

Mieloma Múltiplo em Paciente com Imunodeficiência Secundária ao Vírus HIV - Relato de Caso

Multiple Myeloma in a Patient with Acquired Immunodeficiency Secondary to HIV - Case Report

Bruno Conte¹, Maria Cristina Furian Ferreira²

Resumo

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma pandemia nos dias atuais e, devido ao aprimoramento de seu arsenal terapêutico, os seus portadores estão sobrevivendo cada vez mais tempo. Essa mudança clínica está relacionada a um aumento na incidência de neoplasias malignas nos portadores deste vírus, principalmente o sarcoma de Kaposi e as hematológicas como os linfomas. Nesse relato, é apresentado um caso sobre o desenvolvimento de mieloma múltiplo associado às alterações imunológicas orquestradas pelo HIV. Devido ao quadro de imunodeficiência adquirida e sua agressiva evolução, este paciente obteve o diagnóstico de sua neoplasia tardiamente. O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna derivada da expansão clonal de plasmócitos maduros e que, ao contrário dos linfomas, constitui uma manifestação atípica desta infecção. Essa combinação patológica fornece importantes evidências para uma melhor compreensão da oncogênese do mieloma múltiplo, além de ressaltar a importância deste tumor como diagnóstico diferencial na imunodeficiência secundária ao vírus HIV.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; HIV; Neoplasias hematológicas; Síndrome de imunodeficiência adquirida

¹Acadêmico do sexto ano de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Campinas

²Professora responsável pela Disciplina de Patologia. Médica Assistente do Setor de Anatomia Patológica do Hospital da Puc-Campinas

Endereço para correspondência: Bruno Conte - Rua 11 de Agosto, 411 - apto. 202, Centro - Campinas (SP), Brasil. E-mail: bruno.conte@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo caracteriza-se pela proliferação clonal de plasmócitos que infiltram a medula óssea, suprimindo a hematopoese normal, além de provocar uma destruição óssea. Essa neoplasia corresponde a 1% de todas as doenças malignas e 10% das doenças hematológicas, e ocorrem cerca de 14.500 casos novos por ano nos Estados Unidos da América¹.

Na literatura, o risco relativo de indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) desenvolver o mieloma múltiplo varia entre 1,9 a 6,5 vezes². Esse índice é extremamente menor quando comparado aos linfomas, que apresentam entre 14 a 428 vezes mais chances de serem originados durante a SIDA. Esta excessiva variabilidade no risco relativo dos linfomas demonstra a enorme diversidade citogenética desses tumores, mesmo com a grande maioria sendo originada de células B (>95 %)³.

Pessoas infectadas pelo HIV possuem uma maior suscetibilidade em desenvolver câncer, especialmente nos estágios tardios da SIDA. Apesar do sarcoma de Kaposi ser a neoplasia mais comum detectada em pacientes soropositivos, os linfomas relacionados com a SIDA correspondem a uma importante forma de malignidade manifestada durante essa infecção^{2,4}.

As neoplasias de plasmócitos estão sendo cada vez mais reportadas em associação com o HIV. O mieloma múltiplo relacionado à SIDA afeta tipicamente pacientes com idade abaixo de 40 anos e pode se manifestar com episódios agressivos e atípicos, com relatos de grandes efusões malignas, hiperviscosidade, e plasmocitomas extramedulares apresentando-se em sítios incomuns. O prognóstico usualmente é ruim com relatos de óbitos dentre semanas a meses do diagnóstico, a maioria sendo por toxicidade do tratamento^{3,5,6}.

A fisiopatologia envolvendo a geração da desordem plasmocitária não é clara, mas pode estar relacionada com a estimulação crônica pelo HIV e de outras co-infecções virais, níveis séricos elevados de IL-6, e por proliferação de linfócitos B induzida pelo Epstein-Barr vírus (EBV). Algumas paraproteínas possuem especificidade monoclonal aos antígenos do HIV, o que sugere que proteínas virais, tais como a p24, estimulam diretamente a seleção clonal de células B^{3,7,8,9}.

