

# Utilidad del estudio microscópico de medula ósea en pacientes con infección por VIH y pancitopenia

Héctor Manuel Madrigal-Jiménez<sup>a\*</sup> y Gabriela Hernández-Rivera<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Hematología, <sup>b</sup> Departamentos de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 04 de julio del 2005

aceptado: 19 de agosto del 2005

## RESUMEN

**Introducción:** El papel del examen de la medula ósea, en el diagnóstico de fiebre prolongada en pacientes con infección por VIH, ha sido bien establecido, pero aún no está bien estudiada la importancia de la información morfológica y etiológica obtenida en el subgrupo de pacientes con pancitopenia coexistente.

**Material y métodos:** En un estudio prospectivo reclutamos 31 pacientes con infección por VIH, con pancitopenia coexistente, con o sin fiebre. Se llevó a cabo en todos los casos el examen microscópico de la médula ósea, además de otros estudios para concretar un diagnóstico específico.

**Resultados:** La infección por Parvovirus correspondió a cinco casos, *Histoplasma capsulatum* cuatro casos, *Mycobacterium tuberculosis* dos casos, complejo *Mycobacterium avium* tres casos, VIH en tres casos, *Salmonella typhi* dos casos, sin agente aislado y neumonía en dos casos, sin agente aislado e infección intestinal en dos casos. Hubo un solo caso de cada una de las siguientes etiologías: Citomegalovirus, trimetoprim-sulfametoxazol, Enfermedad de Hodgkin, hipersplenismo, *Acinetobacter*, sin agente aislado y apendicitis por *Escherichia coli*, y síndrome hemofagocítico. Se logró el diagnóstico más probable mediante el análisis microscópico de la medula ósea en 12 de 31 pacientes (38.7%).

**Conclusión:** En este subgrupo de pacientes, el análisis microscópico de la medula ósea es un procedimiento apropiado, que permite además, un diagnóstico temprano en pacientes con y sin episodios febriles.

## Palabras clave:

VIH, pancitopenia, biopsia, medula ósea

## SUMMARY

**Introduction:** The role of bone marrow examination in the diagnosis of prolonged fever in HIV infected patients, has been well established, but the importance of the morphological and etiological analysis, obtained in patients with coexisting pancytopenia, has not been adequately described.

**Materials and methods:** In a prospective study, we recruited 31 HIV-infected patients with coexisting pancytopenia, with or without fever. Bone marrow examination was performed in all cases. Other studies were done to confirm diagnosis.

**Results:** Parvovirus infection was observed in 5 patients, *Histoplasma capsulatum* in 4, *Mycobacterium tuberculosis* in 2, *Mycobacterium avium* complex in 3, HIV in 3, *Salmonella typhi* in 2, pneumonia and an unknown agent in 2 and intestinal infection and an unknown agent in 2. Only one patient was included in the following diagnostic etiologies: cytomegalovirus, trimethoprim-sulfamethoxazole, Hodgkin's disease, hypersplenism, acinetobacter, appendicitis with an unknown agent, *E. coli*, and hemophagocytic syndrome.

We obtained a probable diagnosis in 12 out of 31 patients (38.7%), using bone marrow examination.

**Conclusion:** In this subgroup of patients, the microscopic analysis of bone marrow is an important clinical approach that can lead to an early diagnosis of patients with and without fever.

## Key words:

HIV, pancytopenia, biopsy, bone marrow

## Introducción

**E**n pacientes con infección por el VIH/SIDA existen numerosos estudios que demuestran la utilidad de esta prueba diagnóstica en la investigación de las causas de las alteraciones hematológicas (citopenias) que con frecuencia presentan estos pacientes<sup>1-14</sup> además de los que se han realizado con el objetivo de evaluar su utilidad en el diagnóstico de la fiebre prolongada o fiebre de origen desconocido.<sup>15-19</sup> En un estudio en España se demostró que 66% de los episodios de fiebre prolongada fueron causados por infecciones diseminadas y linfomas, y 30% pudieron ser diagnosticados por el examen morfológico y microbiológico de la médula

