

Zakażenie wirusem HIV jest związane z częstszym występowaniem nowotworów.

Niektóre z nich (mięsak Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze, rak szyjki macicy) są tak charakterystyczne dla zakażenia HIV, że stwierdzenie ich u chorych HIV(+) upoważnia do rozpoznania AIDS. Nowotwory układu krwiotwórczego w przebiegu zakażenia HIV występują rzadko. Przypadki ostrej białaczki szpikowej są opisywane w literaturze najczęściej jako pojedyncze doniesienia kazuistyczne.

W pracy przedstawiono przypadek ostrej białaczki mielomonoblastycznej (wg FAB-M5a) u 25-letniej kobiety zakażonej HIV, EBV i z mięsakiem Kaposiego (KS). W wyniku leczenia cytostatyycznego (indukcja: arabinozyd cytozyny 200 mg/m²/dobę przez 5 dni + etopozyd 100 mg/dobę przez 5 dni, idarubicyna 10 mg/m²/dobę przez 3 dni, I konsolidacja: arabinozyd cytozyny 1,5 g/m² + mitoksantron 10 mg/m² przez 3 dni, II konsolidacja: arabinozyd cytozyny 3 g/m² co 12 godz. przez 3 dni) uzyskano trwającą 6 mies. remisję hematologiczną i regresję KS. Chora otrzymywała jednocześnie skojarzone leczenie antyretrowirusowe (ARV). Nie obserwowano zwiększenia wirerii HIV w trakcie chemioterapii. Liczba limfocytów T CD4+ utrzymywała się powyżej 200 kom./μl. Wprowadzenie ARV pozwalające na kontrolę replikacji wirusa i redukcję infekcji oportunistycznych oraz wydłużenie czasu przeżycia stworzyło nowe możliwości leczenia nowotworów u chorych zakażonych HIV. Coraz powszechniej stosuje się standardowe schematy chemioterapii, często wspomagane przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku. Nieliczne doświadczenia w leczeniu AML u chorych HIV(+) oraz brak algorytmu postępowania sprawiają, że każdy przypadek traktowany jest indywidualnie.

Słowa kluczowe: wirus zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV), ostra białaczka szpikowa (AML), chemioterapia, leczenie antyretrowirusowe.

Ostra białaczka szpikowa w przebiegu AIDS – opis przypadku

Acute myeloid leukaemia in a patient with AIDS – case report

Elżbieta Kisiel¹, Piotr Centkowski¹, Krzysztof Warzocha¹, Regina B. Podlasin²

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Oddział IV, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Wstęp

Choroby nowotworowe występują w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) znacznie częściej niż w immunokompetentnej populacji.

Niektóre z nich (mięsak Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze, rak szyjki macicy) są tak charakterystyczne dla zakażenia HIV, że stwierdzenie ich u chorych HIV(+) upoważnia do rozpoznania AIDS [1]. Obok wymienionych, związanych z AIDS nowotworów (AIDS-defining cancers – AIDS-dc), do najczęściej spotykanych należą: rak odbytu, ziarnica złośliwa, rak skóry, płuc i wątroby. Wprowadzenie w 1996 r. leczenia antyretrowirusowego (ARV) zmieniło statystykę nowotworów towarzyszących zakażeniu HIV. Zdolność do długotrwałej rekonstrukcji układu odpornościowego (zwiększenie liczby limfocytów CD4+) spowodowała zmniejszenie częstości występowania mięsaka Kaposiego i chłoniaków nieziarniczych, pozostając jednak bez wpływu na liczbę rozpoznań chłoniaka Burkitta, ziarnicy złośliwej, raka odbytu, czy raka szyjki macicy. Wraz z wydłużeniem życia chorych zwiększa się częstość występowania nowotworów związanych z wiekiem, pojawiają się też nowotwory wtórne do stosowanej uprzednio chemioterapii czy radioterapii [2, 3].