O tratamento ideal para o mieloma múltiplo relacionado ao HIV é incerto. A maior parte das tentativas foram extrapoladas dos pacientes não infectados pelo vírus. Altas doses de quimioterápicos acompanhadas de transplante de medula autólogo constituem a base da terapêutica atual do mieloma não relacionado ao HIV. É necessário mais investigações

para se chegar a um tratamento específico para os pacientes com HIV^{3,10,11}.

RELATO DE CASO

EFR, 36 anos, procedente de Campinas (SP), caucasiano, em tratamento irregular para SIDA há quatro anos. Teve algumas infecções secundárias importantes como tuberculose intestinal e pneumonias de repetição durante este tempo.

Após os quatro anos do diagnóstico, o paciente deu entrada no nosso serviço com quadro de confusão mental e queda do estado geral. Foram diagnosticadas lesões líticas em calota craniana (figura 1) o que indicou uma biópsia de medula óssea (figura 2). O quadro persistiu com piora progressiva e no décimo dia de internação o paciente veio a óbito.

Outro exame, que ajudou no diagnóstico, foi o de proteína de Bence-Jones que veio positiva na urina. No entanto com a evolução drástica e rápida deste caso, houve atraso diagnóstico, o que resultou em insucesso terapêutico.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de mieloma múltiplo relacionado ao HIV necessita de um alto nível de suspeita clínica e a

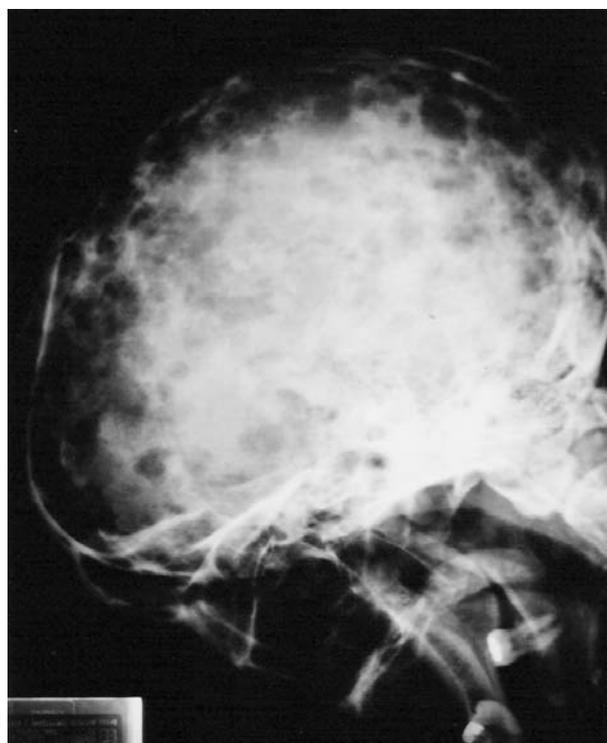


Figura 1. Radiografia de crânio, mostrando lesões com aspecto de defeitos em saca-bocado, de tamanho variando de 1 a 4 cm de diâmetro, aspecto arredondado em bolha de sabão e osteoporose generalizada

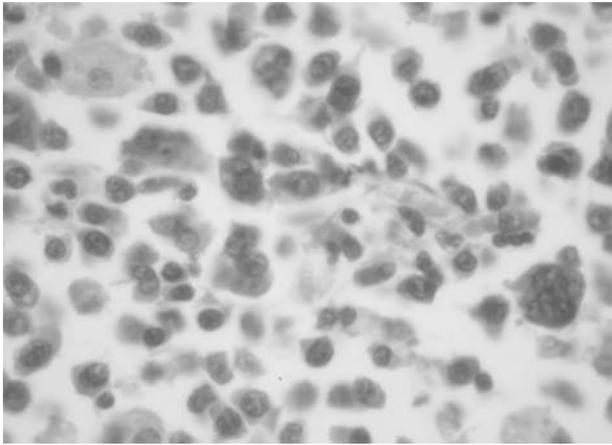


Figura 2. Anaplasia celular. Padrões celulares variados de plasmócitos maduros ou imaturos quando há acentuado pleomorfismo; células multinucleadas, com núcleos polilobulados e citoplasma com aspectos variados

