

## Inmunodeficiencia adquirida

### I. INTRODUCCION

AMADOR GONZALEZ-ANGULO\*

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha sido uno de los fenómenos más importantes que han aparecido en el campo de la Medicina en muchas décadas. Ha sobrepasado en difusión y en frecuencia de aparición a la enfermedad de los legionarios,<sup>1</sup> al síndrome de choque tóxico, a la epidemia de Arjenyattah<sup>2</sup> y a la intoxicación masiva por aceite de oliva adulterado, en España.<sup>3</sup> Probablemente constituya una de las alteraciones cuyas características sociales y de transmisibilidad se han hecho del conocimiento del público no médico con mayor rapidez y espectacularidad a través de diferentes revistas y publicaciones de la literatura no especializada. Por otro lado, en nuestro país, aunque no se prevé que la enfermedad pueda adquirir las modalidades epidemiológicas que tiene en otros países, ya en julio del año pasado, se sabía de la existencia de siete casos en varias instituciones nacionales.<sup>4-7</sup> El reto que representa para los investigadores, el descubrir al probable agente transmisor o la combinación de agentes facto-

riales de tipo genético o inmunológico, hace de este síndrome una entidad particularmente atractiva, más aún, al reconocer el aspecto sombrío que representa la alta mortalidad, hasta del 70 por ciento a los dos años, en este grupo de pacientes.

La aparición muy reciente de una enfermedad similar al SIDA en varias colonias de macacos, en el Centro de Investigación de Primates en California y Boston,<sup>9, 8</sup> así como el descubrimiento de un retrovirus que produce inmunodepresión en gatos,<sup>10</sup> abre una puerta importante para el estudio de la etiopatogenia de este síndrome en estos modelos naturales de la enfermedad en el animal. Se ha invitado para participar en este simposio al doctor Roberto Kretschmer, Jefe de la División de Inmunología de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional; al doctor Efraín Díaz Jouanen, del Servicio de Inmunoreumatología e Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición "Doctor Salvador Zubirán"; al doctor Jorge Fernández de Castro, epidemiólogo y Académico numerario de nuestra corporación y al doctor Luis Benítez Bribiesca, Jefe de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas del Centro Médico Nacional. A todos ellos les agradezco de antemano el haber aceptado su colaboración.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 14 de marzo de 1984.

\* Académico numerario. División de Patología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

## REFERENCIAS

1. FRASER, D.W.; MC DADE, E.: *Legionellosis*. *Scient. Amer.*, 1979; 241: 82.
2. MODAN, B.; SWARTZ, T.A.; TIROSH, M.; COSTIN, C.; WEISENBERG, E.; DONAGRI, A.; ACKER, G.; REVAH, M.; VETTORAZZI, G.: *The Arjenyattah epidemic. A mass phenomenon: Spread and triggering factors*. *Lancet*, 1983; 11: 1472.
3. RICOY, J.R.; CABELLO, A.; RODRIGUEZ, J.; TELLEZ, I.: *Neuropathological studies on the toxic syndrome related to adulterated rapessed oil in Spain*. *Brain*, 1983; 106: 817.
4. ALCOCEK-VARELA, J.; ABUD-MENDOZA, C.; GONZALEZ-AMARO, R.; ALARCON-SEGOVIA, D.: *Estudios inmunológicos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)*. V Congreso Nacional de la Soc. Mex. de Inmunol, México. 9-12 de octubre de 1983.
5. STANISLAWSKI, S.: (Comunicación personal), 1983.
6. BOLIO-CICERO, A.: (Comunicación personal), 1983.
7. GONZALEZ-ANGULO, J.: (Comunicación personal), 1983.
8. HENRICKSON, R.V.; MAUL, D.H.; OSBORN, K.G.; SEVER, J.L.; MADEN, D.L.; ELLINGSWORTH, L.R.; ANDERSON, J.H.; LOWENSTINE, L.J.; GARDNER, M.B.: *Epidemic of acquired immunodeficiency in rhesus monkey*. *Lancet*, 1983; 1: 388.
9. OSBORN, K.G.; PRAHALADA, S.; LOWENSTINE, L.J.; GARDNER, M.B.; MAUL, D.H.; HENRICKSON, R.V.: *The pathology of an epidemic of acquired immunodeficiency in rhesus macaques*. *Amer. J. Path.*, 1984; 114: 94.
10. ANDERSON, L.J.; JARRET, W.F.H.; JARRET, O.; LAIRD, M.: *Feline leukemia-virus infection of kittens. Mortality associated with atrophy of the thymus and lymphoid depletion*. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1971; 47: 807.