Zjawisko to potwierdzają wyniki wielośrodkowej analizy retrospektywnej, dzielącej czas obserwacji na okresy przed wprowadzeniem ARV i po wprowadzeniu ARV (1984–1990, 1990–1995), (1995–2000, 2000–2006). Wykazano wzrost zapadalności na AIDS-dc w okresie wczesnym i późnym przed wprowadzeniem ARV (7,6 do 14,2/1000 chorych rocznie), oraz znaczne jej zmniejszenie w okresie wczesnym i późnym po wprowadzeniu tej terapii – odpowiednio 5,4 i 2,7/1000 chorych rocznie. Odwrotną tendencję zanotowano dla nowotworów HIV-niezależnych – odpowiednio dla wymienionych okresów – 2,9, 2,8, 4,2, 6,7/1000 chorych rocznie [4]. Podobne dane opublikował *National Cancer Institute* w USA. Porównując lata 1991–1995 i 1996–2002, wykazano prawie dwukrotny wzrost zapadalności na nowotwory HIV-niezależne [5]. Nowotwory układu krwiotwórczego w przebiegu zakażenia HIV występują rzadko, są opisywane w literaturze najczęściej jako pojedyncze doniesienia kazuistyczne. W dalszej części pracy przedstawiono przypadek ostrej białaczki szpikowej w przebiegu AIDS.

Opis przypadku

Dwudziestopięcioletnia kobieta, od 2 lat leczona z powodu zakażenia HIV, w lipcu 2007 r. została przeniesiona z Oddziału Zakaźnego do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) z podejrzeniem ostrej białaczki szpikowej. Od kwietnia 2005 r. chora otrzymywała leczenie antyretrowirusowe (ARV) przy użyciu zestawu: tenofovir (TDF) + lamiwudyna (3TC) + newirapina (NVP). Ocena skuteczności leczenia ARV (CD4+, CD8+, HIV RNA) wskazywała na dobrą kontrolę wirerii i sprawną (ilościową) odbudowę układu immunologicznego. W czerwcu 2007 r. z powodu utrzymującej się od miesiąca gorączki, bólu gardła i osłabienia pacjentka była hospitalizowana na

HIV-infected subjects are at increased risk of developing several cancers. Three of them – Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma and invasive cervical cancer – are accepted as AIDS-defining malignancies. Acute myeloproliferative diseases are rare in HIV-infected individuals. HIV-seropositive patients with acute myeloid leukaemia (AML) are presented in the literature as isolated case reports. We describe a case of acute myeloid leukaemia (FAB-M5a) with Kaposi's sarcoma occurring in a HIV/EBV coinfecting woman, sequentially treated with highly active antiretroviral therapy (ARV). She received treatment with a standard AML induction regimen consisting of infusion of cytarabine 200 mg/m² daily for 5 days, etoposide 100 mg daily for 5 days and idarubicin 10 mg/m² daily for 3 days, followed by double consolidation chemotherapy (I – cytarabine + mitoxantrone, II HD cytarabine). Complete remission (CR) lasting six months was achieved. HIV viral load increase was not observed. CD4+ cell count has remained above 200/μl. ARV has resulted in a significant decline of mortality and opportunistic infections, improving overall survival among HIV-infected patients. Conventional chemotherapy regimens often followed by haematopoietic stem cell transplantation have become commonly used. As acute myeloid leukaemia is rare in HIV-infected individuals, recommendations on treatment have not been defined and each case is treated individually.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), acute myeloid leukaemia (AML), chemotherapy, highly active antiretroviral therapy.