acurácia deste depende, além do quadro clínico, da avaliação morfológica da medula e do perfil imunoistoquímico. O diagnóstico diferencial principal desta entidade é o linfoma plasmoblástico. Esse tumor foi descrito recentemente em pacientes com HIV e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), trata-se de uma neoplasia variante do linfoma difuso de grandes células B, apesar de estudos mostrarem que essa classificação não é precisa¹².

Uma revisão recente de 14 casos de neoplasias com diferenciação plasmocítica relacionados ao HIV demonstrou que, desses pacientes, 13 possuíam homogeneidade morfológica e imunofenotípica. O patologista classificou morfológicamente esses tumores como linfoma imunoblástico com aspectos plasmocíticos, plasmocitoma com anaplasia, ou neoplasia inclassificável com características intermediárias entre plasmocitoma e linfoma imunoblástico¹³.

As diferenças imunofenotípicas entre o linfoma plasmoblástico e o mieloma são muito sutis, visto que sua distinção morfológica isolada é muito difícil¹². Estas evidências sugerem uma ligação íntima entre essas duas entidades tumorais. A relação entre o EBV é forte no linfoma plasmoblástico, ao contrário do mieloma, sendo esta a única diferença significativa encontrada nesses tumores^{12,13}.

Outro vírus responsável pelo sarcoma de Kaposi, o herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), não foi encontrado em amostras de pacientes com mieloma múltiplo, infectados ou não pelo HIV⁴.

Diante destes achados, fica claro que não existe uma definição absoluta quanto à classificação e diagnóstico diferencial destas neoplasias. A classificação imunofenotípica precisa ser analisada conjuntamente aos dados clínicos, pois devido à incerteza diagnóstica o

tratamento geralmente é precário. Esses pacientes, além de apresentarem uma imunodeficiência grave de células T que necessita terapêutica específica, possuem um câncer de difícil controle, com alto grau de proliferação. Essa evolução inexorável demonstra a importância da imunidade celular, principalmente de linfócitos T CD4+, na contenção da replicação tumoral.

Este déficit da imunidade celular, decorrente da infecção pelo HIV, além de tornar o indivíduo mais suscetível a infecções secundárias, está relacionado com um aumento na incidência de neoplasias, assim como da gravidade dessas. Os fatores envolvidos na fisiopatologia do mieloma relacionado ao HIV são: aumento de infecções virais, desequilíbrio na produção de citocinas e estimulação crônica pelos antígenos do HIV. Esses fatores estão relacionados com uma desorganização do genoma dos linfócitos B que irão sofrer múltiplas mutações, as quais, em suma, são as responsáveis diretas pela transformação neoplásica do mieloma. Tanto o linfoma plasmoblástico como o mieloma podem ter sido originados pelo mesmo clone, mas que assume um comportamento distinto conforme o tipo de mutações oncogênicas envolvidas¹⁴.

Através da imunossupressão causada pelo HIV, a linhagem de linfócitos T destes indivíduos facilita a expansão clonal maligna gerada pela alta variabilidade genética e epigenética da linhagem B. Os linfócitos B precisam suprir a falta de comando e organização causada pela deficiência dos linfócitos T infectados. Isto predispõe estas células a uma maior produtividade de imunoglobulinas e conseqüentemente a mutações indesejáveis.

Esses dois tipos de linfócitos possuem um ancestral comum, a célula-tronco hematopoética. No entanto, durante a evolução natural, essas células adquirem funcionalidade em sítios embriológicos distintos; a linhagem T desenvolve-se no timo e a linhagem B na medula óssea.^{15,16} Para um bom funcionamento do sistema imunológico, essas duas linhagens de linfócitos precisam estar em perfeita sintonia. Esse equilíbrio é quebrado durante a SIDA, alterando profundamente o microambiente tumoral linfocitário, o que leva a um aumento de mutações e finalmente ao desenvolvimento de neoplasias malignas como o mieloma. Neste caso, é preciso saber quais são os marcadores moleculares envolvidos na indução de mutações da linhagem B, além dos fatores ligados ao aumento da velocidade de replicação tumoral, os quais estão intimamente relacionados com a linhagem T.

