

SÍNDROME DE INMUNO-DEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA): UNA NUEVA ENTIDAD CLÍNICA

DR. ROBERTO CORDERO MURILLO*

DR. CARLOS MONTERO UMAÑA*

DR. EDUARDO ROCHA**

DR. EDUARDO RODENAS DE LA ROCHA***

RESUMEN:

En la primavera de 1980, se observaron en los Estados Unidos de Norteamérica los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Posteriormente han aparecido numerosas publicaciones en la Literatura Médica mundial y en la Prensa Internacional.

La observación clínica e inmunológica de laboratorio han hecho pensar en una etiología viral de esta enfermedad, sobre todo porque afecta a los mismos grupos de alto riesgo de contraer Hepatitis B (homosexuales, drogadictos y pacientes que requieren uso continuo de Hemoderivados).

Hasta la fecha no existen casos comprobados en Latinoamérica, por lo que consideramos de interés presentar dos casos clínicos en hemofílicos y una revisión exhaustiva sobre el tema.

SUMMARY

During the summer of 1981, the Center for Disease Control (CDC) reported the occurrence of Pneumocystis carinii pneumonia (PCP), Kaposi's sarcoma (KS), and other severe opportunistic infections in previously healthy young homosexual men. Subsequently, several reports have appeared concerning these and other opportunistic infections and neoplasms not only in gay and bisexual men but also in other diverse

groups, including male and female intravenous (i.v.) drug users, heterosexual men and women, Haitians residing in the United States, and individuals with hemophilia A. Since the initial reports, over 3000 cases of the syndrome have been diagnosed around the World, with the highest percentage in the U.S.A. More than half of the U.S. cases have been reported from New York City, with a substantial proportion of the remainder reported from Los Angeles, San Francisco, and Miami.

This syndrome has been associated with alarmingly high mortality, ranging from about 20 % for those with KS to over 70 % for those with both KS and PCP, and/or other opportunistic infections. Since the first cases were described in promiscuous homosexual men, the syndrome was originally called the "gay-related immunodeficiency syndrome". With the recognition of a similar syndrome in other groups including heterosexual men and women, it became known as the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Underlying the infectious processes is a profound and seemingly irreversible depression in the cell-mediated immune response. This syndrome and its devastating sequelae have now claimed more victims than Legionnaires' disease and toxic shock syndrome combined, and more cases are being reported daily to the CDC.

The purpose of this paper is to review the epidemiology of AIDS, the underlying immune defects found in AIDS patients, and at attendant opportunistic infections and neoplasms that have caused high mortality. In addition, current theories regarding possible triggering mechanisms responsible for the initial immunosuppression and the development of the clinical picture of AIDS will be discussed.

* Servicio de Hematología, Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

** Servicio de Hematología, Clínica Universitaria, Navarra-España.

*** Director Médico, Laboratorios Landerlan, S.A., Madrid, España.

INTRODUCCION

En diciembre de 1980, el Centro de Atención de Hemofilia de Costa Rica, que funciona en el Servicio de Hematología del Hospital México, recibió un paciente hemofílico con una historia de aproximadamente seis meses con fiebre, pérdida de peso, diarrea persistente y malestar general, que estaba utilizando concentrados de factor VIII para el manejo de las manifestaciones hemorrágicas de su enfermedad en el sistema locomotor. Antes de iniciar este cuadro había sido una persona normal y llevaba cinco años de hacerse auto-tratamiento domiciliario con los concentrados de Factor VIII. No había presentado ninguna complicación específica al tratamiento y siempre fueron negativos los estudios en búsqueda de hepatitis B, y los exámenes hematológicos hasta la fecha en que inició su cuadro febril eran normales. Las manifestaciones clínicas se acentuaron en los últimos tres meses, por lo que fue hospitalizado en noviembre del 80, con fiebre de origen oscuro y entre los diagnósticos que se plantearon y no se confirmaron estuvieron: tuberculosis, linfoma, carcinoide y colagenopatía. Los exámenes hematológicos mostraron eritrosedimentación elevada entre 30 y 40 mm. a la hora, leucogramas normales al principio y con linfopenia al final, hipergamaglobulinemia inespecífica, anemia progresiva de 11 a 7 grs. de hemoglobina, con hematocritos de 36 hasta 21 ^o/_o, con plaquetas normales. durante las crisis de hipertermia presentaba franco enrojecimiento facial lo que hizo pensar en la posibilidad del carcinoide.

Presentó adenopatías cervicales y axilares pequeñas, inespecíficas y una Esplenomegalia Grado I. En vista de la persistencia de su cuadro febril y diarreico y del franco ataque al estado general, y planteándose un probable linfoma abdominal por el compromiso intestinal que mostraba, el paciente fue sometido a laparatomía exploradora a fines de diciembre del año 80.