Oddziale Chorób Zakaźnych, gdzie stwierdzono głęboką niedokrwistość i małopłytkowość oraz narastającą leukocytozę. W trakcie hospitalizacji w wyniku rozległych obustronnych wylewów przedsiatkówkowych i krwotocznego odwarstwienia siatkówki oka lewego wystąpiło nagłe obustronne niedowidzenie. Przy przyjęciu do Kliniki Hematologii IHiT chora była w stanie ogólnym ciężkim, gorączkowała (temperatura do 40°C), skarżyła się na ból gardła, nasilający się przy przełykaniu. Na skórze tułowia i kończyn górnych były widoczne cechy skazy małopłytkowej. Stwierdzono przerost dziąseł, krwotoczne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz powiększenie migdałków podniebiennych z głębokimi, kryptowatymi owrzodzeniami. Węzły chłonne obwodowe nie były powiększone. Badania obrazowe poza umiarkowaną splenomegalią nie wykazały odchyłań od normy. W morfologii obserwowano leukocytozę (WBC – 132 × 10³/μl), niedokrwistość (HGB – 7,5 g/dl) i małopłytkowość (PLT – 24 × 10³/μl). W rozmazie krwi obwodowej dominowały monocytoty (74%). Komórki blastyczne stanowiły 13%. W badaniu histopatologicznym bogatokomórkowego szpiku przeważała linia granulocytowa (MPO+), reprezentowana przez postacie niedojrzałe. Nie ujawniono wśród nich komórek z ekspresją CD34+. Fenotyp komórek szpiku był następujący: CD33+, CD13+ z ekspresją antygenów charakterystycznych dla linii monocytowej (CD64+ CD116+). Część z tych komórek wykazywała ekspresję antygenów typowych dla monocytów dojrzałych (CD14+, CD36+). Nie wykazano ekspresji antygenów komórek młodych (CD34+ i CD133+). Liczba limfocytów T CD4+ we krwi obwodowej wynosiła 500 kom./μl. Poza niewielkim zwiększeniem aktywności LDH (242 j.m./l) w surowicy badania biochemiczne pozostawały w normie. Wiremia HIV była poniżej poziomu detekcji. Na podstawie obecności swoistych przeciwciał w klasie IgM i IgG stwierdzono zakażenie wirusem Epstein-Barr (EBV), a metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) potwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa – EBV DNA – 470 kopii/ml.

W badanym kariotypie (GTG) stwierdzono trisomię chromosomu 9. Nie wykazano obecności AML1 – ETO t (8; 21)(q22; q22), CBFβ-MYH11 inv (16)(p13; q22), FLT3 – ITD. Rozpoznano zakażenie *Candida glabrata* (plwocina, wymaz z gardła, posiew moczu, wymaz z odbytu), w posiewie moczu wyhodowano *Enterococcus faecium*.

Zastosowano leczenie zgodnie z antybiogramem (antybiotyki szerokospektralne, azole). Kontynuowano leczenie ARV (TDF+3TC+NVP), utrzymując dobrą odpowiedź immunologiczną i wirusologiczną: CD4+ – 561 kom./μl, CD8+ – 355 kom./μl, CD4/CD8 = 1,58; HIV RNA = 57 kopii/ml. Ze względu na zakażenie HIV, zakażenie EBV, infekcję grzybiczą, oraz trudności w jednoznacznej interpretacji wyników badań szpiku nie podejmowano leczenia indukcyjnego, włączając cytoredukcyjnie hydroksycarbamid (3 g/dobę). Lek odstawił po 4 dniach z powodu gwałtownej redukcji liczby leukocytów. Po 7 dniach hospitalizacji uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego, normalizację temperatury ciała, ustąpiły owrzodzenia migdałków podniebiennych, choć w dalszym ciągu utrzymywał się przerost dziąseł. W trakcie pobytu chora wymagała przetaczania koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi. Pacjentka przed ukończeniem leczenia wpisana została na własne żądanie do domu. Po 3 tyg. chora zgłosiła się na Oddział Zakaźny z powodu gorączki i skazy małopłytkowej (PLT – 24 × 10³/μl). Na skórze podudzi pojawiły się rozsiane plamisto-wyniosłe, brązowe zmiany, makroskopowo mogące odpowiadać mięsakowi Kaposiego, aczkolwiek ze względu na utrzymującą się małopłytkowość weryfikacja histopatologiczna zmian była niemożliwa. We wrześniu 2007 r. pacjentka ponownie została skierowana do IHiT. Utrzymywała się temperatura ok. 38°C, rozległe zmiany zapalne jamy ustnej z masywnym przerostem dziąseł. Na kończynach dolnych obserwowano zmiany skórne, opisane powyżej. Stwierdzano głęboką niedokrwistość (Hb – 6,1 g/dl) i małopłytkowość (PLT – 4 × 10³/μl), liczba leukocytów (WBC) wynosiła 5,6 × 10³/μl, w tym 18% stanowiły komórki blastyczne. W badaniu cytologicznym ubogokomórkowego szpiku odsetek blastów stanowił 45%. Immunofenotyp komórek szpiku był następujący: komórki monocytoidalne – 53,5%, CD13+ – 92,8%, CD33+ – 95,8%, CD15+ – 28,6%, CD64+ – 94,9%, CD117+ – 69,3%, CD116+ – 11,1%,



Ryc. 1. Przerost dziąseł
Fig. 1. *Gingival hypertrophy*



Ryc. 2. Mięsak Kaposiego
Fig. 2. *Kaposi's sarcoma*

CD34+ – 0,8%. Rozpoznano ostrą białaczkę monoblastyczną – M5a wg FAB.

