = 42 pacientes)

	Médias aritméticas (%)	Variação (%)
Hemocitoblastos	0,04	0 a 0,4
Mieloblastos	2,6	0,4 a 4,8
Promielócitos	5,9	1,0 a 28,4
Mielócitos	6,3	1,0 a 12,4
Metamielócitos	7,4	2,0 a 19,8
Bastonetes	11,6	1,0 a 24,4
Segmentados	23,3	3,0 a 54,6
Eosinófilos	3,4	0,2 a 8,8
Basófilos	0,4	0,0 a 1,2
Linfócitos	8,2	2,0 a 27,6
Monócitos	1,0	0,2 a 3,2
Plasmócitos	3,5	0,2 a 9,0
Proeritroblastos	1,3	0,0 a 4,6
Eritroblastos basófilos	3,9	0,6 a 11,8
Eritroblastos policromáticos	13,9	2,2 a 51,2
Eritroblastos ortocromáticos	4,7	1,0 a 15,2
Megacariócitos	0,23	0,0 a 0,8
Mitoses na Série Vermelha	0,1	0,0 a 0,6
Mitoses na Série Granulocítica	0,13	0,0 a 0,6
Macrófagos	0,3	0,0 a 1,6

DISCUSSÃO

Na maioria dos pacientes com SIDA ocorrem alterações da hematopoese e citopenias no sangue periférico. Os mecanismos responsáveis por essas alterações não são bem conhecidos e podem atuar tanto nas células precursoras da medula óssea, quanto nas células maduras do sangue periférico.

No sangue periférico é descrito anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia e pancitopenia^{5,10,21,22,39,40,42,46,53,58,61,66,68,73,74}.

Na medula óssea podem ser encontradas alterações em todas as séries, possivelmente secundárias à replicação do HIV neste local^{12,16,18,33,41,63,64}, infecções oportunistas^{2,15,27,28,29,31,32,35,38,45,48,50,59,60,70,72}, mecanismos imunes^{12,62,67} e/ou ao uso de medicamentos potencialmente mielo-supressores^{17,21,22,26,34,46,47,51,76}.

Todos os pacientes estudados apresentaram alterações medulares, qualitativas e quantitativas.

A relação Granulócitos/Eritroblastos (G/E) média foi de 4,2/1,0, ficando próxima aos valores da nor-

TABELA 4

Médula óssea e sangue periférico: correlação entre série e celularidade medular, com valores hematológicos do sangue periférico (n = 42 pacientes)

Médula óssea		Sangue periférico	
Série	Celularidade	Valores hematológicos nº pacientes (%)	
Neutrófilos			
		> 2.000/mm ³	< 2.000/mm ³
Gran	normocelular	6 (14,3%)	3 (7,1%)
	hipocelular	8 (19,0%)	7 (16,7%)
	hipercelular	12 (28,6%)	6 (14,3%)
Hemoglobina			
		> 10,0 g/dL	< 10,0 g/dL
Verm	normocelular	2 (4,8%)	7 (16,7%)
	hipocelular	2 (4,8%)	16 (38,1%)
	hipercelular	3 (7,1%)	12 (28,5%)
Plaquetas			
		> 100.000/mm ³	< 100.000/mm ³
Mega	normocelular	6 (14,3%)	1 (2,4%)
	hipocelular	20 (47,6%)	15 (35,7%)
	hipercelular	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Gran: Granulocítica, Verm: Vermelha, Mega: Megacariocítica.

malidade (2/1 a 4/1), entretanto, a hipercelularidade granulocítica observada em alguns casos elevou esta relação à valores muito altos, como por exemplo 19/1. Uma possível explicação para esta relação G/E exacerbada seria um mecanismo medular compensatório à neutropenia, frequentemente encontrada nesses doentes. Outros autores também encontraram relações G/E aumentadas em pacientes com SIDA^{5,11,21,56}.

Na literatura, a hipocelularidade medular em pacientes com SIDA varia de zero a 40%^{5,21,44,56,58,62,66,73}.