El cirujano reportó que había una infiltración masiva de todo el colon transversal y descendente y un poco menos del colon ascendente y daba la impresión de ser como un verdadero "manguito", con aspecto de infiltración linfomatosa. Encontró crecimiento ganglionar importante en las diferentes cadenas abdominales. Por temor a producir perforación intestinal no tomó biopsia de intestino y sí lo hizo de los ganglios abdominales que mostraron "Adenitis reactiva". Antes de la laparotomía se le habían administrado dos cursos de tratamiento antiamebiano con tinidazol. Dos o tres días después de la cirugía el paciente falleció por severo trastorno metabólico y compromiso hidroelectrolítico, sin complicaciones hemorrágicas ya que fue adecuadamente cubierto con tratamiento sustitutivo en base a concentrados de globulina antihemofílica (Factor VIII).

Los hallazgos primordiales de la autopsia de este paciente mostraron un severo cuadro de enterocolitis membranosa con múltiples perforaciones en ciego y el diagnóstico

anatomopatológico, fue de Enterocolitis Amibiana con múltiples perforaciones y un cuadro de peritonitis como causa de la muerte.

Posteriormente otros estudios histopatológicos demostraron inclusiones en la mucosa del intestino con citomegalovirus (microfotografía).

Aproximadamente dos años después y en relación con un cuadro febril severo que presentó un hemofílico de la Federación Mundial de la Hemofilia, comenzaron a recibirse los primeros reportes de un cuadro aparentemente viral con severa inmunodepresión conocido como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): (siglas en español, y AIDS, en inglés).

En vista de que probablemente el paciente hemofílico fallecido en diciembre del 80, corresponde al primer caso costarricense y latinoamericano de SIDA, y de que en los primeros días de junio 83, otro paciente portador de Hemofilia Clásica Severa, desarrolló una Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, entidad que como se verá más adelante, se está presentando con frecuencia ascendente en esta población de enfermos y que se considera un equivalente clínico del SIDA, se efectuó una revisión de lo publicado hasta la fecha y de las conferencias de los Congresos Mundiales de Hemofilia, Trombosis y Hemostasia que se realizaron en el mes de junio y julio de 1983 en el Instituto Karolinska de Suecia. Un resumen de datos importantes sobre esta nueva entidad clínica es lo que se presenta en esta publicación.

En el verano de 1981, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, USA alertó a la clase médica de la aparición de neumonías por *Pneumocystis Carinii* y de Sarcoma de Kaposi en jóvenes homosexuales, sin que existieran razones aparentes para que estos sujetos contrajeran estas raras enfermedades. Desde ese momento este tipo de afecciones aumentó progresivamente y se fue extendiendo geográficamente por todo el país.

Este proceso, que recibe el nombre de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ha sido definido por el CDC como "un trastorno de la inmunidad celular que condiciona la aparición de infecciones por agentes oportunistas (virales, bacterianos o parasitarios) y/o Sarcoma de Kaposi, en personas que previamente no presentaban una deficiencia de la inmunidad celular por otros motivos conocidos, ni estaban sometidos a terapéutica inmunosupresora o enfermedades predisponentes".

I. INCIDENCIA

Los primeros casos fueron descritos a finales de 1979 en homosexuales y fue en el verano del 81 cuando el CDC alertó de la existencia de diversos casos localizados preferentemente en las áreas de Nueva York, San Francisco y Los Angeles.

Entre el 1 de junio y el 10 de noviembre de 1981, fueron reportados un total de 159 casos de SIDA al CDC. De ellos 73 tenían Sarcoma de Kaposi, 61 neumonía por *Pneumocystis Carinii*, 15 ambos procesos y 10 otras infecciones oportunistas. La mortalidad total de estos casos hasta enero de 1982 fue del 38^oo, y en los casos de neumonía del 60^oo. La alta mortalidad por neumonía refleja la severidad de la enfermedad así como la inmunodeficiencia de muchos de estos enfermos (5).

Hasta el 10 de diciembre, 1982, habían aparecido en USA un total de 788 casos (14). Desde junio del 81 hasta marzo del 83 el total de casos reportados al CDC ascendió a 1.200 (23), con una mortalidad esperada superior al 70^oo (24).

Hasta el momento las poblaciones afectadas son fundamentalmente: homosexuales, drogadictos, haitianos (30), hemofílicos, receptores de transfusiones (14), esposas de drogadictos, hijos de madres haitianas (37), personas originarias de Africa Ecuatorial, fundamentalmente Zaire y Chad (28, 29), y finalmente un pequeño número de casos que no pertenecen a las poblaciones conocidas de alto riesgo aunque algunos de ellos presentan el antecedente de haber viajado a las zonas de alta incidencia de la enfermedad (29, 30).