Liczba limfocytów CD4+ we krwi obwodowej w chwili rozpoznania wynosiła 561 kom./ μ l.

Zdecydowano o włączeniu leczenia indukującego – arabinozyd cytozyny (Ara-C) 100 mg/m² przez 5 dni + daunorubicyna (DNR) 40 mg/m² przez 3 dni. Chora otrzymywała profilaktycznie leki przeciwgrzybicze. W schemacie leczenia ARV newirapinę (NVP) zastąpiono kaletrą (lopinawir/rytonawir, LPV/r). Po krótkim, kilkudniowym okresie leukopenii (7.–10. doba od rozpoczęcia indukcji) obserwowano szybki wzrost liczby leukocytów. Ponownie pojawiła się gorączka, nastąpiła progresja zmian skórnych na kończynach dolnych. Klinicznie nie stwierdzano cech infekcji.

Morfologia była następująca: WBC – 6,5 × 10³/ μ l (82% – komórki blastyczne), HB – 6,8 g/dl, PLT – 30 × 10³/ μ l. Dwa tygodnie po podaniu leczenia indukującego włączono kurs reindukujący. Chora otrzymała: AraC 200 mg/m² przez 5 dni, idarubicynę 10 mg/m² przez 3 dni i etopozyd 100 mg/dobę przez 5 dni. Okres pancytopenii po chemioterapii był powikłany grzybicą narządową. Stwierdzano rozległe zmiany grzybicze jamy ustnej i przetyku, pojawił się plyn w lewej jamie opłucnej. We krwi i na cewniku wktucia centralnego zidentyfikowano drożdżaki (*Candida albicans* i *Candida glabrata*).

Obserwowano kilkudniową ciężką biegunkę. W kale obok *Candida glabrata* wyhodowano *Clostridium difficile*. Chora wymagała częstej substytucji preparatami krwi.

Utrzymywała się gorączka. Po tygodniowym, nieskutecznym leczeniu amfoterycyną lipidową włączono kaspofunginę. Chora otrzymywała antybiotyki szerokospektralne, albuminy 20%, amfoterycynę wziewnie. Kontynuowano w pełnych dawkach ARV (3TC + TDF + LPV/r). Po 10 dniach uzyskano normalizację temperatury ciała, ustąpiły zmiany grzybicze w jamie ustnej. Radiologicznie w płucach nie stwierdzano odchylenia od stanu prawidłowego. Nastąpiła również wyraźna regresja zmian skórnych na kończynach dolnych do prawie niewidocznych, pojedynczych, płaskich przebarwień. Morfologia krwi obwodowej była następująca: WBC – 2,7 × 10³/ μ l, HB – 11,9 g/dl, PLT – 372 × 10³/ μ l. Obraz szpiku w badaniu cytologicznym był prawidłowy. Immunofenotyp komórek szpiku potwierdził remisję hematologiczną. Odsetek komórek CD64+ CD33+ CD117+ (ocena choroby resztkowej) wynosił 0,41%, limfocyty CD4+ 286 kom./ μ l, liczba kopii RNA HIV we krwi obwodowej 110 kopii/ml. Chora w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu 19.10.2007 r. Przyjęta została ponownie planowo 5.11.2007 r. W badaniu przedmiotowym poza niedowidzeniem, wynikającym z odwarstwienia siatkówki, nie stwierdzano odchylenia od normy. Morfologia krwi, rozmaz krwi obwodowej oraz badanie cytologiczne szpiku były prawidłowe. W dniach 9–11.11.2007 r. podano I kurs konsolidujący wg schematu HAM: Ara-C 1,5 g/m² + mitoksantron 10 mg/m² przez 3 dni.

