

Mieloma múltiplo num doente com SIDA

Multiple myeloma in a patient with AIDS

S. Marques*, A. M. Baptista**, M. H. Pacheco**, J. A. Malhado***

* Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina e de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Resumo

Várias neoplasias hematológicas e tumores sólidos têm sido associados à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), sendo, muitas vezes, a forma de apresentação da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). A associação de mieloma múltiplo (MM) e SIDA tem sido controversa, encontrando-se poucos casos descritos.

Esta associação pode ser devida à co-infecção com o vírus Epstein-Barr (EBV), com o vírus herpes 8 (VH8) ou por estimulação antigénica crónica própria da infecção a VIH.

Os A.A. apresentam o caso de um doente de 65 anos com múltiplas lesões ósseas, gamapatia monoclonal IgG λ e mielograma com 70% de plasmócitos. Foi feito o diagnóstico de MM em estágio IIIa e o doente iniciou doxorrubicina, vincristina e dexametasona, tendo ficado em remissão completa após três ciclos. A serologia para VIH-1 foi positiva, apresentando na altura do diagnóstico 220 CD4/ml e carga viral de 29 084 cópias/ml. Iniciou terapêutica com AZT+3TC+indinavir. Após quatro anos de seguimento, o doente encontra-se assintomático e sem sinais de recidiva do seu MM.

Palavras chave: Mieloma múltiplo, síndrome de imunodeficiência adquirida, vírus Epstein-Barr

Abstract

Several haematological neoplastic diseases and solid tumours have been associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, and many times are the presenting form of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The association of multiple myeloma (MM) and AIDS has been controversial, and we have found only a few cases described to date.

This association can be due to the co-infection with the Epstein-Barr virus (EBV), with the herpes virus 8 (HV8) or by chronic antigenic stimulation of the HIV infection.

The A.A. present the case of a 65-year-old patient, with multiple bony lesions, monoclonal gammopathy IgG λ and a bone marrow aspiration with 70% plasma cells. A diagnosis of MM in stage IIIa was made and the patient started doxorubicin, vincristine and dexamethasone. He remained in complete remission after three cycles. The serology for HIV-1 was positive, presenting initially 220 CD4/ml and HIV-1 viral load of 29 084 copies/ml. He initiated antiretroviral therapy with AZT+3TC+indinavir. After four years of follow-up, the patient has no symptoms nor signs of relapse of the MM.

Key words: multiple Myeloma, acquired immunodeficiency syndrome, Epstein-Barr virus

Introdução

A infecção a VIH está associada a várias neoplasias, nomeadamente ao sarcoma de Kaposi e ao linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade^{1,2}.

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia cujas manifestações clínicas resultam da proliferação e infiltração de plasmócitos malignos na medula óssea e da produção de imunoglobulinas (Ig), geralmente as fracções IgG e IgA³. A etiologia é desconhecida⁴, apesar das recentes associações com o EBV e com o VH8^{2,5,6,7}. O MM é uma doença do idoso (idade média de 60 anos), com incidência crescente com a idade. Esta doença e os plasmacitomas extramedulares são muito raros em indivíduos jovens⁸, estando neste grupo etário, geralmente, associada a doentes infectados pelo VIH⁹.

