

Infección por VIH y desarrollo de fenómenos autoinmunes

Dres. Ricardo Silvariño*, Susana Cabrera†, Enrique Méndez‡, Eduardo Savio§

Departamento de Medicina, Mutualista Hospital Evangélico. Montevideo, Uruguay

Resumen

La etiología de las enfermedades autoinmunes sistémicas permanece aún desconocida. Se ha invocado a los retrovirus humanos como factores desencadenantes de las mismas. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune se han vinculado al desarrollo de síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y vasculitis sistémicas, entre otras. Presentamos dos casos clínicos cuyo nexo común fue la presencia de manifestaciones autoinmunes en el contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Palabras clave: *INFECCIONES POR VIH - complicaciones. ENFERMEDADES AUTOINMUNES.*

Keywords: *HIV INFECTIONS - complications. AUTOIMMUNE DISEASES.*

* Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Ex Profesor Agregado de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Profesor de Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Ricardo Silvariño
Clínica Médica C. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n y Las Heras.
Piso 8. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: rsilvarino@gmail.com

Recibido: 10/5/10.

Aceptado: 12/7/10.

Introducción

La etiología de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS) permanece aún desconocida. Los retrovirus humanos han sido invocados como factores vinculados al desarrollo de las mismas. Se ha postulado que el descenso en el valor absoluto de los linfocitos CD4⁺ y la predominancia de los linfocitos CD8⁺ se vinculan a estimulación de las células B y producción de autoanticuerpos con las consiguientes manifestaciones clínicas. Una larga variedad de autoanticuerpos ha sido reportada en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anti-Smith y anticuerpos antirribonucleoproteínas, entre otros⁽¹⁾. Desde el punto de vista clínico existe una prevalencia incrementada de manifestaciones artrocutáneas (síndrome de Reiter, rash psoriasiformes y otras formas de artritis crónica)^(2,3), en infectados por el VIH, así como aumento en la frecuencia de síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis sistémicas (VS)^(4,5). Recientemente se ha reportado la presencia de manifestaciones reumatológicas en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) vinculado al inicio de la terapia antirretroviral (TARV)⁽⁶⁾. Los aspectos mencionados han reactivado la discusión sobre el potencial vínculo patogénico entre retrovirus humanos y desarrollo de EAIS.

Presentamos dos casos clínicos de pacientes en quienes se diagnosticó síndrome antifosfolipídico (SAF) y LES probable en el contexto de infección por el VIH, y analizamos aspectos clínicos y analíticos tendientes a dilucidar el vínculo entre esta infección y el desarrollo de enfermedad sistémica inmunomediada.

Caso 1

Paciente de 33 años, de sexo femenino, sin antecedentes familiares patológicos a destacar. Diagnóstico de infección por VIH seis años previos a la consulta, momento en que se inició TARV en base a zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) manteniéndose asintomática, con recuento de CD4⁺ > 500 células/mL y carga viral (CV) indetectable. A tres años del diagnóstico suspendió TARV así como controles médicos. Desde el punto de vista ginecoobstétrico presentó dos abortos espontáneos (el primero en la semana 9 y el segundo en la semana 7). Presentó nueva gestación con captación tardía (semana 26), durante la cual se constata severo retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) con disminución de los flujos placentarios objetivados mediante doppler de vasos placentarios. Desde el punto de vista infectológico se mantenía asintomática, con las siguientes pruebas de