Posteriormente la enfermedad ha comenzado a aparecer fuera de USA. Se han descrito 31 casos en Canadá, 29 en Francia, 18 en Alemania, 15 en Bélgica, 8 en Inglaterra, 7 en Dinamarca, 4 en Holanda, 4 en Suiza, 4 en España, 2 en Irlanda, 2 en Noruega y 1 en Italia.

En España el primer caso se describió en 1982 en un homosexual con Sarcoma de Kaposi que falleció y en la necropsia se encontró una infección diseminada por *Candida albicans* y citomegalovirus y un absceso cerebral por *Toxoplasma gondii* (25). Posteriormente aparecieron los casos en hemofílicos.

II. CUADRO CLINICO

El cuadro se caracteriza por un largo período prodrómico, a veces de muchos meses de evolución, que puede cursar con: fiebre, pérdida de peso, aftas, diarreas, anorexia, tos no productiva, malestar, candidiasis oral y linfadenopatía cervical o generalizada. El cuadro suele aparecer preferentemente en jóvenes previamente sanos, y esta sintomatología dura muchos meses hasta el comienzo de las infecciones severas.

Los enfermos presentan infecciones severas por gérmenes oportunistas, como:

- 1.- Virus: citomegalovirus y herpes simplex (úlceras crónicas perianales).

- 2.- Bacterias: *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium-intracelular* (preferentemente infecciones diseminadas), *Klebsiella pneumoniae* y otros bacilos gram negativos aerobios.
- 3.- Protozoos: neumonía por *Pneumocystis carinii* (es la infección más frecuente y la que se acompaña de mayor mortalidad), *Toxoplasma gondii* (que con gran frecuencia produce lesiones intracerebrales) y *Entamoeba histolytica*.

Concomitantemente con las infecciones, o de manera aislada, aparece sarcoma de Kaposi. También se han descrito cuadros de síndromes linfoproliferativos del tipo de: un caso de linfadenopatía angioinmunoblástica (2), siete casos de linfoma de Burkitt (11) y 2 casos de linfoma primario del sistema nervioso central (15).

III. ALTERACIONES BIOLÓGICAS

Desde el punto de vista hematológico la mayoría de los enfermos presentan leucopenia y linfopenia intensas y anemia moderada.

Es frecuente el aislamiento de agentes diversos, fundamentalmente *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, citomegalovirus y herpes simplex. La mayoría de los enfermos presentan títulos de anticuerpos elevados frente a virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, y hepatitis B, hepatitis A, herpes simplex y toxoplasmosis.

En la inmunidad humoral es frecuente la existencia de un aumento de IgG, IgA o IgM, de manera aislada o combinada. Hay un aumento de inmunocomplejos circulantes. Las fracciones del complemento son normales.

Existe anergia cutánea. Hay una disminución de los linfocitos T "helper" (OKT 8) con una marcada disminución del cociente OKT 4/OKT 8. La natural "Killer actividad" está disminuida. Existe una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos a la estimulación con diversos mitógenos (fitohemaglutinina, concanavalina A, células alogénicas y antígenos diversos). Todas estas anomalías inmunológicas persisten tras la curación de uno de los procesos infecciosos del enfermo.

Se encontró (16) una elevación de la tasa sérica de timosina alfa-1. Esta hormona induce la diferenciación terminal en T helper y puede estimular a los linfocitos T para producir linfoquinas. Se han encontrado niveles elevados de esta hormona en pacientes neoplásicos inmunodeprimidos.

En diversos trabajos se han encontrado alteraciones inmunológicas en homosexuales sanos. Así se ha visto que en un buen porcentaje de estos sujetos existe una clara disminución del cociente OKT 4/OKT 8. Mientras que en los

pacientes afectos de SIDA, la caída del cociente se produce por un descenso de la población de células OKT 8, en los homosexuales sanos la caída del cociente se produce por un incremento de OKT 8, con normalidad de OKT 4, lo que sugiere que existen dos condiciones separadas: una en homosexuales sanos que se caracteriza por un aumento de OKT 8, y otra, menos común, caracterizada por un descenso de OKT 4 que aparecía en los enfermos con SIDA. Este aumento de OKT 8 sería lo que algunos (27) han llamado "aumento inmune adquirido" (AIA) para diferenciarlo del SIDA. Otros denominan TsA (36) al aumento de OKT 8 para diferenciarlo del "THD" que correspondería a la disminución de OKT 4, y que es característico del SIDA.