Encontramos 71,4% de aspirados medulares hipocelulares. KARCHER & FROST³⁴, estudando medula óssea de pacientes dos grupos II a IV (SIDA), encontraram 13% de hipocelularidade. Outros estudos também mostraram divergências na celularidade medular^{5,20,25,44,56,58,62,66,73}. Isto decorreu, provavelmente, do fato de que esses trabalhos terem sido realizados com pacientes em diferentes fases da infecção pelo HIV e os materiais de medula óssea obtidos através de diferentes formas de coleta (biópsia, aspirado e "imprint").

As alterações mielodisplásicas são seguramente fatores importantes para o aparecimento das citopenias no sangue periférico. A etiologia dessas alterações em pacientes com SIDA é desconhecida, parecendo ser resultado de uma hematopoese ineficaz. SCHNEIDER & PICKER⁵⁶, foram os primeiros a descreverem alterações displásicas nas células da medula óssea de pacientes com SIDA. Outros autores também descreveram alterações mielodisplásicas em pacientes com SIDA^{5,11,13,25,34,66,73}.

Nossos pacientes apresentavam condições clínicas favoráveis para desenvolverem alterações mielodisplásicas: infecção pelo HIV, infecções oportunistas (tuberculose, micoses profundas, infecções bacterianas e virais) e uso de medicamentos potencialmente mielo-supressores (antibacterianos, antifúngicos e antivirais).

Todas as medulas ósseas estudadas apresentaram algum grau de displasia. Na literatura, a incidência de mielodisplasia em pacientes com SIDA é de 50 a 100%^{11,22,34,56,74}. Esta variação, provavelmente, é decorrente da fase clínica em que a doença é estudada, da terapêutica em uso e dos critérios estabelecidos para se caracterizar mielodisplasia.

Os critérios morfológicos adotados por nós para caracterizarmos alterações mielodisplásicas foram os do Grupo Cooperativo FAB (The French-American-British Co-operative Group)⁴.

O HIV tem a capacidade de infectar vários tipos de células, principalmente linfócitos T e B, promielócitos, eosinófilos, megacariócitos/plaquetas e monócitos/macrófagos^{16,18,24,75}. As células progenitoras da medula óssea de pacientes com SIDA, aparentemente podem ser afetadas pelo HIV^{12,18,25,33,37,41,63,64}. DONAHUE et al¹², acreditam que pelo menos uma pequena população de células progenitoras sejam infectadas pelo HIV, contribuindo para a presença de citopenias.

A incidência de leucopenia em pacientes com SIDA varia de 57 a 76%, e em geral é por granulocitopenia, linfopenia, ou ambas^{5,21}. A neutropenia no sangue periférico pode ser decorrente da ação do HIV^{12,18,25,33,37,41,63,64} ou de medicamentos mielo-supressores^{16,21,22,26,34,46,47,51} sobre células progenitoras, promielócitos (parada de maturação em promielócitos/mielócitos), do assincronismo de maturação núcleo/citoplasmático (bloqueio ou deficiência de folato ou Vitamina B12)^{22,33,73} e por anticorpos antineutrófilos^{42,67} que atuam sobre as células precursoras da medula óssea e células maduras do sangue periférico. Encontramos no sangue periférico, 59,5% de pacientes com leucopenia, 42,9% com neutropenia e 88,0% com linfopenia. GANSER²² encontrou leucopenia em 35% dos pacientes com SIDA, e acredita que a patogênese das citopenias não pode ser atribuída a um só mecanismo, pois é

variada e controvertida. LEIDERMAN et al³⁶, detectaram "in vitro", em cultura de medula óssea de pacientes com SIDA, uma glicoproteína inibidora da granulopoese. DONAHUE et al¹² e MOLINA et al⁴¹ encontraram em culturas de medula óssea de pacientes com SIDA, uma resposta normal das células progenitoras aos hormônios hematopoiéticos.

A incidência de anemia em pacientes com SIDA varia de 70 a 95%^{21,73}. A anemia pode ser causada por: ação do HIV^{12,18,25,33,37,41,63,64} ou de medicamentos mielo-supressores^{16,21,22,26,34,46,47,51} sobre células progenitoras, eritropoese ineficaz (bloqueio ou deficiência de folato, vitamina B12 e eritropoetina) que tornaria as células progenitoras mais suscetíveis às agressões^{22,33,73}, hemólise causada por anticorpos^{73,74}, mecanismo de anemia de doença crônica^{5,21,34,40,66}, associação com infecção por micobactérias atípicas^{2,23} e eventualmente por *Haemobartonellae*, microorganismos oportunistas que parasitam eritrócitos de pacientes com SIDA¹⁴.