Apresentamos o caso de um doente cuja evidência de MM levou ao diagnóstico da infecção a VIH.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 65 anos, caucasiano, com história de cansaço de agravamento progressivo ao longo de três meses e dorsolombalgia insidiosa que condicionava limitação importante nas actividades da vida diária. Objectivamente, com bom estado geral, palidez da pele e mucosas e dor à percussão das apófises espinhosas de D11 a L3. Os exames complementares inicialmente realizados revelaram anemia (hemoglobina de 7,7 g/dl) normocítica e normocrómica, velocidade de sedimentação (VS) superior a 100 mm/1ªhora e proteínas totais de 14,4 g/dl, com pico monoclonal. A radiografia da coluna lombar mostrava colapso de L1 (*Fig. 1*). Com a hipótese de MM, o doente foi referenciado à consulta de hematologia. A tomografia computadorizada (TAC) da coluna lombo-sagrada mostrava osteopenia difusa, com múltiplas imagens líticas e fractura de D12, L1 e L2 (*Fig. 2*). O doseamento sérico das imunoglobulinas apresentava valores de IgG de 9260 mg/dl e de λ de 10300 mg/dl; a urina não continha proteína de Bence-Jones. O mielograma e a biopsia óssea revelaram infiltrado nodular extenso (70% da cavidade medular) de plasmócitos, com frequente atipia citológica e ocasionais plasmoblastos. Os valores de calcemia estavam dentro dos limites normais e a radiografia do esqueleto não mostrava mais lesões líticas. Confirmou-se o diagnóstico de MM em estágio IIIa. O doente iniciou terapêutica com doxorubicina, vincristina e dexametasona, com desaparecimento da dor dorso-lombar e, analiticamente, normalização da hemoglobina e da VS, assim como melhoria dos valores de IgG e λ (1759 mg/dl e 1560 mg/dl, respectivamente). Suspendeu a terapêutica citostática ao 3º ciclo, por toxicidade cardíaca importante.

Nesta altura, é conhecido o resultado das serologias inicialmente colhidas, verificando-se seropositividade para VIH 1 e para EBV (fracção vca-IgM), pelo que o doente foi transferido para seguimento em consulta de infecciologia. Dois meses após tratamento

citostático, inicia seguimento em consulta de doenças infecto-contagiosas, onde se queixa de diminuição progressiva da acuidade visual e nega dorso-lombalgias e/ou cansaço. Apura-se, como comportamento de risco, a promiscuidade heterossexual. Objectivamente, doente obeso, amaurotico bilateralmente e hipertenso (TA de 170/110 mmHg). A avaliação analítica confirma infecção a VIH 1, com contagem de CD4 de 120 células/ml e carga viral de 29084 cópias/ml, VDRL reactivo com titulação de 1/64, com TPHA e FTA-ABS positivos e IgG para citomegalovirus (CMV), toxoplasmose (TOXO) e EBV. É realizada tentativa de punção lombar (PL), sem sucesso, dado o colapso das vértebras lombares que o doente apresenta. Os marcadores das hepatites B e C são negativos e os valores de hemograma, VS, função renal, hepática, ionograma não mostram alterações. A serologia e a pesquisa por PCR do vírus herpes 8 é negativa. Não foi feita pesquisa do EBV por PCR no sangue periférico. O doente é enviado para observação oftalmológica, onde é diagnosticado uma pan-uveíte sífítica, para a qual faz terapêutica com penicilina endovenosa, pressupondo infecção ao nível do SNC. Verifica-se melhoria da acuidade visual para 4/10 no olho direito e 5/10 no olho esquerdo. Inicia terapêutica antiretroviral com AZT + 3TC + indinavir, com supressão mantida da carga viral e subida lenta das células CD4 (*Quadro I*).

Até quatro anos após os sintomas iniciais descritos, o doente mantém-se assintomático e apenas sob terapêutica anti-retroviral (AZT + 3TC + indinavir). Nesta altura, reinicia queixas algicas lombares e a reavaliação imagio-analítica revela gamapatia monoclonal IgG λ (com valores de 2283 e de 258 mg/dl, respectivamente), CD4 de 658 células/ml e carga viral inferior a 50 cópias/ml. As imagens de TAC lombo-sagrada são compatíveis com padrão de MM e fracturas compressivas dos corpos vertebrais de D12 a L3 (Figs. 3 e 4). Recusa repetir mielograma e biopsia óssea, bem como novo tratamento citostático.