IV. HIPOTESIS SOBRE LA ETIOLOGIA DEL SIDA:

Con la aparición del síndrome se pensó que una infección transmitida sexualmente o la exposición a un tóxico común tendrían un papel crítico en la patogénesis de la inmunodeficiencia. Dado que los homosexuales presentan evidencia serológica de infección por citomegalovirus en el 94 % de los casos, y que en sujetos normales la infección por citomegalovirus altera las pruebas "in vitro" de la inmunidad celular, se pensó que la causa del síndrome podrían ser las infecciones repetidas por virus, sobre todo citomegalovirus o un nuevo tipo del mismo, que acabarían alterando la inmunidad celular (1).

La elevación frecuente de los niveles de IgA séricos puede reflejar la importancia del tejido linfóide intestinal como lugar primario de inmunización en este proceso. Esto llevaría a pensar que las infecciones virales, especialmente las transmitidas por vía entérica, pueden ser un "factor iniciador" importante. Es posible que entre los homosexuales algunos tengan una inmunodeficiencia celular latente que sólo se manifestaría clínicamente ante la exposición repetida a ciertos agentes patógenos. (3).

Es sabido que los homosexuales tienen un riesgo aumentado de adquirir infecciones virales comunes, tales como las de hepatitis B, citomegalovirus y por virus Epstein-Barr, y que las virosis pueden causar inmunosupresión. Pero esta hipótesis tiene un problema obvio: no explica porque este síndrome es aparentemente nuevo (4). De otra parte la infección por citomegalovirus es muy común en USA y no ha producido efectos en otros grupos de población (5).

La aparición simultánea de sarcoma de Kaposi y neumonía por *Pneumocystis carinii* entre homosexuales de la misma edad y grupo racial, que viven en las mismas áreas geográficas, sugiere la aparición de una epidemia de inmunosupresión en estos sujetos (5).

Quizá alguno de los estimulantes, sobre todo los nitritos, frecuentemente usados por estos sujetos sea agente inmunosupresor. Se puede postular que el efecto combinado de infecciones virales persistentes y una droga adyuvan-

te, cause la inmunosupresión en algunos hombres genéticamente predispuestos (4, 5, 8).

El semen humano contiene factores que son potentes inmunosupresores "in vitro" y que potencialmente pueden provocar inmunosupresión "in vivo". Se cree que las poliaminas y prostaglandinas del semen son los agentes responsables. También puede contener diversos antígenos y a veces existen linfocitos en el mismo. Por todo ello se puede postular la posibilidad de que el semen pueda ser responsable de la inmunosupresión (6).

Respecto a la etiología viral se sabe que los homosexuales tienen una incidencia aumentada de infecciones virales y que estas infecciones pueden inducir una inmunosupresión transitoria, lo que puede contribuir a la aparición de las anomalías inmunológicas vistas en homosexuales sanos (8). Se puede especular que la repetida exposición a citomegalovirus puede provocar el desarrollo de células T supresoras alorreactivas y, en consecuencia, una inmunosupresión severa y persistente (7). Puesto que los citomegalovirus tienen potencialmente propiedades transformadoras se puede pensar que un cáncer epidémico puede aparecer como resultado de la acción del DNA viral oncogénico en un huésped inmunosuprimido (11).

Por tanto, las anomalías inmunológicas, las infecciones y el uso de drogas son algunos de los factores que pueden ser considerados como involucrados en el mecanismo que predispone al desarrollo del Síndrome. Pero es preciso tener en cuenta la posible existencia de una predisposición genética en determinados individuos, y en este sentido se ha visto que los homosexuales con sarcoma de Kaposi poseen mucho más frecuentemente el haplotipo HLA-DR5 que los homosexuales sanos o heterosexuales (9).

Puede ocurrir que un virus induzca el defecto básico inmunológico y que la última expresión de este defecto dependa de muchas variables, tales como el estado nutricional, otras infecciones o enfermedades crónicas o predisposición genética (20).

Un hecho común entre homosexuales, drogadictos, haitianos y hemofílicos es la alta incidencia de marcadores virales de hepatitis B. No parece que el virus de la hepatitis sea la causa del SIDA, pero sí parece que el agente transmisible del SIDA tiene características epidemiológicas comunes con el virus de la hepatitis B (20).

Una hipótesis válida puede ser la de un nuevo agente viral con un comportamiento epidemiológico similar al de la hepatitis B, y otra es que agentes conocidos tales como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simplex y hepatitis B, puedan, en rápida sucesión, o individualmente, producir SIDA. El descenso del cociente OKT 4/OKT 8 y el aumento de inmunoglobulinas puede ser producido por factores no relacionados (tales como promiscuidad, abuso de

drogas, transfusiones de sangre o derivados, enfermedades recurrentes transmitidas sexualmente o infecciones por parásitos) que pueden dar lugar a un estado de disfunción inmunitaria actuando sinérgicamente con un agente viral, conocido o desconocido, llegando a producir una enfermedad más severa y una futura caída de la inmunidad celular (26).