Kontynuowano ARV oraz profilaktykę przeciwgrzybiczną (itronazol). Mimo długiego okresu cytopenii po leczeniu cytostatycznym nie obserwowano powikłań infekcyjnych. Nie zanotowano także wzrostu wirerii HIV, ani istotnej depresji immunologicznej (CD4+ – 197 kom./ml, CD8+ 195 kom./ml, CD4/CD8 = 1, HIV RNA < 40 kopii/ml). Chora została wypisana do domu 6.12.2007 r. Badania kontrolne, wykonane 4 tyg. później potwierdziły remisję hematologiczną. W II kursie konsolidacji zastosowano Ara-C w dawkach 3 g/m² co 12 godz. przez 3 dni (HD-Ara-C). Prowadzono równoległe profilaktykę przeciwgrzybiczą, kontynuowano ARV. Nie obserwowano powikłań w trakcie leczenia. W kwietniu 2008 r. utrzymywała się remisja hematologiczna, z chorobą resztkową poniżej 1%. Pacjentka otrzymała I kurs chemioterapii podtrzymującej DNR 40 mg/m² (2 dni) + AraC 100 mg/m² (5 dni). W okresie cytopenii po chemioterapii rozwinęły się objawy zapalenia lewej gałki ocznej. Mimo licznych konsultacji okulistycznych nie ustalono jednoznacznie etiologii tych zmian. W badaniach dodatkowych nie stwierdzano cech czynnego zakażenia CMV (DNA w surowicy niewykrywalne), zanotowano natomiast wysokie miano przeciwciał przeciw *Toxoplasma gondii* (w klasie IgG > 300 j., w klasie IgM – nieobecne). Ogólne i miejscowe podawanie antybiotyków (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, spiramycyna), kortykosteroidów (deksametazon) i kontynuowanie leczenia antyretrowirusowego nie przyniosły poprawy. W maju 2008 r. wykonano kontrolne badanie cytologiczne szpiku, stwierdzając nawrót białaczki (7,5% blastów, 27,5% komórek monocytoidalnych). Ze względu na aktywny proces zapalny w obrębie gałki ocznej odstąpiono od che-

mioteraapii, stosując wyłącznie leczenie objawowe. Liczba leukocytów nie przekraczała $1 \times 10^3/\mu\text{l}$. Od 30.06 do 14.08.2009 r. pacjentka była hospitalizowana w Szpitalu Zakaźnym z powodu ciężkiej infekcji o etiologii bakteryjno-grzybiczej. Po wyleczeniu zakażenia, ze względu na dynamiczną progresję białaczki (WBC – $83 \times 10^3/\mu\text{l}$, w tym 98% blastów, masywny naciek dziąseł, zmiany naciekowe na skórze kończyn dolnych) podjęto kolejną próbę leczenia cytostatycznego. Chora otrzymywała etopozyd i AraC przez 3 dni. Zmarła wśród objawów wstrząsu septycznego, przed ukończeniem chemioterapii. Remisja hematologiczna trwała 6 mies.

Dyskusja

Ostra białaczka szpikowa (AML) w przebiegu zakażenia HIV należy do rzadkości. W raporcie *Seattle Adult/Adolescent Spectrum of HIV-Related Diseases Project*, obejmującym dziesięcioletnie obserwacje 12 182 chorych nie wykazano przypadku AML [6, 7]. Ani jednego przypadku nie zanotowano również w latach 1989–2002 wśród 1000 chorych HIV(+) w Kalifornii [8]. Nie ma bezpośrednich dowodów na leukemogenne działanie HIV, niemniej wielu autorów zwraca uwagę na zdolność wirusa do bezpośredniego indukowania zmian mielodysplastycznych [9]. Mielodysplazja może być także ubocznym efektem działania analogów nukleozydowych, takich jak azydotymidyna [10, 11]. Cytopenie, obserwowane u większości chorych w trakcie terapii ARV, są najczęściej wynikiem przewlekłego zakażenia HIV, współistniejących zakażeń oportunistycznych lub leków stosowanych w ich profilaktyce i terapii. Badanie histopatologiczne szpiku u tych chorych nie jest standardem, choć jak podkreślają niektórzy autorzy, może to opóźnić rozpoznanie AML. Opisywana w niniejszej pracy pacjentka leczenie ARV rozpoczęła na 2 lata przed rozpoznaniem AML. Z powodu niedokrwistości i małopłytkowości wielokrotnie wymagała substytucji preparatami krwiopochodnymi. Nie wykonywano w tym czasie badania szpiku i choć to mało prawdopodobne, nie można wykluczyć mielodysplazji poprzedzającej AML. Większość opisywanych w literaturze przypadków AML towarzyszących zakażeniu HIV to w klasyfikacji FAB białaczki M4/M5 (49–52% wszystkich rozpoznanych przypadków) [9, 10]. Istnieje pogląd, że związek białaczki mielomonoblastycznej z zakażeniem HIV nie jest przypadkowy. Izolowano wirusa HIV z krążących monoblastów chorych na AML i wykazano dowody ich replikacji w tych komórkach [12]. Poza bezpośrednim wpływem onkogennym HIV mógłby indukować leukemogenezę poprzez działanie wydzielanej przez zakażone komórki proteiny Tat (*transactivating protein*) – białka o właściwościach angiogenetycznych. Udowodniono, że podanie myszom transgenicznym izolowanego białka Tat wywołuje mięsak Kaposiego [13]. Białko Tat ma zdolność konkurencyjnego wypierania zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) z wiązań z proteoglikanami, co sprawia, że pojawia się wolna, rozpuszczalna postać bFGF, stymulująca mielopoiezę poprzez znajdujące się na komórkach progenitorowych receptory dla bFGF [14]. Udowodniono, że Tat wywiera bezpośredni wpływ na aktywację szlaków zależnych od jądrowego czynnika κB (NF- κB) [15]. Jednak zni-