Discussão

A neoplasia hematológica mais frequentemente, associada ao VIH é o linfoma não-Hodgkin, de alto grau de malignidade. Segundo Yee *et al*¹⁰, apenas estão descritos 20 casos de MM associado à infecção VIH desde 1983. Desde então, tem-se discutido se a infecção a VIH representa um factor de risco para a doença maligna dos plasmócitos, não se tendo chegado a consenso e não estando, portanto, o MM na lista das neoplasias associadas à SIDA¹⁰. A incidência de gamopatias policlonais é muito elevada em doentes assintomáticos com infecção a VIH, apresentando valores de cerca de 2,5 a 4,6%. Estes valores chegam aos 13% nos doentes com SIDA e atingem os 89% na associação SIDA e sarcoma de Kaposi³. A hipergamaglobulinemia policlonal resultante da estimulação crónica das células-B e a perda do normal controlo das células-T, como parece ocorrer na infecção pelo VIH, pode levar ao desenvolvimento de MM nos doentes geneticamente predispostos^{3,10}. Alguns estudos sugerem que a co-infecção pelo EBV e ou VH8 possa predispor ao desenvolvimento de MM^{2-5,7,10}. O VH8 codifica uma interleucina-6 homologicamente funcional, que pode ser estimulante dos plasmócitos². Alguns estudos de linfomas não-Hodgkin mostram que a presença dos antígenos de EBV e VH8 a nível sérico está associada a mau prognóstico e a menor sobrevida¹⁰.

O doente apresenta, na altura do diagnóstico de MM, serologia sugestiva de infecção activa pelo EBV, pelo que a etiologia infecciosa do MM é uma hipótese plausível. Todos os casos descritos na literatura de MM em doentes com SIDA referem-se a indivíduos nas 3ª e 4ª décadas de vida, idade pouco comum para esta doença hematológica, sempre já em fase de SIDA avançada e com curso clínico fulminante. No presente caso clínico, trata-se de um homem de 65 anos, no pico de incidência do MM, o que pode fazer questionar a associação. No entanto, a evolução excepcional de quatro anos de sobrevida permite especular sobre a associação ao VIH e o eventual papel dos

anti-retrovirais neste caso. É conhecido que o estágio III de um MM, apresenta uma sobrevida nunca além de 20 meses, verificando-se recaída imediata após suspensão da quimioterapia^{3,4}. Em casos de MM em estágio I verifica-se, raramente, a manutenção da remissão após a terapêutica⁴. Os autores não encontraram qualquer descrição de uma sobrevida de quatro anos num estágio III de MM, num doente com ou sem SIDA.

Falta evidência de que a incidência de MM seja facilitada pela infecção a VIH. A existência de uma maior prevalência de seropositividade para o VIH virá a propiciar um maior número de doentes na terceira idade. Além disso, o aumento da sobrevida dos doentes com SIDA também terá esse efeito, e o número de MM associados irá, com certeza, aumentar. Só nesta altura poderá haver evidência estatística desta associação e, com ela, a eventual inclusão do MM nos critérios de SIDA.

A sobrevida invulgar deste doente faz pensar que a evolução do MM em doentes infectados pelo VIH sob terapêutica antirretroviral terá características diferentes das habituais.

Bibliografia

1. Serraino, Borchini et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in Southern Europe. *AIDS* 1999; 14(5): 553-560.
2. Goedert J, Coté T, Virgo P et al. Spectrum of AIDS- associated Malignant Disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-1839.
3. Wintrobe's Clinical Hematology John Foerster and Frixos Paraskevas. Multiple myeloma 2631 – 2680.
4. Ceccil, 21st Edition Sydney E. Salmon. Plasma Cell Disorders 1026 – 1035.

5. Said JW, Retting MR et al. Localization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in bone marrow biopsy samples from patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90 (11): 4278-4282.
6. Delevaux I, Bernard N et al. Plasmocytomes multiples médullaires et extramédullaires chez une patiente infectée par le VIH. *Rev. Med. Interne* 2000; 21 (7): 623-627.
7. Mikala G, Xie J et al. Human herpesvirus 8 in hematologic diseases. *Pathol Oncol Res.*1999; 5 (1): 73-79.
8. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998; 30 (5-6): 493-501.
9. Pouli A, Lemessiou H et al. Multiple myeloma as the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literature. *Annals of Hematology* 2001; 80 (9): 557-560.
10. Yee TT, Murphy K, Johnson M et al. Multiple myeloma and Human Immunodeficiency Virus-1 Infection. *Am J Hematology* 2001; 66: 123-125.