Es importante tener en cuenta la aparición en Haití, a lo largo de los últimos dos años y medio, de 11 casos de sarcoma de Kaposi, lo que sugiere que el síndrome de SIDA no está limitado a los haitianos que residen en USA (20). Esto ha llevado a algunos a preguntarse si el sarcoma de Kaposi es frecuente en Haití (30) y puede hacer pensar que en este país reside el origen de la epidemia. Hay datos suficientes para sugerir que el Africa Ecuatorial es una zona endémica para el sospechado agente infeccioso de la enfermedad (28, 29). Algunos piensan que en Francia (29) ha habido algún caso aislado antes de las primeras descripciones en USA, pero no de forma epidémica, y que más que de una enfermedad nueva se debe hablar de una nueva forma epidémica de la enfermedad.

En cuanto a las vías de transmisión de la enfermedad está clara la vía sexual, como lo demuestra la alta incidencia del proceso en homosexuales. La enfermedad puede ser transmitida por vía venosa, como se desprende de los casos descritos en drogadictos, hemofílicos y en algunas personas que habían recibido una transfusión única (14) procedente de un donante que posteriormente se comprobó estaba afectado de SIDA. Este último caso, y otros hechos, hacen pensar que el período de incubación de la enfermedad puede ser muy largo, habiéndose hablado de unos meses hasta 2 años y más.

V. ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS Y CLINICOS

La demostración de anomalías inmunológicas en homosexuales aparentemente sanos sugiere que la población de la que emergen los pacientes con sarcoma de Kaposi, linfadenopatía y/o infecciones oportunistas es una población de homosexuales inmunológicamente comprometida (8).

Las anomalías inmunológicas son progresivamente más severas cuando se compara homosexuales sanos y aquellos con linfadenopatía hiperplásica y los que tienen sarcoma de Kaposi. Incluso son aún más marcadas en los que tienen infecciones por oportunistas. Esta aparente progresión sugiere que estos diversos estados de enfermedad pueden exagerar los defectos inmunes preexistentes y/o que diferentes grados de aberraciones inmunológicas predisponen a una o a otra de las enfermedades observadas en esta población (8).

Es probable que el aumento de OKT 8 observado en homosexuales sanos, con la consiguiente disminución de

cociente OKT 4/OKT 8, pueda no ser un estado precursor del SIDA. Se han visto anomalías similares en fases agudas o de convalecencia de enfermos con infecciones virales, y por ello la anomalía puede reflejar una infección viral no habitualmente asociada a sarcoma de Kaposi o neumonía por *Pneumocystis carinii* (36). Los pacientes con SIDA tienen mal pronóstico, mientras que los sujetos son sólo anomalías inmunológicas (los definidos como AIA) tienen un pronóstico incierto.

Se puede pensar que el desarrollo del SIDA sea un proceso en dos etapas, posiblemente con diferentes factores definitorios para la primera (aumento de OKT 8) y la segunda (descenso de OKT 4 con aparición simultánea de sarcoma de Kaposi y/o infecciones oportunistas) (37).

Para interpretar estas anomalías inmunológicas se debe tener en cuenta que la técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales para separar subpoblaciones de linfocitos revela sólo el fenotipo de los marcadores de superficies celulares, pero que éste puede no correlacionar con las anomalías funcionales (10).

La paradoja de la hipergammaglobulinemia en estos enfermos, a pesar del alto porcentaje de células T supresoras circulantes, permanece inexplicada, pero puede ser debida a una expresión deficiente de la actividad de las células T supresoras o a un continuo alto nivel de estimulación inmune que es refractario a la regulación de las células T supresoras (8).

Las infecciones que presentan estos enfermos son en las que la inmunidad celular juega el papel principal en la defensa del huésped y su curso clínico recuerda al de las infecciones por citomegalovirus en receptores de trasplante renal, por lo que se piensa que el déficit de linfocitos T "helper" es la causa mayor de la grave inmunodeficiencia (1).

Si la inmunosupresión es la causa del síndrome, entonces el sarcoma de Kaposi y la neumonía por *Pneumocystis carinii* pueden representar la "punta del iceberg" que incluiría otras condiciones que son menos fácilmente reconocibles, o que tienen largos períodos de latencia (5). El aumento en la frecuencia de linfadenopatía hiperplásica y de trombocitopenia autoinmune vista en homosexuales, son hechos que apoyan la existencia de una disregulación del sistema inmune en estos individuos (8) y quizá la púrpura trombocitopénica pueda ser un camino alternante del síndrome de Inmuno-deficiencia.