## II. DEFINICION Y PATOGENIA DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROBERTO KRETSCHMER\*

En el verano de 1981, el Centro de control de enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica, sorprendió al mundo médico consignando

\* Académico numerario. División de Inmunología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

do un número inesperado de casos de sarcoma de Kaposi y neumonía por *Pneumocystis carinii*.<sup>1</sup> Esta segunda entidad es una complicación frecuente en casos de inmunodeficiencia celular, en tanto que el sarcoma de Kaposi, que clásicamente ocurre en sujetos de origen mediterráneo y de más de 60 años de edad, ahora se presentaba en sujetos jóvenes de cualquier grupo étnico y afectando áreas anatómicas poco comunes (cara). El sorprendente paralelismo de estas dos enfermedades obligó a pesquisas epidemiológicas y las sorpresas no se hicieron esperar: detrás de ambas entidades existía un cuadro de inmunodeficiencia severa y adquirida, que deterioraba en forma inexorable el aparato inmunológico de los sujetos afectados. Pronto este síndrome adquirió nombre propio: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. SIDA (AIDS en la literatura anglosajona) y debido a sus peculiaridades epidemiológicas no tardó en atraer la curiosidad del público en general, dado que el 70 por ciento de los casos ocurría en homosexuales o bisexuales masculinos jóvenes y excesivamente promiscuos, más de 1,000 parejas sexuales al año, el 17 por ciento en drogadictos por vía intravenosa, el 5 por ciento en haitianos de reciente inmigración a los Estados Unidos de Norteamérica y el 2 por ciento en hemofílicos con tratamientos repetidos con productos sanguíneos. El 6 por ciento restante incluía con frecuencia compañeros de los bisexuales afectados, sujetos femeninos y masculinos estrictamente heterosexuales, así como niños recién nacidos.<sup>2</sup> El carácter alarmante epidémico del SIDA quedaba de manifiesto ya que mientras en 1981 el CDC recibía la información de un caso nuevo por día, actualmente recibe datos de 5, conociéndose a la fecha aproximadamente 3,000 casos en el mundo, correspondiendo el 60 por ciento a los Estados Unidos, con cifras muy elevadas en Nueva York y San Francisco. Tanto en Europa como en otros países, incluyendo México, se han identificado casos de SIDA. La severidad de esta nueva entidad la confirma el hecho de que la mitad de los casos ya fallecieron. Actualmente parece vislumbrarse una disminución en la frecuencia de esta enfermedad, quizás como resultado de una actitud más atemperada en la conducta sexual por parte del grupo que más casos aporta, esto es, el de los homosexuales masculinos.<sup>3</sup>

El SIDA sacudió estadísticamente y conceptualmente al mundo inmunológico. Cuando los inmunólogos hablan de inmunodeficiencias, usualmente

piensan en casos raros, informes aislados o curiosidades clínicas frecuentemente congénitas. Aquí por primera vez hay una clara epidemia de inmunodeficiencia y por añadidura con carácter evidentemente adquirido. Los estudios no se dejaron esperar y ya es posible definir al SIDA desde el punto de vista inmunológico como una entidad de disregulación o deterioro inexorable del aparato inmunológico, sobre todo en lo que a sus funciones de células T, timo dependientes, respecta. La función de los linfocitos B es normal, encontrándose inclusive discretas elevaciones de inmunoglobulinas en algunos casos. La inmunidad celular se deteriora en forma progresiva comenzando con una entidad denominada preSIDA o SIDA prodrómico, caracterizada por fiebre vespertina, diarrea y linfadenopatía que en el 20 por ciento de los casos evoluciona hacia el SIDA completo. En el preSIDA se presentan ya en forma incipiente los cambios en la inmunidad celular que serán más profundos en el caso de SIDA bien establecido. Así, la hipersensibilidad retardada cutánea, la transformación blastoide *in vitro* y el número de linfocitos formadores de rosetas directas (EA) se encuentran todos ellos disminuidos. Utilizando anticuerpos monoclonales para identificar antígenos de maduración es posible establecer, junto con una disminución de linfocitos T en términos absolutos (OKT 3), una disminución de linfocitos T cooperadores (OKT 4), con cifras normales o discretamente disminuidos de linfocitos T supresores (OKT 8). De esto resulta que si en condiciones normales la relación de T-cooperadores: T-supresores es de 1.7 a 1.9, en el SIDA esta relación puede llegar al extremo de 0.01. Además aparecen en la circulación celular OKT 10 que apuntan hacia una perturbación general en el proceso de maduración de los linfocitos T. Los linfocitos, asesinos naturales, (NK) se encuentran disminuidos y el porcentaje de linfocitos con antígeno DR, normalmente de  $14 \pm 4$  por ciento llega a duplicarse. Concomitantemente con estas observaciones pueden detectarse en el suero niveles bajos de timosina así como elevación de los niveles de lisozima y de interferón, habiéndose interpretado estos últimos dos datos como sugestivos de una infección viral pretérita ya que la producción misma de interferón por parte de los linfocitos suele encontrarse disminuida en el momento del diagnóstico. Los monocitos por su parte se encuentran deficientes en su adhesividad y quimiotaxis aunque su capacidad fagocítica permanece normal. Este deterioro