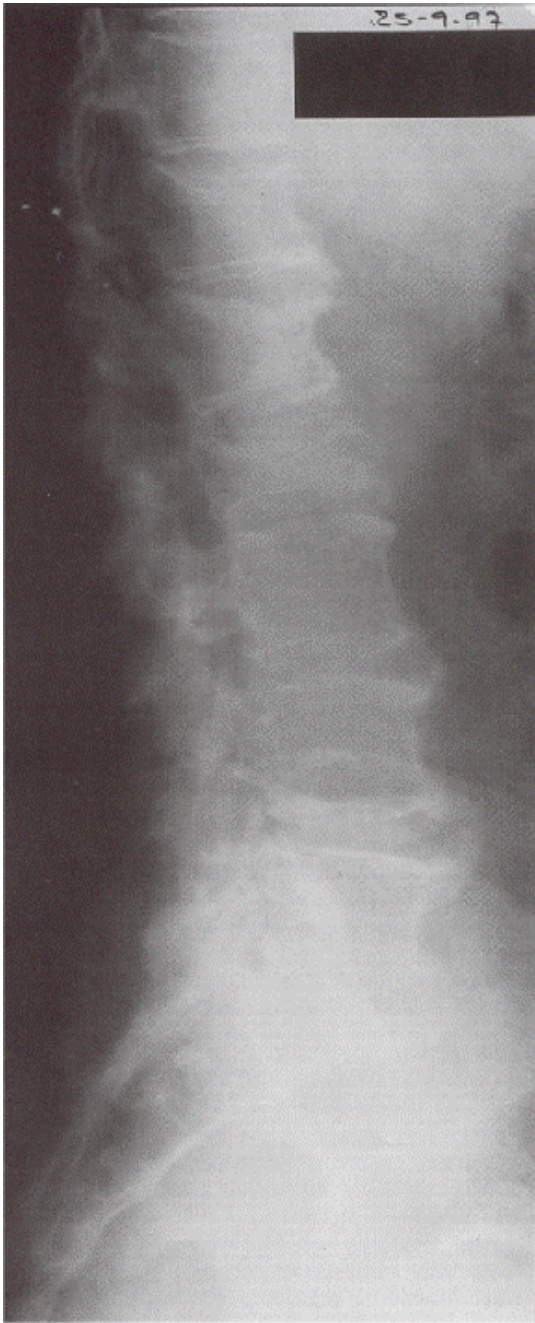


Fig. 1 – Mieloma múltiplo e SIDA (um caso clínico) – Radiografia da coluna dorso-lombo-sagrada em 1997: fracturas de D12 a L1.