Se puede pensar que durante los estudios tempranos puede haber sólo síntomas no específicos de enfermedad e infecciones menores tales como aftas. Más tarde se puede desarrollar el sarcoma de Kaposi como un tumor oportunista (quizá inducido por citomegalovirus). Finalmente, como el defecto de la inmunidad celular se hace progresivamente

más severo, se desarrollan diversas infecciones oportunistas. De acuerdo a esta hipótesis muchos factores pueden interactuar para dar lugar a una forma final común de inmunosupresión, apareciendo entonces neoplasias e infecciones (4).

VI. SIDA EN HEMOFÍLICOS

En julio de 1982 se han descrito los 3 primeros casos de hemofílicos con neumonía por *Pneumocystis carinii* y otras infecciones oportunistas (12). Los tres tenían linfopenia y los dos estudiados presentaban anomalías de los linfocitos T similares a las descritas en el SIDA.

En un trabajo posterior (13) se describieron 4 casos más y uno altamente sospechoso. Todos ellos presentaban infecciones oportunistas y evidencia de deficiencia de la inmunidad celular. Los lotes de Factor VIII, empleados en cada uno de estos enfermos fueron diferentes en cada caso.

Hasta el momento actual son un total de 16 los casos descritos en hemofílicos en los Estados Unidos. En Europa se han descrito dos casos, en Alemania, tres en España, además de un caso de un hemofílico muerto en Finlandia hace un año que ahora se sospecha pudo padecer SIDA. Esta incidencia supone en USA un 0.9 % del total de casos descritos de SIDA, siendo dentro de las poblaciones de riesgo conocidas la que hasta el momento ha presentado una menor incidencia.

La incidencia del SIDA en Hemofilia es de menos de un caso por cada mil hemofílicos. Se han descrito también algunos casos con linfadenopatía (21) y no hay que olvidar que este hecho está considerado como un pródromo de SIDA.

Otro hecho importante es la publicación de 5 casos de Hemofilia A con trombocitopenia (22). No se ha establecido todavía una relación entre la infusión de concentrados de factor VIII y la aparición de trombocitopenia, ni se ha comprobado que este cuadro esté unido a los preparados de una única casa comercial. En 4 de estos 5 enfermos se ha estudiado la inmunidad celular, encontrando una disminución del cociente OKT 4/OKT 8 en 3 de ellos. En la actualidad no se sabe si la trombocitopenia tiene alguna relación con el SIDA pero no debe olvidarse que recientemente se han descrito 11 casos de trombocitopenia en homosexuales.

Además hay comprobación de anomalías de la inmunidad celular en hemofílicos sanos. Lederman y cols. (17) demostraron que los enfermos tratados con concentrados de factor VIII presentan un aumento de OKT 8 y una disminución del cociente OKT 4/OKT 8, y una disminución de la respuesta a la estimulación de la "actividad supresora". Estas alteraciones no estaban presentes en los enfermos tratados con crioprecipitados. No se encuentra correlación entre las alteraciones inmunológicas de los tratados con

concentrados y el número de transfusiones recibidas. Se piensa que estas alteraciones son similares a las que aparecen en los enfermos de SIDA, pero de menor intensidad. Piensan que esta disfunción inmune sea adquirida y atribuible a un agente inmunosupresor transmitido en las transfusiones. No está claro si estas anomalías predisponen al desarrollo de inmunosupresión clínica y a las infecciones oportunistas.

Menitore y cols. (18) demostraron disminución del cociente OKT 4/OKT 8 en un 57 % de los enfermos tratados con concentrados, independientemente de la cantidad de factor VIII administrada, o de la casa comercial de procedencia de dicho factor. Esto no aparecía en los tratados con crioprecipitados, independiente de la dosis recibida. Parece que los concentrados de factor VIII inducirían estas anomalías similares a las descritas en el SIDA pero no se sabe si son transitorias o persistentes en los hemofílicos sanos.

En un tercer estudio (33) se encuentra la disminución del cociente OKT 4/OKT 8, pero se piensa que la infección viral persistente por hepatitis B puede ser la causa de esta anomalía ya que se ha visto la misma alteración en pacientes con hepatitis aguda o crónica. No hay demostración de que esta alteración se asocie a un riesgo aumentado de padecer SIDA.

En los hemofílicos tratados con crioprecipitados no aparece la alteración, pero el hecho de que no se sepa la relación entre esta anomalía y la aparición de SIDA y que el grupo tratado con crioprecipitado recibe menos factor VIII/kg/año que los tratados con concentrados oscurece la interpretación de estos hechos (35).

El hecho de la inversión OKT 4/OKT 8 en hemofílicos es de origen y significado incierto, pero es similar a la que aparece en homosexuales sanos. En ambos grupos, si estas alteraciones no específicas significan una manifestación temprana o media del síndrome o son el resultado de la exposición a otras alteraciones inmunes, es algo que no se podrá saber hasta que la causa del síndrome sea descubierta o se completen estudios longitudinales a largo plazo en hemofílicos con esta alteración, para estudiar la relación entre esta anomalía y la tendencia a desarrollar el Síndrome (34, 35).