Encontramos anemia em 81% dos casos. ZON et al⁷³, encontraram anemia em cerca de 70% dos pacientes com SIDA estudados e detectaram anticorpos antieritrocitários (Coombs direto positivo) e anticorpos séricos (Coombs indireto positivo), respectivamente, em 21% e 16% dos pacientes com HIV que tinham recebido transfusões.

A presença de anticorpos antiplaquetas é uma causa importante de trombocitopenia observada em pacientes com SIDA^{42,49,65,67,69,71,73,74}. Segundo ZON et al⁷³, a trombocitopenia ocorre em cerca de 45% dos pacientes com SIDA e seria decorrente de uma destruição imune das plaquetas circulantes. A presença do HIV em megacariócitos e plaquetas^{19,33,41,75} poderia também explicar a trombocitopenia. Encontramos 33,3% dos pacientes com trombocitopenia e na medula óssea a hipocelularidade da série megacariocítica foi observada em 81% dos casos.

Outros achados medulares por nós observados, como: eosinofilia, plasmocitose, linfocitose, aumento do número de macrófagos, eritrofagocitose e leucofagocitose, coincidem com a maioria dos trabalhos realizados^{5,9,20,21,22,34,44,58,62,66,73,74} e mostram que a

medula óssea é um órgão reacional, frente ao quadro infeccioso instalado.

FRONTIERA & MYERS²¹ e COSTELO¹⁰, observaram em pacientes com SIDA a presença de citopenias periféricas em contraste com medulas ósseas hiperplásicas. Em vários pacientes (tabela 4), não conseguimos correlacionar os achados do sangue periférico com os da medula óssea: em 9 pacientes (21,4%) com neutropenia no sangue periférico, a medula óssea apresentava série granulocítica normocelular ou hiperplásica, com maturação normal; em 19 pacientes (45,2%) com hemoglobina abaixo de 10 g/dL, a série vermelha medular era normocelular ou hiperplásica, com maturação normal e, em 20 pacientes (47,6%) com número normal de plaquetas, encontramos na medula óssea, hipocelularidade megacariocítica.

É possível que a discrepância entre medula óssea e sangue periférico tenha múltiplas causas, como por exemplo a esplenomegalia, hepatomegalia, hepatoesplenomegalia, mecanismos imunes e mecanismos medulares compensatórios.

CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstra que todos os pacientes com SIDA, grupo IV C, apresentaram medula óssea com alterações morfológicas, qualitativas e quantitativas.

A Hipocelularidade medular foi um achado predominante. As alterações mielodisplásicas foram encontradas em todos os casos, comprometendo mais de uma série medular. Esses achados, provavelmente, foram decorrentes de múltiplas causas: infecção pelo HIV, ação de medicamentos mielo-supressores, mecanismos imunes e infecções oportunistas associadas.

A medula óssea é um órgão alvo na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

Futuros trabalhos poderão melhor elucidar as alterações medulares encontradas e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta síndrome.

RIALA6/762

BARRETO, J.A. & MUNHOZ, M.A.G. - Morphological study of bone marrow aspirates in patients with AIDS. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(1): 55-63, 1995.

ABSTRACT: From June to November 1992, we have studied 42 bone marrow aspirates from patients with AIDS, group IV-C (CDC classification, 1986) to assess the morphological, qualitative and quantitative, alterations due to this syndrome. The clinical criteria for the realization of these punctures were: persistent fever, anemia, leukopenia, thrombocytopenia or a combination of these abnormalities. In bone marrow aspirates we found hypocellularity predominance (71,4%), myelodysplastic alterations in all cases, as well as eosinophilia (19,0%), plasmacytosis (45,2%), lymphopenia (21,4%) and an increased number of macrophages (16,7%). In the peripheral blood we found anemia (81,0%), leukopenia (59,5%), neutropenia (42,9%), lymphopenia (88,0%), thrombocytopenia (33,3%) and pancytopenia (38,0%). The causes of these abnormalities are multiple: opportunistic infections, drug therapy, immunological mechanisms and the direct action of HIV on hemopoietic progenitor cells of the bone marrow and peripheral blood mature cells.