laboratorio: recuento de CD4⁺ de 300 células/mL, CV > 100.000 copias/mL, VDRL no reactivo, serología para citomegalovirus, hepatitis B, hepatitis C y toxoplasma: negativas. Se decide reiniciar TARV con AZT. Reingresó a la semana 29 por hipertensión arterial con cifras de 160/80 mm de Hg, tira de orina con proteinuria +++ y discretos edemas de miembros inferiores. Con diagnóstico de estado hipertensivo del embarazo (preeclampsia) se solicitó valoración paraclínica destacándose: glóbulos blancos (GB) 11.900/mm³ con fórmula normal, hemoglobina (Hb) 11,3 g/L, plaquetas (PLT) 202.000/mm³, hepatograma, azoemia, creatininemia, ionograma y glicemia normales. Se inició tratamiento antihipertensivo. Presentó durante las siguientes horas dolor abdominal, objetivándose en control ecográfico ausencia de vitalidad fetal y extenso hematoma retroplacentario compatible ecográficamente con desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), asistiéndose posteriormente a la expulsión del óbito fetal. Si bien no se obtuvo análisis anatomopatológico del óbito ni de la placenta, no se constataron anomalías macroscópicas en la pieza. En consulta médica posterior se reinició TARV en base a AZT-3TC-EFV y se solicitaron pruebas de laboratorio y anticuerpos antifosfolipídicos (aAF), presentando positividad a títulos altos para anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG (aCL-IgG) en dos oportunidades separadas en el tiempo (cuatro meses). Los aAF constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos entre los que se incluyen los anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína I (aβGPI). Con planteo de SAF, dada la sumatoria de eventos clínicos y presencia de aAF (tabla 1), se inició tratamiento con aspirina a dosis de 80 mg/día. Se asistió a una buena evolución clínica, con pruebas de laboratorio sucesivas que evidenciaron recuento de CD4⁺ > 600 células/mL y CV indetectable. Se solicitaron aAF en tres oportunidades posteriores siendo negativos. La paciente presentó nueva gestación que se controló en centro de salud periférico, manteniendo TARV (se sustituyó EFV por nevirapina dado su potencial teratogénico) y aspirina a iguales dosis. Completó gestación sin inconvenientes y se realizó cesárea programada en centro de referencia, objetivándose nacido vivo, de 3.200 g y con serología inicial negativa para infección por VIH. En la figura 1 se esquematizan cronológicamente los principales hechos clínicos del caso relatado.

Caso 2

Paciente de 52 años, de sexo femenino, sin antecedentes familiares patológicos a destacar. Como único antecedente personal relataba un aborto espontáneo durante la semana 10, luego tuvo cuatro gestas sin complicaciones. Comienza hace 4-5 meses con astenia severa y adelgaza-

Tabla 1. Criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípídico (Sydney 2006)⁽⁷⁾*Criterios de laboratorio*

1. Anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM) positivos en suero o plasma, a título medio o alto, en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 12 semanas) y determinados por un método ELISA estandarizado.
2. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I (IgG o IgM) positivos en suero o plasma, a título medio o alto, en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 12 semanas) y determinados por un método ELISA estandarizado.
3. Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones (separadas por lo menos 12 semanas) y detectado de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis.

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso, en cualquier tejido u órgano, confirmada inequívocamente mediante pruebas complementarias adecuadas (estudios de imagen, biopsia). Histopatológicamente la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación en la pared vascular.
2. Morbilidad gestacional:
 - Una o más muertes fetales inexplicadas de fetos morfológicamente normales en la semana 10 o posterior de gestación.
 - Uno o más nacimientos prematuros de neonatos en la semana 34 de gestación o anterior, debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.
 - Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación. Se excluyen anomalías anatómicas u hormonales maternas, o bien cromosómicas tanto maternas como paternas.

Se considera SAF definido cuando se cumplen al menos un criterio analítico y un criterio clínico.

miento de aproximadamente 6 k con apetito conservado. Marcada alopecia de tres meses de evolución que predominaba en sector frontotemporal bilateral. Desde dos meses previos a la consulta presentaba artralgiás de pequeñas y medianas articulaciones con signos fluxivos en articulaciones de manos bilateral y envaramiento matinal menor a una hora. Agregó en el mes previo a la consulta síndrome seco con xeroftalmia y xerostomía. Del examen físico destacaba la presencia de adelgazamiento y lesiones de piel caracterizadas por eritema en pulpejos de dedos de manos bilateral. Asociaba eritema pruriginoso en sector del cuello y escote que se exacerbaba con la exposición solar. Presentaba muguet oral en lengua y pilares del paladar y pequeña úlcera indolora en paladar duro. Se hizo planteo clínico de Lupus-like dado que no reunía todos los criterios de clasificación (tabla 2) y se solicitó valoración paraclínica general e inmunológica. Se inició tratamiento dirigido a controlar el dolor articular y los síntomas constitucionales con hidroxiclороquina 200 mg/día