en los linfocitos T ocurre en forma inexorable y el desenlace final, ya sea por malignidad, que incluye al sarcoma de Kaposi, o por infecciones causadas por gérmenes oportunistas no se deja esperar.<sup>4, 5</sup> Los microorganismos oportunistas que se han descrito con mayor frecuencia en los casos de SIDA son: virus, *Citomegalovirus*, virus de *Epstein-Barr*, *Herpes simplex*. Hongos, *Aspergillus*, *Candida albicans* y *Cryptococcus*. Bacterias, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis* y parásitos, *Pneumocystis carinii*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, y *Criptosporidium*.<sup>6</sup>

Debido a la peculiar epidemiología del SIDA se ha invocado repetidamente la existencia de un agente causal transmisible y los estudios en este respecto han progresado a un paso acelerado. En el número de mayo 20 de 1983 de la revista *Science* aparecieron 5 artículos secuenciales<sup>7</sup> de investigación básica sobre la etiología de este síndrome. Los trabajos presentan evidencia de que el virus de la leucemia de linfocitos T humanos (HTLV) pudiera estar relacionado causalmente con el SIDA. Este retrovirus C desplaza así al virus de citomegalia como principal sospechoso en la etiología del SIDA. Un virus similar, el virus de leucemia felina, produce en los gatos un cuadro reminescente del SIDA, ya que frecuentemente mata a los gatos por infecciones oportunistas antes de inducir la leucemia. Entre 20 y el 30 por ciento de los pacientes con SIDA o preSIDA tienen anticuerpos anti HTLV, lo que contrasta con la ausencia de estos anticuerpos en los grupos testigos apropiados, inclusive homosexuales sanos. Cabe señalar que el 11 por ciento de pacientes con SIDA, aún no afectados por este síndrome, tienen anticuerpos anti-HTLV. Estos anticuerpos también se han encontrado en el 26 por ciento de sujetos sanos que viven en el Caribe y en el sur de Japón, lo cual no deja de ser sorprendente ya que en Japón no se ha descrito hasta la fecha un sólo caso de SIDA. Un estudio en colaboración franco-americano identificó partículas virales por medio del microscopio electrónico en linfocitos T de pacientes con SIDA. Los autores de estos trabajos interpretan sus datos como una pista, más que como una certeza etiológica, ya que el virus HTLV podría ser un oportunista más de la condición, establecida por otro virus o por algún otro mecanismo inmunosupresor. Así, el semen heterólogo colocado en el recto de conejos provoca la aparición de un factor inmunosupresor sérico, fenómeno que ocurre con menor intensidad cuando el semen es autólogo

(i.e. ligadura de conductos seminales.<sup>8</sup> Esta observación y las arriba citadas desde luego que no se excluyen mutuamente y de hecho podrían actuar en concursos para provocar la aparición del SIDA.

#### REFERENCIAS

1. LAWRENCE, D. N.: *Epidemiology of AIDS*. Clin. Immunol. Newsletter, 1983; 4: 47.
2. LANDESMAN, S. H.: *Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Arch. Inv. Med., 1983; 143: 2307.
3. CURRAN, J. W.; EVATT, B. L.; LAWRENCE, D. N.: *Acquired immune deficiency syndrome: The past is prologue*. Ann. Intern. Med., 1983; 98: 401.
4. PRINCE, H. E.; GOTTLIEB, M. S.; FAHEY, J. L.: *Acquired immune deficiency syndromes: a review of immunologic aspects*. Clin. Immunol Newsletter., 1983; 4: 44.
5. HERSH, E. M.; MAUSELL, P. W. A.: *Acquired immune deficiency syndrome: A new clinical entity*. Clin. Immunol. Newsletter, 1983; 4: 39.
6. MILDVAN, D.; MATHUR, V.; ENLOW, R. W.: *Oportunistic infections and immune deficiency in homosexual men*. Ann. Int. Med., 1982; 96: 700.
7. MARX, J. L.: *Human T-cell leukemia virus linked to AIDS*. Science, 1983; 200: 806.
8. *AIDS, immunopathologic network, a tangled web*. News report. Hosp. Pract., 1984; 19: 39.