DESCRIPTORS: Bone marrow, AIDS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W & MONTAGNIER, L. - Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220:868-871, 1983.
2. BARRETO, J.A.; PALACI, M.; FERRAZOLI, L.; MARTINS, M.C.; SULEIMAN, J.; LORENÇO, R.; FERREIRA Jr, O.C.F.; RILEY, L.W.; JOHNSON Jr, W.D. & GALVÃO, P.A. - Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. *J. Infect. Dis.* 168:777-779, 1993.
3. BARRETO NETO, M.; VILAR, E.A.G.; ANDRADE, L.M.B. SILVA, R.C.L.G. & NEVES, M.I.K.P.B. - Padrão lesional da medula óssea na imunodeficiência adquirida (AIDS). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 30(4):253-258, 1988.
4. BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R. & SULTAN, C. - Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 51:189-199, 1982.
5. CASTELLA, A.; CROXSON, T.S.; MILDVAN, D.; WITT, D.H. & ZALUSKY, R. - The bone marrow in AIDS. A histologic, hematologic, and microbiologic study. *Am. J. Clin. Pathol.* 84:425-432, 1985.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. *Pneumocystis pneumonia*. *M.M.W.R.* 30(21):250-252, 1981.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men. *M.M.W.R.* 30(25):305-308, 1981.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann. Intern. Med.* 105:234-237, 1986.
9. COHEN, R.J.; SAMOSZUK, M.K.; BUSCH, D. & LAGIOS, M. - Occult infections with *M. intracellulare* in bone-marrow biopsy specimens from patients with AIDS. *N. Engl. J. Med.* 38:1475-1476, 1983.
10. COSTELLO, C. - Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *J. Clin. Pathol.* 41:711-715, 1988.
11. DELACRÉTAZ, F.; PEREY, L.; SCHMIDT, P.M.; CHAVE, J.P. & COSTA, J. - Histopathology of bone marrow in human immunodeficiency virus infection. *Virchows Arch. A* 411:543-551, 1987.
12. DONAHUE, R.E.; JOHNSON, M.M.; ZON, L.I.; CLARK, S.C. & GROOPMAN, J.E. - Suppression of in vitro haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. *Nature*. 326:200-203, 1987.
13. D'ONOFRIO, G.; MANCINI, S.; TAMBURRINI, E.; MANGO, G. & ORTONA, L. - Giant neutrophils with increased peroxidase activity. Another evidence of dysgranulopoiesis in AIDS. *Am. J. Clin. Pathol.* 87:584-591, 1987.
14. DUARTE, M.I.S.; OLIVEIRA, M.S. SHIKANAI-YASUDA, M.A. MARIANO, O.N.; TAKAKURA, C.F.H.; PAGLIARI, C. & CORBETT, C.E.P. - *Haemobartonella*-like microorganism infection in AIDS patients: ultrastructural pathology (letter). *J. Infect. Dis.* 165:976-977, 1992.
15. FARHI, D.C.; MASON, U.G. & HORSBURGH, C.R. - The bone marrow in disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *Am. J. Clin. Pathol.* 83:463-468, 1985.