koma liczba rozpoznań AML w przebiegu zakażenia HIV i badania Farbera [16], które nie potwierdziły obecności wirusa HIV w monocytach krwi obwodowej u chorych zakażonych HIV z AML M4, budzą wątpliwości co do tej teorii. Wydaje się, że w patogenezie AML w opisywanym przypadku pewną rolę mogła odgrywać infekcja EBV stwierdzona w chwili rozpoznania. Liczne prace podkreślają znaczenie EBV jako niezależnego czynnika ryzyka rozwoju nowotworów w zakażeniu HIV; EBV wykazano w 36% chłoniaków u dzieci z AIDS [17].

Interesujące wyniki obserwacji dzieci HIV(+) z towarzyszącym zakażeniem EBV przedstawili Brad i wsp. [18]. Porównywano dwie grupy dzieci HIV(+): z liczbą limfocytów CD4+ > 200 kom./ μl i liczbą limfocytów CD4+ < 200 kom./ μl . W pierwszej grupie miano EBV było znamienne wyższe, jeśli zakażeniu HIV towarzyszyła choroba nowotworowa. W drugiej grupie obecność nowotworu nie wiązała się natomiast z wyższym mianem EBV. Autorzy sugerują, że istnieje pewien krytyczny stopień limfopenii, poniżej którego z braku komórek docelowych replikacja EBV maleje. ARV prowadzi do wzrostu liczby limfocytów CD4+ i w konsekwencji zmniejsza częstość zakażeń oportunistycznych, w tym zakażenia EBV. Niemniej u pewnego odsetka pacjentów HIV(+), mimo długotrwałej normalizacji liczby limfocytów CD4+, nadal stwierdza się wysokie miano EBV. Próbę wytłumaczenia tego zjawiska podejmuje Gasser, identyfikując ilościowo specyficzne dla EBV limfocyty CD4+. Stwierdzono, że pacjenci z pierwotnymi chłoniakami układu nerwowego, mimo prawidłowej liczby komórek CD4+, mieli głęboki deficyt limfocytów CD4+, specyficznych dla EBV. Takiej dysfunkcji nie stwierdzano u chorych bez nowotworu [19]. Pomimo że w trakcie całej choroby u opisywanej pacjentki obserwowano ilościową odbudowę układu immunologicznego, to nie oceniano sprawności odpowiedzi komórkowej na poszczególne patogeny, w tym EBV.

W dobie ARV, coraz dłuższego życia chorych i licznych doświadczeń w leczeniu chłoniaków w przebiegu HIV, konwencjonalna chemioterapia, autotransplantacje czy allotransplantacje komórek macierzystych stały się standardem leczenia. Nie ma jednak algorytmu postępowania w AML. Najwięcej danych dostarcza praca przeglądowna z 2002 r.

Aboulafia i wsp. [9], prezentując 5 chorych, których leczyli, dokonali przeglądu dostępnych w literaturze od 1981 r. do 2001 r. 42 przypadków AML w przebiegu zakażenia HIV.