y prednisona 20 mg/día con descenso progresivo en los días subsiguientes. A los 15 días relataba buena evolución del dolor articular con mejoría de la artritis y desaparición de los signos fluxivos articulares y envaramiento matinal. Relataba mejoría del estado general. Se reciben las pruebas de laboratorio solicitadas en las que destacaba: GB de 2.100/mm³ con 27% de linfocitos, Hb de 11,4g/L, y PLT de 200.000/mm³. Velocidad de eritrosedimentación en la primera hora: 43 mm. TSH en rango. Anticuerpos antinucleares negativos. Hipocomplementemia con C3 50 (N 90-180) C4 19 (N 10-40). Hepatograma, perfil lipídico, glicemia, ionograma, azoemia y creatininemia: normales. Examen de orina con discreta leucocituria, con urocultivo sin desarrollo y proteinuria de 24 horas indetectable. Serología para VIH positiva (ELISA + Western-Blot positivo). Dado el hallazgo de serología positiva para VIH se planteó que presentaba manifestaciones inmunomediadas vinculadas a la infección, por lo que se suspendió progresivamente la prednisona y la hidroxiclороquina. Se com-

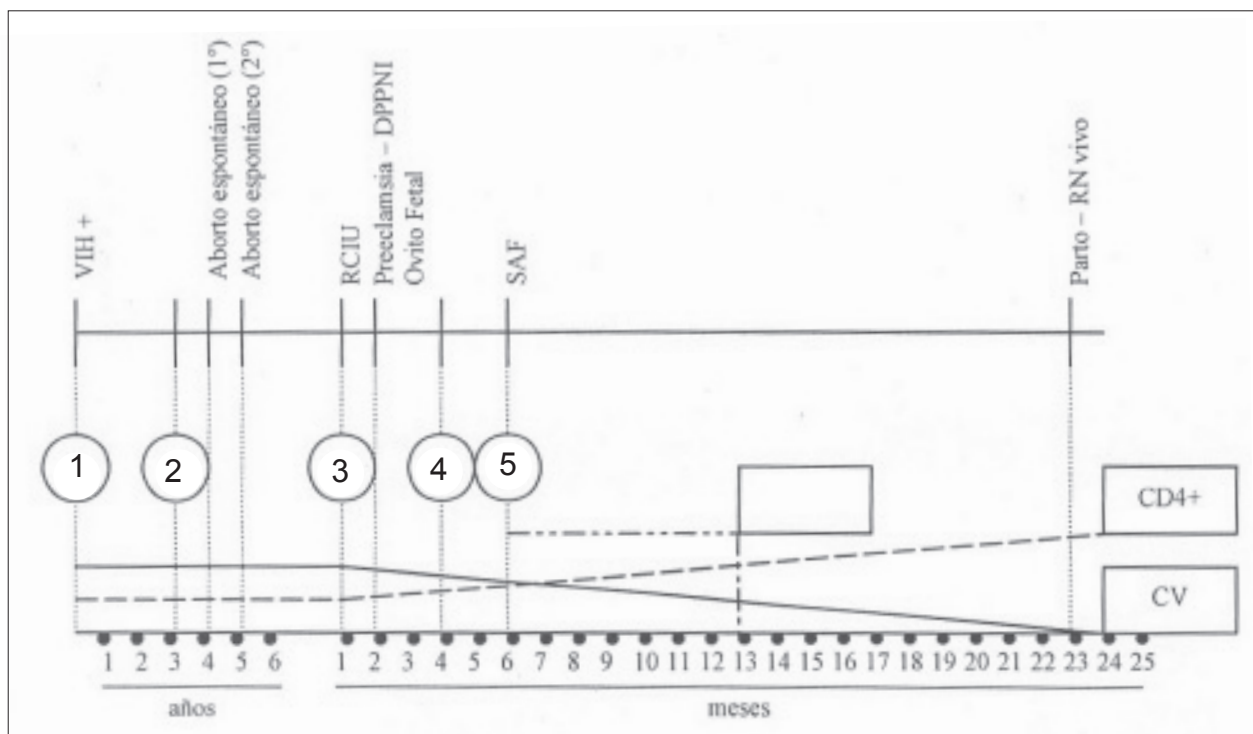


Figura 1. Esquema de los principales hechos clínicos del caso 1.