16. FERRERAS FERRERAS, B. - Neurosida (I): aspectos generales. *Mapfre Med.* 3:249-264, 1992.
17. FERRERAS FERRERAS, B. - Neurosida (II): Manifestaciones neurológicas del SIDA. *Mapfre Med.* 4:29-47, 1993.
18. FOLKS, T.M.; KESSLER, S.W.; ORENSTEIN, J.M.; JUSTEMENT, J.S.; JAFFE, E.S. & FAUCI, A.S. - Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. *Science.* 242:919-922, 1988.
19. FOLKS, T.M. - Human immunodeficiency virus in bone marrow: still more questions than answers. *Blood.* 77(8):1625-1626, 1991.
20. FRANCO, C.M.; HENDRIX, L.F. & LOKEY, J.L. - Bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome (letter). *Ann. Intern. Med.* 101:275-276, 1984.
21. FRONTIERA, M. & MYERS, A.M. - Peripheral blood and bone marrow abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *West. J. Med.* 147:157-160, 1987.
22. GANSER, A. - Abnormalities of hematopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Blut.* 56:49-53, 1988.
23. GARDENER, T.D.; FLANAGAN, P.; DRYDEN, M.S.; COSTELLO, C.; SHANSON, D.C. & GAZZARD, B.G. - Disseminated *Mycobacterium avium* - intracellulare infection and red cell hypoplasia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Infect.* 16:135-140, 1988.
24. GARTNER, S.; MARKOVITS, P.; MARKOVITZ, D.M.; KAPLAN, M.H.; GALLO, R.C. & POPOVIC, M. - The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection SCIENCE. 233:215-218, 1986.
25. GELLER, S.A.; MULLER, R.; GREENBERG, M.L. & SIEGAL, F.P. - Acquired immunodeficiency syndrome. Distinctive features of bone marrow biopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 109:138-141, 1985.
26. GILL, P.S.; RARICK, M.; BRYNES, R.K.; CAUSEY, D.; LOUREIRO, C. & LEVINE, A.M. - Azidothymidine associated with bone marrow failure in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. Intern. Med.* 107:502-505, 1987.
27. HAWKINS, C.C.; GOLD, J.W.M.; WHIMBEY, E.; KIEHN, T.E. BRANNON, P.; CAMMARATA, R.; BROWN, A.E. & ARMSTRONG, D. - *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 105:184-188, 1986.
28. HEYMAN, M.R. & RASMUSSEN, P. - *Pneumocystis carinii* involvement of the bone marrow in acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 87(6):780-783, 1987.
29. HIRASUNA, J.D. - Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (letter). *Ann. Intern. Med.* 107(5):784, 1987.
30. HROMAS, R.A. & MURRAY, J.L. - Bone marrow in the acquired immunodeficiency syndrome (letter). *Ann. Intern. Med.* 101(6):877, 1984.
31. JAGADHA, V.; ANDRAVOLU, R.H. & HUANG, C.T. - Granulomatous inflammation in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 84:598-602, 1985.
32. JOHNSON, P.C.; KHARDORI, N.; NAJJAR, A.F.; BUTT, F.; MANSELL, P.W.A. & SAROSI, G.A. - Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.* 85:152-158, 1988.
33. KACZMARSKI, R.S.; DAVISON, F.; BLAIR, E.; SUTHERLAND, S.; MOXHAM, J.; McMANUS, T. & MUFTI, G.J. - Detection of HIV in haemopoietic progenitors. *Br. J. Haematol.* 82:764-769, 1992.
34. KARCHER, D.S. & FROST, A.R. - The boney marrow in human immunodeficiency virus (HIV) - Related disease. Morphology and clinical correlations. *Am. J. Clin. Pathol.* 95:63-71, 1991.
35. KOVACS, J.A.; KOVACS, A.A.; POLIS, M.; WRIGHT, W.C.; GILL, V.J.; TUAZON, C.U.; GELMANN, E.P.; CLIFFORD LANE, H.; LONGFIELD, R.; OVERTURF, G.; MACHER, A.M.; FAUCI, A.S.; PARRILLO, J.E.; BENNETT, J.E. & MASUR, H. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 103:533-538, 1985.
36. LEIDERMAN, I.Z.; GREENBERG, M.L.; ADELSBERG, B.R. & SIEGAL, F.P. - A glycoprotein inhibitor of in vitro granulopoiesis associated with AIDS. *Blood.* 70(5): 1267-1272, 1987.
37. LUNARDI-ISKANDAR, Y.; GEORGOULIAS, V.; BERTOLI, A.M.; AUGERY-BOURGET, Y.; AMMAR, A.; VITTECOQ, D.; ROSENBAUM, W.; MEYER, P. & JASMIN, C. - Impaired in vitro proliferation of hemopoietic precursors in HIV-1 - infected subjects. *Leukemia Res.* 13(7):573-581, 1989.
38. MANDELL, W.; GOLDBERG, D.M. & NEU, H.C. - Histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Med.* 81:974-978, 1986.
39. MARGARITELLI, C.E.; TIMERMAN, A.; HUTZLER, R.U. CAPITANI, C.M.; BONASSER FILHO, F. AYUB, M.A. & RIBEIRO FILHO, N. - Manifestações hematológicas na síndrome da imunodeficiência adquirida. XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. São Paulo, 3 a 8 de fevereiro de 1985. Abstract 190, p.164-165.
40. MIR, N.; COSTELLO, C.; LUCKIT, J. & LINDLEY, R. - HIV - disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. *Eur. J. Haematol.* 42:339-343, 1989.