ósea.<sup>18</sup> Algunos autores sitúan la frecuencia de la observación de granulomas en la médula ósea de pacientes con infección diseminada por micobacterias en 40-60% de los casos, lo que permite instaurar tratamiento antituberculoso de forma rápida a la espera de resultados microbiológicos que confirmen el diagnóstico.<sup>20-27</sup>

En una serie retrospectiva, en un servicio especializado en VIH/SIDA en Londres, la utilidad diagnóstica de 122 muestras de médula ósea, realizadas para investigar fiebre, se logró determinar la causa en el estudio microscópico de la medula ósea en 33 casos (27%). Se concluyó además que el aspirado de medula ósea y la biopsia de hueso tienen utilidad diagnóstica, en casos de fiebre de origen desconocido, en pacientes con

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Héctor Manuel Madrigal Jiménez. Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Calle Vasco de Quiroga número 15, Col. Belisario Domínguez, Delegación Tlalpan C.P. 14000 México, D.F., México.

pancitopenia e investigación de linfoma, pero con poco valor en pacientes no febriles, con leucopenia, trombocitopenia, y anemia aisladas.<sup>20</sup> En ningún trabajo informado a la fecha, se hace un análisis exclusivo del subgrupo de pacientes con pancitopenia.

En este estudio intentamos determinar las causas que inducen pancitopenia en pacientes con infección por VIH/SIDA, con o sin fiebre, así como la utilidad del aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para el diagnóstico etiológico específico, se describen además las alteraciones morfológicas encontradas en el aspirado de médula ósea en estos pacientes.

## Material y métodos

De diciembre 2001 a diciembre 2004, se estudiaron de manera prospectiva, 39 pacientes, con infección por VIH/SIDA y pancitopenia en admisión hospitalaria. Los criterios de exclusión fueron:

- No contar con los estudios básicos para hacer un adecuado análisis de la etiología de la pancitopenia (se comentan en material y métodos).
- Pacientes con dos probables etiologías de la pancitopenia, en los casos en los que por falta de un seguimiento suficiente o falta de respuesta a un tratamiento específico, no se pudiera afirmar la etiología más probable.
- Pacientes que estuvieran recibiendo quimioterapia antineoplásica.

Se consideró pancitopenia, cuando simultáneamente, la cifra de leucocitos fuera menor a  $4.0 \times 10^9/L$ , la cifra de hemoglobina menor a 13 gr./dL en varones, menos de 12 gr./dL en mujeres; y la cuenta de plaquetas menor a  $150 \times 10^9/L$ .

Se consideró pancitopenia secundaria a medicamentos cuando éste hubiera sido administrado dentro de las primeras cuatro semanas del establecimiento de la pancitopenia, y que la discontinuación del fármaco autolimitara las citopenias, dentro de los primeros 30 días posteriores a la suspensión.

Se consideró pancitopenia secundaria a infección por VIH, cuando se descartaron otras causas, siempre que la instauración de terapia antiretroviral, lograra la desaparición de las citopenias, simultáneamente con una mejoría en cuanto a carga viral y cuenta de células CD4.

Se designó pancitopenia secundaria a infección por *Parvovirus*, cuando existió un cuadro de anemia grave y reticulocitopenia, simultáneamente con leucocitopenia y trombocitopenia, siempre y cuando:

- Existiera virtual ausencia de los precursores eritroides, a excepción de la presencia escasa de proeritroblastos grandes, en el contexto de una médula ósea normal.
- La ausencia de una explicación alternativa para la anemia basada en los hallazgos en la evaluación inicial o en el seguimiento.
- Anticuerpos IgM específicos para *Parvovirus* B19 positivos.

No se llevó a cabo detección de DNA de *Parvovirus* B19 mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa. Se determinó infección aguda, mediante anticuerpos IgM positivos.<sup>29</sup>

Se consideró el diagnóstico de síndrome hemofagocítico, de acuerdo a los criterios recomendados por el grupo de la sociedad para el estudio de enfermedades del histiocito de 1997.<sup>35</sup>

Se atribuyeron los casos de pancitopenia a una etiología infecciosa específica, siempre y cuando existieran cultivos positivos y/o, una respuesta adecuada al tratamiento específico. En todos los casos, el seguimiento clínico, descartó otra causa de la pancitopenia.