1. Inicio de AZT/3TC/EFV. 2. Abandono de TARV. 3. Inicio de AZT. 4. Inicio de AZT/3TC/EFV. 5. Inicio de AAS. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta; SAF: síndrome antifosfolípido; RN: recién nacido; AAF: anticuerpos antifosfolípido; CD4+: recuento de células CD4+; CV: carga viral

pletó valoración infecciosa solicitando serología para VDRL, toxoplasma Gondii, hepatitis B y C y citomegalovirus que fueron no reactivas. Recuento de CD4+: 22 células/mL (N 470-1298). La carga viral fue de 1.574.012 copias/ml. Se inició TARV en base a abacavir (ABC), 3TC y lopinavir-ritonavir (LPV-r), con buena evolución clínica en los meses posteriores. Recuperación ponderal y desaparición de sintomatología articular y cutánea. En los controles posteriores presentó aumento progresivo en el recuento de CD4+ así como descenso de la CV a niveles indetectables. A 23 meses de iniciadas las manifestaciones clínicas se objetivó normalización en los valores del complemento. En la figura 2 se esquematizan cronológicamente los principales hechos clínicos del caso relatado.

Discusión

Presentamos dos casos clínicos cuyo nexo común fue la presencia de fenómenos autoinmunes en el contexto de la infección por el VIH. El principal esfuerzo diagnóstico fue dirigido a discernir si se trató de situaciones en las que la infección por VIH constituyó una comorbilidad, o, por el contrario, existió vínculo patogénico entre ésta y el desarrollo de los fenómenos inmunomediados. La relación en-

tre infección por VIH y presencia de aAF ha sido previamente reportada en la literatura⁽⁸⁾. Dentro de los aAF, el anticoagulante lúpico (AL) es el hallazgo de laboratorio más constante, con una prevalencia de hasta 46% en quienes no reciben TARV⁽⁴⁾. Inicialmente se postuló que la presencia de aAF en el contexto de infecciones no incrementaba sustancialmente el riesgo de trombosis. Esto fue posteriormente desestimado frente al incremento ostensible en la prevalencia de SAF en estos pacientes⁽⁹⁾. En el caso relatado, el pilar clínico que permitió catalogar a la paciente como portadora de SAF fue la morbilidad obstétrica. Un fenómeno que resulta de interés es la presencia de manifestaciones clínicas y serológicas frente al abandono de la TARV con negativización persistente de los aAF una vez reiniciada la misma. Este hecho ya fue descrito en estudios previamente realizados⁽¹⁰⁾. Es quizá este último aspecto, asociado al éxito de la gestación en curso, el que hace sustentable el vínculo patogénico entre infección por VIH y presencia de SAF. Si bien recibió tratamiento en base a antiagregación plaquetaria, el antecedente de SAF con clínica y serología positiva previa, la hacía candidata a recibir anticoagulación durante la gestación posterior. La hipótesis del rol de los retrovirus humanos como factor etiológico involucrado al desarrollo

Tabla 2. Criterios clasificatorios de lupus eritematoso sistémico⁽¹¹⁾
(American College of Rheumatology, 1997)

1. Exantema malar. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Lupus discoide. Placas eritematosas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. Fotosensibilidad. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. Úlceras orales o nasofaríngeas. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora observada por un médico.
5. Artritis. No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular.
6. Serositis. A) Pleuritis: historia de dolor pleurítico o roce pleural, o derrame pleural; B) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, o roce pericárdico, o derrame pericárdico.
7. Afectación renal. A) Proteinuria persistente > 500 mg/24 horas o superior a tres cruces, o B) Cilindros celulares: integrados por hemetíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
8. Afectación neurológica. A) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otra causa, o B) Psicosis que no pueda ser explicada por otra causa.
9. Afectación hematológica. A) Anemia hemolítica, o B) Leucopenia < 4 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o C) Linfopenia < 1,5 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o D) Trombocitopenia < 100 X 10⁹/l en ausencia de fármacos inductores.
10. Alteración inmunológica. A) Ac anti-DNA positivos a títulos elevados, o B) Ac anti-Sm positivos, o C) Ac antifosfolípidicos positivos.
11. Anticuerpos antinucleares. Positivos a título elevado en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o seudolupus.