La causa de SIDA en hemofilia es desconocida. La hipótesis de transmisión a través de productos sanguíneos es atractiva. Las virosis que pueden ser transportadas por los hemoderivados pueden causar alteraciones transitorias de la función linfocitaria, pero ninguna ha sido ligada al desarrollo de SIDA (31). Quizá la exposición recurrente a virosis o a un agente viral no identificado, puede dar lugar a una inmunosupresión permanente. No se sabe si estas virosis son la causa de la inmunosupresión o representan reactivación de infecciones virales latentes como resultado de la disfunción de la inmunidad celular (32).

Dada la baja incidencia del SIDA en hemofílicos (0.7 ‰) y que en pacientes tratados con el mismo lote de concentrado de factor VIII unos han tenido SIDA y otros no, hay que pensar en la existencia de factores que predisponen o protegen contra el SIDA. La enfermedad hepática puede ser un factor importante en este sentido. La hepatitis B se asocia a un defecto transitorio de la inmunidad celular con anergia cutánea, descenso de rosetas E y respuesta reducida a mitógenos. La exposición repetida a hepatitis puede dar una inmunosupresión y contribuir al desarrollo del SIDA, o puede incluso ser responsable del desarrollo de las infecciones oportunistas (35).

A la vista de los hechos conocidos parece necesario replantearse la estrategia terapéutica en la hemofilia. Una posibilidad sería el tratamiento con crioprecipitados, que parecen tener menos riesgo para el SIDA, aunque esto puede estar en relación con la dosis menor administrada. De todas formas es preciso tener en cuenta que la provisión de las grandes cantidades de factor VIII, necesarias para el tratamiento de los hemofílicos parece ser imposible a base de crioprecipitados, lo mismo que el tratamiento domiciliario. Si el uso de crioprecipitados minimiza el riesgo del SIDA será necesario revisar el programa de tratamiento domiciliario y el tratamiento continuado. Hoy por hoy no hay datos tan seguros como para ir a un cambio radical en el tratamiento y el número de casos estudiados es demasiado pequeño para comparar de manera definitiva el riesgo de los diferentes modos de tratamiento (19).

Otro aspecto es saber si el riesgo se puede incrementar con la exposición acumulada a los concentrados y, si esto es cierto, ¿cuántas exposiciones son necesarias para producir la alteración de las células T o el SIDA? (35).

Una nueva posibilidad terapéutica es el empleo de los preparados de factor VIII calentado que se sabe reducen el riesgo de hepatitis B. Pero ¿puede el calentamiento inactivar el agente productor del SIDA? (35). Esta es una pregunta de difícil respuesta mientras que no conozcamos la naturaleza del agente productor de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. M.S. Gottlieb, R. Schroff, H.M. Schanker, J.D. Weisman, P. Thim Fan, R.A. Wolf and A. Saxon. *New Engl. J. Med.*, 1981. 305:1425-1431.
2. H. Masur, M.A. Michelis, J.B. Greene, I. Onorato, R.A. Vande, R.S. Holzman, G. Wormser, L. Brettman, M. Lange, H.W. Murray and S. Cunningham-Rundles: An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestations of cellular dysfunction. *New Engl. J. Med.* 1981. 305:1431-1438.