O painel de neoplasias, que se desenvolvem durante a SIDA, é amplo e está sobre intensa investigação. O presente estudo analisa a dificuldade na definição diagnóstica precisa dos linfomas relacionados ao HIV,

o que torna o tratamento penoso e, muitas vezes, utópico. Mostra também que este assunto não está concluído, ao contrário, está aberto e precisa de mais investigação na tentativa de definição diagnóstica e uma possível terapêutica eficaz para o problema.

REFERÊNCIAS

1. Hungria VTM. Mieloma múltiplo. In: Lopes AC, Amato Neto V, editores. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca; 2006. p. 2110-5.
2. Mason LD, Franceschi S. Epidemiology of non-hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol.* 2003;4(2):110-9.
3. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist.* 2005;10(6):412-26.
4. Brander C, Raje N, O'Connor PG, Davies F, Chauhan D, Hideshima T, et al. Absence of biologically important kaposi sarcoma-associated herpesvirus gene products and virus-specific cellular immune responses in multiple myeloma. *Blood.* 2002;100(2):698-700.
5. Fiorino AS, Atac B. Paraproteinemia, plasmocytoma, myeloma and HIV infection. *Leukemia.* 1997;11(12):2150-6.
6. Kumar S, Kumar D, Schnadig VJ, Selvanayagam P, Slaughter DP. Plasma cell myeloma in patients who are HIV positive. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(5):633-9.
7. Carraway H, Ambinder RF. Plasma cell dyscrasia, hodgkin lymphoma, HIV, and kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol.* 2002;14(5):543-5.
8. Konrad RJ, Kricka LJ, Goodman DB, Goldman J, Silberstein LE. Brief report: myeloma-associated paraprotein directed against the HIV-1 p24 antigen in an HIV-1seropositive patient. *N Engl J Med.* 1993;328(25):1817-9.
9. Ng VL, Chen KH, Hwang KM, Khayan-Bashi H, McGrath MS. The clinical significance of human immunodeficiency virus type 1-associated paraproteins. *Blood.* 1989;74(7):2471-5.
10. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7.
11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Eng J Med.* 2003;348(19):1875-83.
12. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau CC, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol.* 2005;18(6):806-15. Erratum in: *Mod Pathol.* 2005;18(6):873.
13. Dong HY, Scadden DT, Leval L, Tang Z, Isaacson PG, Harris NL. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmocytic neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(12):1633-41.
14. Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(12):924-35.
15. DeFranco AL. Desenvolvimento de células B e resposta imunológica humoral. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editores. *Imunologia médica.* 10a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 99-112.
16. Ladi E, Yin X, Chtanova T, Robey EA. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. *Nat Immunol.* 2006;7(4):338-43.

Abstract

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), secondary to the human immunodeficiency virus (HIV), is currently a pandemic, and due to improved pharmacological treatment, individuals with HIV infection are experiencing increased survival. This clinical change is associated with an increase in the incidence of malignant neoplasms in persons with HIV, especially Kaposi sarcoma and hematological malignancies like the lymphomas. The current article provides a case report on the development of multiple myeloma associated with the immune alterations caused by HIV. Due to the acquired immunodeficiency and aggressive evolution, the patient received a late diagnosis of the neoplasm. Multiple myeloma is a malignant neoplasm derived from the clonal expansion of mature plasmocytes, which unlike lymphomas constitutes an atypical manifestation of HIV infection. This disease combination provides important evidence for a better understanding of the oncogenesis of multiple myeloma, in addition to highlighting the tumor's importance as a differential diagnosis in the presence of HIV infection.

Key words: Multiple myeloma; HIV; Hematologic neoplasms; Acquired immunodeficiency syndrome