Cuatro o más criterios en cualquier momento de la evolución de la enfermedad confieren una sensibilidad y una especificidad de 96%.

de LES, ha sido fundamentada por el papel patogénico de éstos en modelos murinos, el hallazgo de anticuerpos, antígenos y secuencias retrovirales en plasma y órganos de pacientes con LES, y las similitudes que hay en las manifestaciones clínicas y serológicas entre pacientes con LES e infectados por el VIH⁽¹²⁾. Un posible factor de confusión es el hallazgo de que pacientes con LES pueden presentar test de screening de VIH falso positivo⁽¹³⁾. Este hecho se descartó en el caso descrito mediante la confirmación de la infección por Western Blot. En el caso relatado los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron negativos. Ha sido descrita una positividad de los ANA entre 3% y 23% en infectados por el VIH con manifestaciones reumatológicas^(14,15). Al igual que en el caso previo, destacamos la normalización de las manifestaciones clínicas y de la fracción C3 del complemento cuando se inició la TARV. Si bien medió la administración de glucocorticoides a baja dosis, una vez suspendidos los mismos e iniciada la

TARV, no se repitieron las manifestaciones clínicas vinculadas al LES.

Conclusiones

No se ha logrado dilucidar el vínculo patogénico entre infección por VIH y la presencia de fenómenos autoinmunes. La infección por VIH puede vincularse al desarrollo de fenómenos autoinmunes y EAIS. La TARV puede vincularse a la corrección de las manifestaciones clínicas y laboratoriales de autoinmunidad.

Summary

The etiology of autoimmune systemic diseases is still unknown. Human retroviruses are suspected of involvement in them. HIV infection and the immune reconstitution inflammatory syndrome have been associated to the develo-

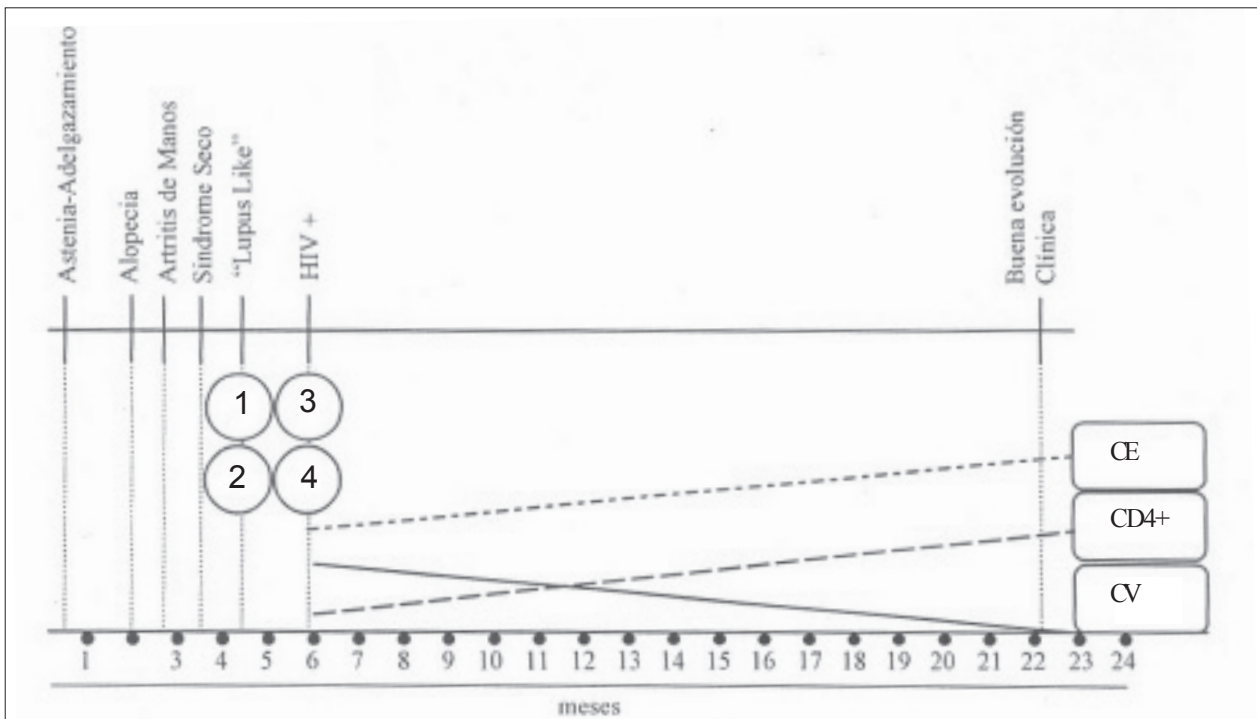


Figura 2. Esquema de los principales hechos clínicos del caso 2.