3. F.P. Siegal, C. López, G.S. Hammer, A.E. Brown, S.J. Kornfeld, J. Gold, J. Hassett, S.Z. Hirschman, C. Cunningham-Rundles, B.R. Adelsberg, D.M. Parham, M. Siegal, S. Cunningham-Rundles y D. Armstrong: Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *New Engl. J. Med.* 1981. 305:1439-1444.
4. D.T. Durack: Opportunistic infections and kaposi's sarcoma in homosexual men. *New Engl. J. Med.* 1981. 305:1465-1467.
5. C.D.C.: Epidemiologic aspects of the current outbreak of kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *New Engl. J. Med.* 1982. 306:248-252.
6. C. Navarro and J.W.C. Hagstrom: Carta al editor. *New Engl. J. Med.* 1982. 306:933.
7. B. Koziner, T. Denny, P.L. Myskowski, M. Kris and B. Safai: Carta al editor. *New Engl. J. Med.* 1982. 306:933-934.
8. R. Stahl, A. Friedman-Kien, R. Dubin, M. Marmor and S. Zolla-Pazner: Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to kaposi's sarcoma. *Am. J. Med.* 1982. 73:171-178.
9. Friedman-Kien, A.E.; Laubenstein, L.J.; Rubinstein, P. et al: Disseminated kaposi's Sarcoma in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 1982. 96:693-700.
10. H. Kornfeld, R.A. Vande Stouwe, M. Lange, M.M. Reddy and M.H. Grieco: T-Lymphocyte subpopulations in homosexual men. *New Engl. J. Med.* 1982. 307:729-731.
11. J.L. Ziegler, R.C. Miner, E. Rosenbaum et al: Outbreak of Burkitt's lymphoma in homosexual men. *Lancet*, ii. 1982. 631-633.
12. CDC: Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR.* 1982. 31:365-367.
13. CDC: Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among patients with Hemophilia A. *MMWR.* 1982. 31:644-652.
14. CDC: Possible transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *MMWR.* 1982. 31:652-654.
15. W.D. Snider, D.M. Simpson, K.E. Aronik and S.L. Nielsen: Primary lymphoma of the nervous system associated with acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:45.
16. E.M. Hersh, J.M. Reuben, A. Rios, P.W.A. Mansell, G.R. Newell, J.E. McClure and A.L. Goldstein: Elevated serum thymosin₁ levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with a history of infectious diseases or kaposi sarcoma. *New Engl. J. Med.* 1983. 308: 45-46.
17. M.M. Lederman, O.D. Ratnoff, J.J. Scillian, P.K. Jones and B. Schaoter: Impaired cell mediated immunity in patients with classic hemophilia. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:79-83.

18. J.E. Menitore, R.H. Aster, J.T. Casper, S.J. Laver, J.L. Gottschall, J.E. Williams, J.G. Gill, D.V. Wheeler, V. Piaskowski, P. Kirchner y R.R. Montgomery: T-Lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:83-86.
19. J.F. Desforges: AIDS and preventive treatment in hemophilia. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:94-95.
20. J. Vieira, E. Frank, T.J. Spira and S.H. Landesman: Acquired immune deficiency in haitians. Opportunistic infections in previously healthy haitian immigrants. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:125-129.
21. M.V. Ragni, J.A. Spero, J.H. Lewis and F.A. Bontempo: Acquired-immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet*, i. 1983. 213-214.
22. O.D. Ratnoff, J.E. Menitore, R.H. Aster and M.M. Lederman: Coincident classic hemophilia and "idiopathic" thrombocytopenic purpura in patients under treatment with concentrates of antihemophilic factor (factor VIII). *New Engl. J. Med.* 1983. 308:439-442.
23. CDC: Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. *MMWR.* 1983. 38:101-103.
24. A.P. Waterson: Acquired immune deficiency syndrome. *Brit. Med. J.* 1983. 286:743-746.
25. La síndrome d'immunodeficiència adquirida (AIDS) Butlletí Epidemiològic de Catalunya. 1983. 4:1.
26. M. Lange, H. Kornfeld y M.H. Grieco: T-Lymphocyte subpopulations in homosexual men. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:
27. R. Detels, K. Schwarta, B.R. Visscher, J.L. Fahey, R.S. Greene y M.S. Gottlieb: Relation between sexual practices and T-cell subsets in homosexually active men. *Lancet.* 1983. 1:609.
28. N. Clumeck, F. Marcart-Lemone, J. de Mauberge, D. Brenez y L. Marcelis: Acquired immune deficiency syndrome in black africans. *Lancet.* 1983. 1:642.
29. E. Bouvet, J. Chaperon, J.C. Gluckman y cols: Acquired immunodeficiency syndrome in France. *Lancet.* 1983. 1:700.
30. A.E. Pitchenik, M.A. Fischl, G.M. Dickinson y cols: Opportunistic infections and kaposi's sarcoma among haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:277.
31. M.C. Poen, A. Landay, E.F. Prasthofer y S. Stagno: Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *mycobacterium avium-intracellulare* infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:287.
32. J.L. Elliot, W.L. Hoppes, M.S. Platt, J.G. Thomas, I.P. Patel y A. Gansar: The acquired immunodeficiency syndrome and *mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in a patient with hemophilia. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:290.
33. J.C. Goldsmith, P.L. Moseley, M. Monick, M. Brady y G.W. Hunninghate: T-Lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with Hemophilia. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:294.
34. J.W. Curran, B.L. Evatt y D.N. Lawrence: Acquired immune deficiency syndrome: the past a prolongue. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:401.
35. G.C. White, H.R. Lesesne: Hemophilia, hepatitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Int. Med.* 1983. 98:403.
36. J.L. Fahey, R. Detels y M. Gottlieb: Immune-cell augmentation (with altered T-subset ratio) is common in healthy homosexual men. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:842.
37. J.H. Jongas, G. Delage, Z. Chad y N. Lapointe: Acquired (or congenital) immunodeficiency syndrome in infants born of haitian mothers. *New Engl. J. Med.* 1983. 308:842.