Dwudziestu dziewięciu z 47 chorych otrzymało leczenie indukcyjne. Remisję uzyskano w 83% przypadków, choć autorzy tego przeglądu podkreślają fakt, że kryteria remisji nie w każdym publikowanym przypadku są jednoznaczne. Ponad połowa chorych miała nawrót białaczki. Pięciu chorych zmarło z powodu powikłań po chemioterapii. Średni czas przeżycia w grupie chorych leczonych wynosił 7,5 mies., w grupie chorych nieleczonych miesiąc. Istotnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia chorych była liczba limfocytów CD4+ (< 200 kom./ μl = 7 tyg., > 200 kom./ μl = 7 mies.). Brak szczegółów dotyczących leczenia i dalszych obserwacji czyni ten raport niekompletnym i znacznie ogranicza jego wartość. W tabeli 1. przedstawiono schemat i wyniki leczenia 5 opisanych przez autorów przypadków.

Tabela 1. Ostra białaczka szpikowa w przebiegu HIV. Schemat i wyniki leczenia [9]**Table 1.** Acute myeloid leukaemia in HIV-1 infection. Treatment and results [9]

FAB	CD4+/ μ l	Leczenie	Odpowiedź	Kolejna linia leczenia	Całkowite przeżycie
M4	118	Ara-C + Ida	NR	HU	7 mies.
M2	15	bez leczenia	–	–	1 tydz.
M5	14	HU	NR		1 tydz.
M4	56	HU + TG	NR		4 mies.
M1	442	Ara-C + DNR (3 + 7)	CR	bez konsolidacji; nawrót po 18 mies. ponownie podano Ara-C + DNR (3 + 7)	CR w chwili publikacji doniesienia

FAB – podtyp ostrej białaczki wg klasyfikacji FAB; CD4 – liczba komórek CD4+ we krwi obwodowej; Ara-C – arabinozy cytozyny; Ida – idarubicyna; HU – hydroksymocznik; TG – 6-tioguanina; DNR – daunorubicyna; NR – brak odpowiedzi; CR – remisja całkowita

W opisywanym przez nas przypadku w chwili rozpoznania AML liczba limfocytów CD4+ wynosiła 500 kom./ μ l. Współistniejące zakażenie EBV oraz nieprawidłowy kariotyp (trisomia 9) zapewne obciążały rokowanie. Rozsiane zmiany na kończynach dolnych o typie mięsaka Kaposiego upoważniały do rozpoznania AIDS.

Chora otrzymała pełne, standardowe leczenie cytostaticzne. Stosowano skuteczne przeciwwirusowo i immunologicznie leczenie ARV. Okres granulocytopenii po chemioterapii indukcyjnej powikłany był grzybicą narządową, nie obserwowano natomiast powikłań infekcyjnych po kursach konsolidacyjnych. Remisję hematologiczną uzyskano po kursie reindukcyjnym; trwała ona 6 mies. Należy zwrócić uwagę na szybkie ustąpienie zmian skórnych w trakcie leczenia. Niewykluczone, że istotną rolę w tej poprawie należy przypisać zmianie schematu ARV. Rozpoznanie chorób rozrostowych (AML i KS) było przyczyną zamiany stosowanego dotychczas nienukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NNRTI) – newirapiny – na inhibitor proteazy (PI) – lopinawir – wzmocniony rytonawirem (LPV/r, Kaletra). Wykazano, że PI wpływają hamująco na procesy angiogenezy, wzrostu i inwazyjności guza, zapalenia, prezentacji antygenów, przeżycia i apoptozy komórek oraz remodelingu tkanek [20, 21]. U przedstawianej w pracy chorej obserwowana regresja zmian makroskopowo odpowiadających KS mogła być wynikiem zmiany zastosowanej w leczeniu ARV, choć nie można wykluczyć, że była ona skutkiem leczenia cytostaticznego.

Istotny postęp, jaki dokonał się w leczeniu HIV po wprowadzeniu leczenia ARV, pozwalający na kontrolę replikacji wirusa, redukcję infekcji oportunistycznych oraz przedłużenie życia chorych, zrewidował pogląd na temat leczenia współistniejących z zakażeniem chorób nowotworowych. Coraz częściej stosowana jest agresywna chemioterapia, wspomagana przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku. Choć rokowanie w AML u chorych HIV(+) jest złe, w wielu przypadkach zastosowanie standardowego leczenia cytostaticznego doprowadza do remisji choroby. Wydaje się, że obok liczby limfocytów CD4+ istotnym czynnikiem rokowniczym są współistniejące infekcje, w tym przede wszystkim zakażenie EBV. Nieliczne doświadczenia w leczeniu AML u chorych HIV(+), brak algorytmu postępowania terapeutycznego sprawiają, że każdy przypadek traktowany jest indywidualnie.