Se registró el uso reciente de medicamentos, incluyendo medicamentos antiretrovirales y tiempo de tratamiento con éstos, la presencia de síntomas que sugirieran actividad neoplásica como fiebre, pérdida de peso, diaforesis, adenomegalias y datos clínicos de infección reciente.

Se analizaron cifras de la citometría hemática, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, perfil de hierro, linfocitos CD4 positivos y carga viral.

En todos los casos, con o sin episodios febriles, se practicó hemocultivo, mielocultivos, urocultivos, aspirado de la médula ósea, biopsia de hueso, pruebas serológicas para virus de la hepatitis B y C, anticuerpos IgG e IgM contra *Citomegalovirus*, contra virus de *Epstein-Barr*, *Toxoplasma*, VDRL, anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA), anticuerpos IgG e IgM para *Parvovirus* B19, sólo en los casos en los que se sospechó infección por *Parvovirus*, así como estudios de imagen como tomografía computarizada y ecografía abdominal.

Se utilizó tinción de May-Grünwald-Giemsa para la valoración morfológica y la investigación de parásitos en las muestras. En el aspirado de médula ósea se determinó la abundancia celular, presencia de hipoplasia de la médula ósea o exclusivamente una línea celular (como hipoplasia de serie eritroide), plasmocitosis en médula ósea, número de linfocitos, la cuenta celular diferencial en médula ósea, el cociente de la relación serie granulocítica/eritroide, alteraciones de la relación entre granulocitos jóvenes y adultos, la presencia de hemofagocitosis, cúmulos linfocitarios, anomalías morfológicas. Asimismo, el material de aspirado se cultivó en el medio de Löwenstein-Jensen para el hallazgo de micobacterias durante ocho semanas y en el medio de Sabouraud para hongos.

El cilindro óseo se incluyó en metilmetacrilato y a los cinco días se realizó tinción con Giemsa para el examen morfológico, tinciones de Ziehl-Nielsen para la detección de infección por *Mycobacterium spp.* y de Grocott Gomori metenamina-nitrato de plata para los hongos. En biopsia de hueso se determinó la abundancia celular, aumento de reticulina, datos histológicos de infección por *Histoplasma*, granulomas que sugirieran micobacterias, infecciones virales o infiltración por linfoma.

El aspirado de médula ósea se analizó por dos hematólogos y la biopsia de hueso por un patólogo.

## Resultados

Se incluyeron 31 de los 39 pacientes, se informan sus características en el cuadro I. Es notorio que todos los pacientes tenían una cuenta de células CD4 muy baja (menor a 200 células/mm<sup>3</sup> en 3 pacientes y menor a 100 células/mm<sup>3</sup> en 28 de 31 pacientes) y una carga viral alta, a pesar de que 22 de los 31 pacientes tenían buen apego a la terapia antiretroviral altamente activa, con uso de tres drogas en promedio. Se

excluyeron ocho pacientes con pancitopenia e infección por VIH. Cuatro pacientes con hemocultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, en los que la muestra de biopsia de hueso fue insuficiente, lo cual también ocurrió en un paciente con cultivo positivo para *Histoplasma capsulatum*. En dos pacientes, con cultivos positivos para complejo *Mycobacterium avium*, hubo un corto seguimiento (fallecieron antes de determinar respuesta a tratamiento y completar estudios del protocolo), por lo que no se logró hacer diagnóstico diferencial, para atribuir la pancitopenia a esta infección. En un paciente con hemocultivo positivo para *Candida albicans*, y esplenomegalia de 18 cm en la tomografía de abdomen, también fue excluido por un seguimiento corto (falleció horas después de su ingreso a urgencias), no obtuvimos citometrías hemáticas anteriores que nos permitieran descartar la posibilidad de hiperesplenismo previo a la infección o demostrar respuesta a antimicóticos. La etiología se informa en el cuadro II. Sólo 3 de 31 pacientes tuvieron causas no infecciosas de la pancitopenia (enfermedad de Hodgkin, trimetoprim sulfametoxazol, e hiperesplenismo). En cuanto al caso del paciente con síndrome hemofagocítico, probable-