1. Inicio de hidroxiquina 200 mg/día. 2. Inicio de prednisona 20 mg/día. 3. Se suspenden hidroxiquina y prednisona. 4. Inicio de TARV. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. C3: fracción C3 del complemento. CD4+: recuento de células CD4+. CV: carga viral

ment of antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren syndrome and systemic vasculitis, among other conditions.

We present two clinical cases that share the presence of autoimmune manifestations within the context of HIV infections.

Résumé

L'étiologie des maladies auto-immunes systémiques reste inconnue. On a signalé les rétrovirus humains en tant que déclencheurs de celles-là. L'infection par virus de l'immunodéficience humaine et le syndrome inflammatoire de reconstitution immune a été mis en relation avec le développement du syndrome antiphospholipique, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren et vasculites systémiques, entre autres.

On présente ici deux cas cliniques avec manifestations auto-immunes dans le cadre de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Resumo

A etiologia das doenças autoimunes sistêmicas ainda não é conhecida. Uma hipótese é que sejam desencadeadas

por retrovírus humanos. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica foram vinculadas ao desenvolvimento de síndrome antifosfolipídica, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e vasculite sistêmica entre outras. Apresentamos dois casos clínicos que tinham como fator comum a presença de manifestações autoimunes no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Bibliografía

1. Douvas A, Takehana Y, Ehresmann G, Chernyovskiy T, Daar ES. Neutralization of HIV type 1 infectivity by serum antibodies from a subset of autoimmune in patients with mixed connective tissue disease. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12(16): 1509-17.
2. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatol Int* 1989; 9(3-5): 137-41.
3. Medina-Rodriguez F, Guzman C, Jara LJ, Hermida C, Alboukrek D, Cervera H, et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1880-4.
4. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. Lupus anticoagulant in

- the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986; 256(4): 491-3.
5. **de Clerck LS, Couttenye MM, de Broe ME, Stevens WJ.** Acquired immunodeficiency syndrome mimicking Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31(2): 272-5.
 6. **Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R.** Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(3): 166-74.
 7. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306..
 8. **Petrovas C, Vlachoyiannopoulos PG, Kordosis T, Moutsopoulos HM.** Antiphospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without antiphospholipid syndrome: comparisons phospholipids specificity, avidity and reactivity with beta 2-GPI. *J Autoimmun* 1999; 13(3): 347-55.
 9. **Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al.** Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10): 1312-7.
 10. **Awodu OA, Olayemi EE, Bazuaye GN, Onunu AN.** Lupus anticoagulant in human immunodeficiency virus-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53(1):47-9. Disponible en: <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2010;volume=53;issue=1;spage=47;epage=49;aulast=Awodu>. (Consulta: 16/4/2010).
 11. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
 12. **Sekigawa I, Ogasawara H, Kaneko H, Hishikawa T, Hashimoto H.** Retroviruses and autoimmunity. *Int Med* 2001; 40(2): 80-6.
 13. **Povolotsky J, Polsky B, Laurence J, Jindal R, Rozon-Solomon M, Burrows L.** Withdrawal of conclusion: false positive tests for HIV in a woman with lupus. *N Engl J Med* 1994; 331(13): 881-2.
 14. **Kulthanan K, Jiamton S, Omcharoen V, Linpiyawan R, Ruangpeerakul J, Sivayathorn A.** Autoimmune and rheumatic manifestations and antinuclear antibody study in HIV-infected Thai patients. *Int J Dermatol* 2002; 41(7): 417-22.
 15. **Savige JA, Chang L, Horn S, Crowe SM.** Anti-nuclear, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-glomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals. *Autoimmunity* 1994; 18(3): 205-11.