Piśmiennictwo

1. Tserenpuntsag B, Kołacińska A, Jabtonowska E. Nowotwory związane z AIDS w erze skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (HAART). *Przeegl Epidemiol* 2007; 61: 529-34.
2. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 962-72.
3. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G. Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-32.
4. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, Fraser S, Agan BK, Wegner S. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009; 23: 41-50.
5. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123: 187-94.
6. Buskin SE, Sohlberg EH. Seattle Adult/Adolescent Spectrum of HIV-Related Diseases semi-annual aggregate report: January 29, 2001 Seattle and King County: Public Health. <http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102261723.html>
7. Uhlenkott MC, Buskin SE, Kahle EM, Barash E, Aboulafia DM. Causes of death in the era of highly active antiretroviral therapy: a retrospective analysis of a hybrid hematology – oncology and HIV practice and the Seattle/King county adult/adolescent spectrum of HIV-related diseases project *Am J Med Sci* 2008; 336: 217-23.
8. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease (ASD) Annual Summary Report 1990-2002 <http://publichealth.lacounty.gov/hiv/reports/projectrepts/asdreport2004.pdf>
9. Aboulafia DM, Meneses M, Ginsberg S, Siegel MS, Howard WW, Dezube BJ. Acute myeloid leukemia patients infected with HIV-1 *AIDS* 2002; 16: 865-76.
10. Hentrich M, Rockstroh J, Sandner R, Brack N, Hartenstein R. Acute myelogenous leukaemia and myelomonocytic blast crisis following polycythemia vera in HIV positive patients: report of cases and review of the literature. *Ann Oncol* 2000; 11: 195-200.
11. Inoue T, Cronkite EP, Hirabayashi Y, Bullis JE Jr, Mitsui H, Umemura T. Lifetime treatment of mice with azidothymidine (AZT) produces myelodysplasia. *Leukemia* 1997; 11 Suppl 3: 123-7.
12. Murthy AR, Ho D, Goetz MB. Relationship between acute myelomonoblastic leukemia and infection due to human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 254-256.
13. Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, et al. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988, 335: 606-611.

14. Wilson EL, Rifkin DB, Kelly F, Hannocks MJ, Gabrilove JL. Basic fibroblast growth factor stimulates myelopoiesis in long-term human bone marrow cultures. *Blood* 1991; 77: 954-60.
15. Dandekar DH, Ganesh KN, Mitra D. HIV-1 Tat directly binds to NFkappaB enhancer sequence: role in viral and cellular gene expression *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 1270-8.
16. Farber CM, Ferehans W, Capel P, Delforge M-L, Liesnard C, van Vooren JP. Chemotherapy of acute myeloblastic leukemia in an HIV carrier. *Clin J Hematol* 1993, 51: 180.
17. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Molecular and virologic characteristics of lymphoid malignancies in children with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 152-9.
18. Brad H. Pollock, Hal B. Jenson, Charles T. Leach, Kenneth L. McClain, Robert E. Hutchison, Risk Factors for Pediatric Human Immunodeficiency Virus-Related Malignancy. *JAMA* 2003; 289: 2393-9.
19. Gasser O, Bihl FK, Wolbers M, Loggi E, Steffen I, Hirsch HH, Günthard HF, Walker BD, Brander C, Battegay M, Hess C; Swiss HIV Cohort Study HIV patients developing primary CNS lymphoma lack EBV – specific CD4+T cell function irrespective of absolute CD4+T cell counts. *PLoS Med* 2007; 4: 110.
20. Chow WA, Jiang C, Guan M. Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: back to the future? *Lancet Oncol* 2009; 10: 61-71.
21. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol* 2003; 4: 537-47.

Adres do korespondencji

dr med. **Elżbieta Kisiel**
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. I. Gandhi 14
02-776 Warszawa
tel. +48 22 349 63 43
faks +48 22 349 63 35
e-mail: elzbietaki@wp.pl