mente fue originado por una causa infecciosa, debido a que fue positivo para VDRL, anticuerpos treponémicos fluorescentes (no se llevó a cabo búsqueda de treponema en campo oscuro, ni reacción en cadena de la polimerasa) y no se identificó otro agente causal del síndrome hemofagocítico durante el seguimiento, teniendo resolución del cuadro con antibióticos de amplio espectro. En cuanto a la utilidad del estudio del aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, se logró el diagnóstico más probable en 12 de 31 pacientes (38.7%) en los cuales, hubo cuatro casos en los que se sospechó y después se confirmó infección por micobacterias, en los que en todos se encontraron granulomas en la biopsia de hueso. Cinco casos con pancitopenia secundaria a infección por *Parvovirus*, en los que la sospecha se obtuvo con el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso, un caso de histoplasmosis en el que se encontró a este microorganismo intracelular en la biopsia de hueso, un caso en el que se sospechó y después se confirmó un síndrome hemofagocítico y un caso de enfermedad de Hodgkin con infiltración en hígado y médula ósea, sin un ganglio periférico accesible para el diagnóstico.

**Cuadro I. Características de los pacientes con HIV / SIDA y pancitopenia**

Edad(Años)	Mediana 41.2 (18 a 68)*
Sexo masculino	27 de 31 pacientes (87 %)
Cuenta de CD4(células / mm3)	Mediana 41.96 (2 a 186)
Años de padecimiento de la infección por VIH	Mediana 3.1 (1 a 14 años)
Pacientes sin drogas anti- retrovirales	9 de 31 pacientes (29 %)
Numero de drogas anti-retrovirales (pacientes en tratamiento)	Mediana 3.2 (3 a 4)
Pacientes con uso de inhibidores de proteasa (pacientes en tratamiento)	10 de 22 pacientes (45.4 %)
Carga viral(copias / ml.)	Mediana 345,706.5 ( 50 a 5 20,000)

\* Intervalo

**Cuadro II. Causas de pancitopenia en pacientes con VIH / SIDA (n = 31)**

	Número y porcentaje de pacientes estudiados			Forma de obtención del diagnóstico
	Total	Con fiebre	Sin fiebre	
Infección por <i>Parvovirus</i>	5		5	Todos por AM ** y serología positiva
Infección por <i>Histoplasma capsulatum</i>	4	4		1 caso por AM y 3 por cultivos
Infección por CMA*	3	3		Todos por AM y cultivos
Infección por HIV	3		3	Exclusión de otras causas y respuesta a tratamiento
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2	2		2 por cultivos y 1 caso por AM
<i>Salmonella thyphi</i>	2	2		Cultivos
Sin agente aislado, asociada a neumonía	2	2		-
Sin agente aislado, con infección intestinal	2	2		-
Infección por <i>Citomegalovirus</i>	1	1		Por serología y respuesta a tratamiento
Trimetoprim sulfametoxazol	1		1	Exclusión de otras causas y respuesta a suspensión de la droga
Linfoma Hodgkin	1	1		Por AM y Biopsia de hígado
Hiperesplenismo	1		1	Exclusión de otras causas
<i>Acinetobacter</i>	1	1		Cultivos
Sin agente aislado, asociada a apendicitis	1	1		-
Infección por <i>Escherichia. coli</i>	1	1		Cultivos
Hemofagocitosis	1	1		Por AM
Total	31	21	10	12 por AM

\* Complejo *Mycobacterium avium*

\*\* Análisis microscópico de médula ósea

## Cuadro III. Alteraciones morfológicas

Causas de pancitopenia	Hiper celularidad	Hipo celularidad	Hiperplasia mieloide	Plasmocitosis	Presencia de macrófagos	Displasia
Histoplasmosis	+			+	+	+
Micobacterias	+		+	+	+	
Citomegalovirus	+		+			
HIV	+		+			
Bacterias*	+		+	> 15 %		
Trimetopri-sulfametoxazol		+				+
Linfoma de Hodgkin	+		+			

\*Incluye *Salmonella*, *Acinetobacter*, *Escherichia. Ccoli*.