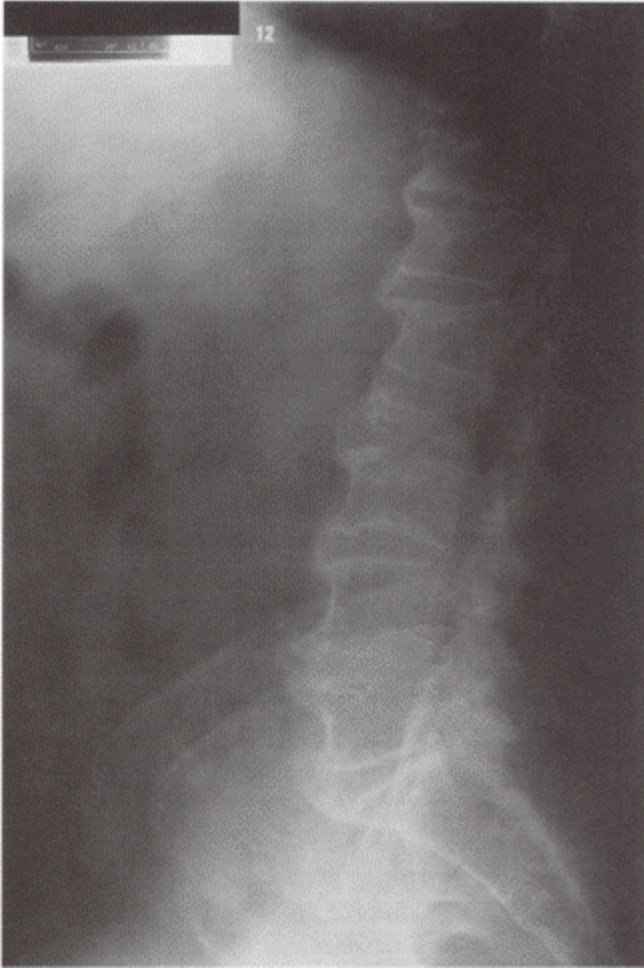


Fig. 2 – Mieloma múltiplo e SIDA (um caso clínico) – Radiografia da coluna dorso-lombo-sagrada em 2001: fracturas de D12 a L3.



Fig. 3 – Mieloma múltiplo e SIDA (um caso clínico) – TAC coluna lombo-sagrada em 1997: múltiplas e pequenas lesões líticas; fractura de L2; deformação em cunha, de vértice anterior, do corpo vertebral por afundamento do planalto superior.

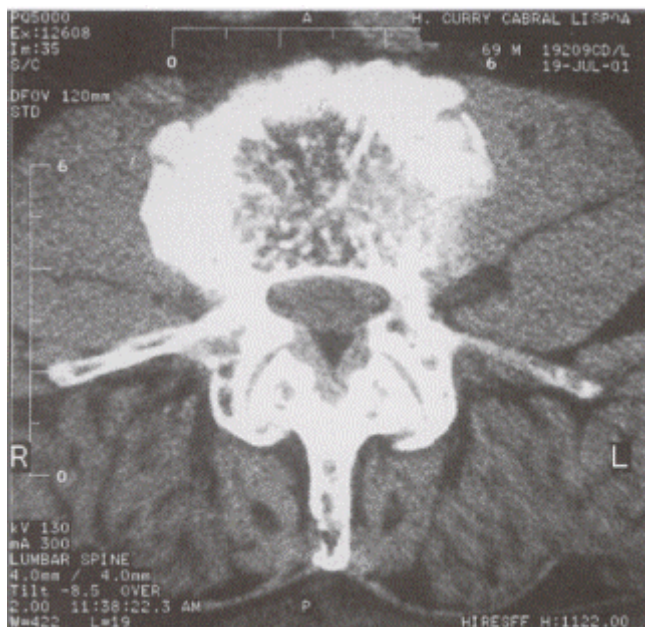


Fig. 4 - Mieloma múltiplo e SIDA (um caso clínico) – TAC coluna lombo-sagrada em 2001: agravamento das lesões líticas e das deformações, em relação ao exame anterior.

Quadro I

Análises/Data	27/10/97	12/3/98	26/10/98	12/11
Hb (g/dl)	7,7	11,0	14,8	15,0
Leucocitos	6100	3300	5200	4900
N (%) / L (%)	64/21	35/49	47/31	58/19
E / B / M (%)	3/0/10	4/0/5	8/0/11	20/1/1
VS (mm/1 ^a h)	120	38		6
Proteínas Totais (g/dl)	14,4	8,1	7,9	9,0
Creatininemia (UI/l)	1,0	0,9	0,8	1,1
Ig G (g/dl)	9,260	1,759		2,283
λ (g/dl)	10,300	1,560		0,258
Anti- VIH 1, 2		Elisa ⁺	W blot 1	
HCV, HBV	Neg.		Neg.	
CD4		220	340	486
Carga Viral		29084	<50	<50