41. MOLINA, J.M.; SCADDEN, D.T.; SAKAGUCHI, M.; FULLER, M.; WOON, A. & GROOPMAN, J.E. - Lack of evidence for infection of or effect on growth of hematopoietic progenitor cells after in vivo or in vitro exposure to human immunodeficiency virus. *Blood*. 76(12):2476-2482, 1990.
42. MURPHY, M.F.; METCALFE, P.; WATERS, A.H.; CARNE, C.A.; WELLER, I.V.D.; LINCH, D.C. & SMITH, A. - Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br. J. Haematol.* 66:337-340, 1987.
43. OLIVEIRA, J.S.R.; PASTERNAK, J.; FRANCO, M.T.F. & YAMAMOTO, M. - Histopatologia da medula óssea na síndrome de imunodeficiência adquirida. *Rev. Paul. Med.* 105(1):4-11, 1987.
44. OSBORNE, B.M.; GUARDA, L.A. & BUTLER, J.J. - Bone marrow biopsies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum. Pathol.* 15:1048-1053, 1984.
45. PASTERNAK, J. & BOLIVAR, R. - Histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): diagnosis by bone marrow examination (letter). *Arch. Intern. Med.* 143:2024, 1983.
46. PERKOCHA, L.A. & RODGERS, G.M. - Hematologic aspects of human immunodeficiency virus infection: laboratory and clinical considerations. *Am. J. Hematol.* 29:94-105, 1988.
47. POLLACK, S. & WEAVER, J. - Azidothymidine (AZT) - induced siderosis. *Am. J. Hematol.* 43:230-233, 1993.
48. POROPATICH, C.O.; LABRIOLA, A.M. & TU-AZON, C.U. - Acid-fast smear and culture of respiratory secretions, bone marrow, and stools as predictors of disseminated. *Mycobacterium avium* complex infection. *J. Clin. Microbiol.* 25(5):929-930, 1987.
49. RATNER, L. - Human immunodeficiency virus-associated autoimmune thrombocytopenic purpura: a review. *Am. J. Med.* 86:194-198, 1989.
50. REICHERT, C.M.; O' LEARY, T.J.; LEVENS, D.L.; SIMRELL, C.R. & MACHER, A.M. - Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Pathol.* 112:357-382, 1983.
51. RICHMAN, D.D.; FISCHI, M.A.; GRIECO, M.H.; GOTTLIEB, M.S.; VOLBERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M. GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; HIRSCH, M.S.; JACKSON, G.G.; DURACK, D.T.; PHIL, D.; & NUSINOFF-LEHRMAN, S. - The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 317:192-197, 1987.
52. RISDALL, R.J.; McKENNA, R.W.; NESBIT, M.E.; KRIVIT, W.; BALFOUR, H.H.; SIMMONS, R.L. & BRUNNING, R.D. - Virus-associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 44:993-1002, 1979.
53. RODRIGUES, B.T.; SANTOS, C.A.V.; VASCONCELOS, D.S.; GONÇALVES, A.J.R.; VIEIRA, A.R.M.; CARVALHO, F.G. & MATTOS, H.J. - SIDA. Revisão de oito casos. *Arq. Bras. Med.* 59(6):407-416, 1985.
54. SABA, H.I. - Hematological complications of AIDS. *Hematol. Rev.* 7:213-217, 1993.
55. SCADDEN, D.T.; ZON, L.I. & GROOPMAN, J.E. - Pathophysiology and management of HIV - associated hematologic disorders. *Blood*. 74(5):1455-1463, 1989.
56. SCHNEIDER, D.R. & PICKER, L.J. - Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 84:144-152, 1985.
57. SEAMAN, J.P.; KJELDSBERG, C.R. & LINKER, A. - Gelatinous transformation of the bone marrow. *Hum. Pathol.* 9(6):685-692, 1978.
58. SHENOY, C.M. & LIN, J.H. - Bone marrow findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Med. Sci.* 292(6):372-375, 1986.
59. SOHN, C.C.; SCHROFF, R.W.; KLIEWER, K.E.; LEBEL, D.M. & FLIGIEL, S. - Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellular infections in homosexual men with acquired cell-mediated immunodeficiency: a histologic and immunologic study of two cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 79:247-252, 1983.
60. SOLIS, O.G.; BELMONTE, A.H.; RAMASWAMY, G. & TCHERTKOFF, V. - Pseudogaucher cells in *Mycobacterium avium* intracellular infections in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Clin. Pathol.* 85:233-235, 1986.
61. SPIVAK, J.L.; SELONICK, S.E. & QUINN, T.C. - Acquired immune deficiency syndrome and pancytopenia. *JAMA*. 250:3084-3087, 1983.
62. SPIVAK, J.L.; BENDER, B.S. & QUINN, T.C. - Hematologic abnormalities in the acquired immune deficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 77:224-228, 1984.
63. STEINBERG, H.N.; CRUMPACKER, C.S. & CHATIS, P.A. In vitro suppression of normal human bone marrow progenitor cells by human immunodeficiency virus. *J. Virol.* 65(4):1765-1769, 1991.
64. STELLA, C.C.; GANSER, A. & HOELZER, D. - Defective in vitro growth of the hemopoietic progenitor cells in the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 80:286-293, 1987.
65. STRICKER, R.B.; ABRAMS, D.I.; CORASH, L. & SHUMAN, M.A. - Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 313:1375-1380, 1985.
66. TREACY, M.; LAI, L.; COSTELLO, C. & CLARK, A.

- Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *Br. J. Haematol.* 65:289-294, 1987.
67. VAN DER LELIE, J.; LANGE, J.M.A.; VOS, J.J.E.; VAN DALEN, C.M.; DANNER, S.A. & VON DEM BORNE, A.E.G.Kr. - Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency-virus (HIV) infection. *Br. J. Haematol.* 67:109-114, 1987.
68. VERGARA, T.R.C.; GONÇALVES, A.J.R.; OLIVEIRA, C.A.B.; VIEIRA, A.R.M.; GONZAGA, A.L.; CARVALHO, J.J.; FINKEL, N.; ALMEIDA, R.M.M.; AZEVEDO, C.B.; FIALHO, F.; BARROS, I.M.; ROSEBAUM, R.; PACHECO, R.G.; FERREIRA, L.F.; CARVALHO, F.G.; MELLO, C.E.B.; LOUZADA, R.F.S.; PECEGO, M.M.N.; SANTOS, M.C.P.; GARCIA, F.; BONECKER, C.W. & MADI, K. - Epidemia de toxoplasmose do sistema nervoso central em enfermos com AIDS na cidade do Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Med.* 59 (6):397-406, 1985.
69. WALSH, C.M.; NARDI, M.A. & KARPATKIN, S. - On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N. Engl. J. Med.* 311:635-639, 1984.
70. WITT, D.; MCKAY, D.; SCHWAM, L.; GOLDSTEIN, D. & GOLD, J. - Acquired immune deficiency syndrome presenting as bone marrow and mediastinal cryptococcosis. *Am. J. Med.* 82:149-150, 1987.
71. YU, J.-R.; LENNETTE, E.T. & KARPATKIN, S. - Anti-F(ab) antibodies in thrombocytopenic patients at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 77:1756-1761, 1986.
72. ZAKOWSKI, P.; FLIGHEL, S.; BERLIN, O.G.W. & JOHNSON Jr, B.L. - Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA.* 248:2980-2982, 1982.
73. ZON, L.I.; ARKIN, C. & GROOPMAN, J.E. - Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br. J. Haematol.* 66:251-256, 1987.
74. ZON, L.I. & GROOPMAN, J.E. - Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin. Hematol.* 25(3):208-218, 1988.
75. ZUCKER-FRANKLIN, D.; SEREMETIS, S. & ZHENG, Z.Y. - Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood.* 5:1920-1923, 1990.
76. ZUGER, A.; LOUIE, E.; HOLZMAN, R.S.; SIMBERKOFF, M.S. & RAHAL, J.J. - Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 104:234-240, 1986.

Recebido para publicação: 27.12.93