No se describen los casos de hemofagocitosis, y de pancitopenia por infección de *Parvovirus*, ya que los cambios morfológicos son los mismos reportados en la literatura.

No se incluyen los casos en los que no se aisló agente infeccioso.

En los casos de pancitopenia sin episodios de fiebre, la etiología correspondió a todos los casos de infección por *Parvovirus*, a todos los casos de infección por VIH, y al de pancitopenia por trimetoprim sulfametoxazol. En el caso de la etiología en episodios febriles, correspondió a los casos de histoplasmosis, micobacterias, salmonela, enfermedad de Hodgkin, *Citomegalovirus*, *Acinetobacter*, infección por *Escherichia. coli*, hemofagocitosis, y en el caso de pacientes sin agente aislado, la pancitopenia apareció simultáneamente con neumonía o con cuadros de gastroenteritis y otro caso asociado a apendicitis. Es de notar los cinco casos de pancitopenia por *Parvovirus* en los que, en tres de estos casos, hubo transaminasemia y en ninguno hubo episodios febriles. En cuanto a la serología, tres pacientes tuvieron VDRL positivo y absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA). De éstos, correspondieron a un paciente con pancitopenia por VIH, al caso del paciente con síndrome hemofagocítico (en el que no se aisló otra causa infecciosa del síndrome hemofagocítico, cuyos síntomas y fiebre pudieron corresponder a sífilis secundaria), y a uno de los pacientes con pancitopenia por micobacterias. Las citopenias del paciente con VIH y las citopenias del paciente con *Mycobacterium tuberculosis*, remitieron con terapia anti-retroviral y tratamiento anti-tuberculoso, respectivamente. Hubo un paciente con pancitopenia secundaria a VIH, con serología positiva para infección crónica por virus de la hepatitis B pero con resolución de las citopenias con terapia anti-retroviral.

En cuanto a los hallazgos morfológicos notados sólo en el aspirado de médula ósea, estos fueron poco específicos (Cuadro III), sin embargo, permitieron la sospecha diagnóstica en los casos en los que se encontró ausencia de progenitores de serie eritroide o escasos proeritroblastos grandes, además de permitir la sospecha diagnóstica en el caso de síndrome hemofagocítico. En cuanto a las biopsias de hueso, permitieron el diagnóstico microscópico oportuno, en los casos de pancitopenia por micobacterias, debido a que se encontraron granulomas en cuatro de los cinco casos de pancitopenia por micobacterias (los dos casos de *Mycobacterium tuberculosis* y dos de tres casos de complejo *Mycobacterium avium*). Permite la sospecha diagnóstica oportuna en los casos de pancitopenia secundaria a infección por *Parvovirus*, al documentarse la ausencia de progenitores de serie eritroide. En el caso del paciente con enfer-

medad de Hodgkin, no se tuvo la sospecha diagnóstica hasta después de conocer la presencia de infiltración por enfermedad de Hodgkin en la biopsia de hueso. En el caso de *Histoplasma capsulatum*, fue posible hacer el diagnóstico microscópico observándose directamente al microorganismo en la biopsia de hueso (tuvo neumonía y también se aisló este agente en el cultivo del lavado bronquio alveolar) y por último, en el caso del paciente con síndrome hemofagocítico también permitió la sospecha diagnóstica y finalmente cumplió criterios por tener fiebre mayor a 38.5 grados por más de una semana, pancitopenia de la magnitud requerida para cumplir criterios, que no fue atribuible a otras causas, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia.

## Discusión

En el trabajo de Brook y cols.,<sup>20</sup> 22 pacientes afebriles, en los que se realizó aspirado de médula ósea y biopsia de hueso por pancitopenia, lograron documentar en 17 de estos casos, sólo cambios asociados a VIH, y se concretó un diagnóstico específico, sólo en cinco pacientes (en tres infecciones micobacterianas, en un paciente con síndrome hemofagocítico, y en otro se demostró deficiencia de vitamina B12).<sup>20</sup> Esto contrasta con nuestros resultados, en función de que, en 10 pacientes afebriles, se logró la sospecha diagnóstica más probable en cinco, con el análisis de la médula ósea (los cinco casos de pancitopenia por infección por *Parvovirus*). En el presente trabajo, se logró el diagnóstico más probable por microscopia en el 38.7% de los casos independientemente de la presencia o no de fiebre, por lo que consideramos que en estos casos, es un procedimiento de gran utilidad, además de que permite un diagnóstico temprano, antes de tener los resultados de los cultivos. Las anomalías hematológicas en los pacientes con VIH/SIDA, podrían estar relacionadas a un número disminuido de células progenitoras hematopoyéticas, o a una modulación defectuosa de su crecimiento.<sup>28</sup> En este estudio, tenemos sólo tres de 31 casos de pancitopenia sin cuadros febriles, con desaparición de las citopenias, sólo con terapia anti-retroviral, por lo que consideramos que en casos de pancitopenia, siempre deberá descartarse infección por oportunistas, antes de atribuirse a mielosupresión por VIH.

Sólo cinco de los 31 pacientes no estaban usando trimetoprim sulfametoxazol, y aunque todos los pacientes estuvieron bajo tratamiento con antibióticos, anti-retrovirales, antagónistas H2, sólo en uno de los casos, hubo criterios para atribuir la pancitopenia a medicamentos, lo cual contrasta con los casos de citopenias aisladas en pacientes con infección con VIH/SIDA, debido a que los medicamentos son causales con gran frecuencia en este tipo de pacientes.<sup>1,2</sup> *Parvovirus B19* ataca comúnmente proeritroblastos, provocando anemia grave; sin embargo, puede ocurrir pancitopenia particularmente en pacientes inmunocomprometidos y en la serie actual, llama la atención la frecuencia con que se presentó la infección por *Parvovirus* con pancitopenia.

En conclusión los casos de pancitopenia en pacientes con VIH/SIDA, el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso son procedimientos útiles que permiten un diagnóstico temprano, independientemente de la presentación de episodios febriles.

## Referencias

- Cruz R, Romo J, Salido F., Alteraciones hematológicas en SIDA. En : SIDA, manejo del paciente con HIV. Romo J, Salido F, Cruz R. Manual Moderno. Segunda edición México D.F., México, 1997, pp 201-208.
- Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:215-230.
- Diebold J, Molina T, Camilleri-Broët S, A le Tourneau A, Audouin J. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy. *Histopathology* 2000;37:199- 211.
- Castella A, Croxson TS, Mildvan D, Witt DH, Zalusky R. The bone marrow in AIDS. A histologic, hematologic and microbiologic study. *Am J Clin Pathol* 1985;84:425-432.
- Bain BJ. The haematological features of HIV infection. *Br J Haematol* 1997;99:1-8.
- Danova M, Riccardi A, Brugnattelli S, Maserati R, Comolli G, Mazzini G, et al. Bone marrow morphology and proliferative activity in acquired immunodeficiency syndrome. *Haematologica* 1989;74:365-369.
- Karcher DS, Frost AR. The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease: morphology and clinical correlations. *Am J Clin Pathol* 1991;95:63-71.
- Ciaudo M, Doco-Lecompte T, Guettier C, d'Agay MF, David F, Rioual N, et al. Revisited indications for bone marrow examinations in HIV-infected patients. *Eur J Haematol* 1994;53:168-174.
- Spivak FL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1984;77:224-228.
- Treacy M, Lai L, Costello C, Clark A. Peripheral blood and bone marrow abnormalities in patients with HIV related disease. *Br J Haematol* 1987;65:289-294.
- Osborne BM, Guarda LA, Butler JJ. Bone marrow biopsies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1984;15:1048-1053.
- Ioachim HL. Biopsy diagnosis in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:284-294.
- Costello C, Rule S, Shanson D, Mir N. Bone marrow diagnosis of opportunistic infections in HIV disease. *AIDS* 1992;6:1559-1560.
- Kulkosky J, Laptov A, Shetty S, Srinivasan A, BouHamdan M, Prockop DJ, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr alters bone marrow cell function. *Blood* 1999;93:1906-1915.
- Engels E, Marks PW, Kazanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:427-428.
- Santos ES, Raez LE, Eckardt P, Decesare T, Whitcomb CC, Byrne GE Jr. The Utility of a Bone Marrow Biopsy in Diagnosing the Source of Fever of Unknown Origin in Patients With AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1599-1603.
- Miralles P, Moreno S, Perez Tascon M, Cosin J, Diaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;20:872-875.
- Fernandez-Aviles F, Ribera JM, Romeu J, Batlle M, Navarro JT, Manterola JM, et al. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1999;112:641-645.
- Bissuel F, Lepout C, Perronne C, Longuet P, Vilde JL. Fever of unknown origin in HIV infected patients: a critical analysis of retrospective series of 57 cases. *J Intern Med* 1994;236:529-535.
- Brook MG, Ayles H, Harrison C, Rowntree C, Miller RF. Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV positive patients. *Genitourin Med* 1997;73:117-121.
- Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, Kleopfer L. Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:372-383.
- Vijnovich-Baron IA, Barazzutti L, Tartas N, Korin J, Sanchez- Avalos JC. Bone marrow granulomas. *Sangre (Barc)* 1994;39:35-38.
- Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM, Teno-Esteban C, Garzon A, Lopez JI, et al. Significance of granulomas in bone marrow: a study of 40 cases. *Eur J Haematol* 1988;41:12-16.
- Farhi DC, Mason VG, Horsburgh CR. The bone marrow in dissemination mycobacterium avium-intracellulare infection. *Am J Clin Pathol* 1985;83:463-468.
- Hussong J, Peterson LR, Warren JR, Peterson LC. Detecting disseminated mycobacterium avium complex infections in HIV positive patients. *Am J Clin Pathol* 1998;110:806-809.
- Nichols L, Florentine B, Lewis W, Sattler F, Rarick MU, Brynes RK. Bone marrow examination for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1125-1132.
- Kilby JM, Marques MB, Jaye DL, Tabereaux PB, Reddy VB, Waites KB. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV-infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med* 1998;104:123-128.
- Isgro A, Mezzaroma I, Aiuti A, De Vita L, Franchi F, Pandolfi F, et al. Recovery of hematopoietic activity in bone marrow from human immunodeficiency virus type 1-infected patients during highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16:1471-1479.
- Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986;24:522- 526.
- Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:926-933.
- Koduri PR, Kumapley R, Khokha ND, Patel AR. Red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of i.v. immunoglobulin. *Ann Hematol* 1997;75:67-68.
- Koduri PR, Kumapley R, Khokha ND. Nondiagnostic bone marrow in parvovirus B19-related anemia in AIDS: confounding effect of prior transfusion? *J Infect Dis* 1998;177:773.
- Chernak E, Dubin G, Henry D, Naides SJ, Hodinka RL, MacGregor RR, Friedman HM. Infection due to parvovirus B19 in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;20:170-173.
- Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Joanne M, Tulliez M, Galland C, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency viruses. Nine cases and a review. *J Infect* 1997;34:219-225.
- Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-151.
- Kurtin PJ, McKinsey DS, Gupta MR, Driks M. Histoplasmosis in patients with AIDS. Hematologic and bone marrow manifestations. *Am J Clin. Pathol* 1990;93:367-372.
- Brouland JP, Audouin J, Hofman P, Le Tourneau A, Basset D, Rio B, et al. Bone marrow involvement by disseminated toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: the value of bone marrow trephine biopsy and immunohistochemistry for the diagnosis. *Hum Pathol* 1996;27:302-306.
- Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimetoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med* 1990;228:353-360.
- Sangster G, Crocker J, Nar P, Leyland MJ. Benign and malignant (B cell) focal lymphoid aggregates in bone marrow trephines shown by means of an immunogold-silver technique. *J Clin Pathol* 1986;39:453-457.