### III. DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

EFRAIN DIAZ-JOUANEN\*  
CARLOS ABUD-MENDOZA

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se caracteriza por una alteración grave de la inmunidad celular de presentación súbita asociado a una elevada mortalidad debida a infecciones por gérmenes oportunistas y/o sarcoma de Kaposi.<sup>1,2</sup> Como ya se mencionó, el SIDA fue originalmente descrito en individuos homosexuales de sexo masculino, pero posteriormente se ha reconocido en otros huéspedes susceptibles que inclu-

yen a: pacientes hemofílicos que requieren concendos de factor VIII, haitianos residentes en Estados Unidos de Norteamérica y Haití, receptores de transfusiones de sangre, prisioneros y drogadictos, compañeros sexuales de pacientes con SIDA e hijos de estos mismos.<sup>3-6</sup>

La mayoría de los casos informados corresponden a pacientes vistos en la Unión Americana, pero también hay casos descritos en México, países europeos y Africa, en este Continente es donde hipotéticamente surgieron los primeros pacientes con SIDA.<sup>7,8</sup>

#### Manifestaciones clínicas

Se reconocen tres grupos principales de enfermos con SIDA. Probablemente el mayor de ellos lo constituya el que se refiere al grupo de pacientes con linfadenopatía de causa desconocida, generalmente acompañada de fiebre en un huésped de alto riesgo: homosexual, drogadicto, etc. y que constituye el actualmente denominado como SIDA. Aproximadamente un 15 por ciento de estos enfermos evoluciona en 1 a 2 años a SIDA, sin embargo, se desconoce cuales de ellos son los que progresan a esta forma del padecimiento aun cuando la presencia de antígeno HLA-DR5 parece ser un marcador de susceptibilidad de aquellos enfermos con linfadenopatía y sarcoma de Kaposi.<sup>9</sup> Para considerar a un enfermo en estadio clínico de bajas-SIDA se requiere de un tiempo mínimo de evolución de 3 meses y participación ganglionar de 2 ó más sitios extrainguinales y comúnmente con afección cervical. Característicamente estos pacientes cursan con alteraciones histológicas en los ganglios que serán descritos dentro de este simposio. Es muy posible que un número importante de pacientes con pre-SIDA permanezcan en esta etapa o presenten remisión espontánea.<sup>10</sup>

El segundo grupo de pacientes lo constituyen los enfermos con SIDA e infecciones por gérmenes oportunistas. La mayoría de estos enfermos, presentan un cuadro prodrómico caracterizado por: fiebre, linfadenopatía, pérdida ponderal y con frecuencia diarrea crónica. Posteriormente este síndrome se caracteriza por la presencia de infecciones múltiples por gérmenes oportunistas, a las cuales se hace referencia en el cuadro 1. Las infecciones observadas en estos enfermos suelen ser diferentes, dependiendo muy probablemente de los gérmenes predominantes o endémicos de la zona geográfica

\* Académico numerario.

Ambos autores, Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

CUADRO 1

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL SIDA

I Protozoarios	III Virus
Pneumocystis	Citomegalovirus
Toxoplasmosis	Herpes
Criptosporidiosis	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Isospora	
II Micobacterias	IV Micosis
Tuberculosis	Candidiasis
Avium-intracelular	Criptococosis
	Histoplasmosis
	Aspergilosis

en donde se presentan, así en la Unión Americana predominan las infecciones por *Pneumocystis carinii*, en Haití las formas atípicas de tuberculosis y toxoplasmosis, en nuestro medio a pesar del escaso número de casos reconocidos, es probable que la tuberculosis e infecciones por protozoarios sean las principales.<sup>1, 4, 8, 11, 13</sup>

En términos generales estos cuadros infecciosos son extraordinariamente graves y rebeldes al tratamiento. Por ello, es común que los enfermos acudan a consulta con fiebre de larga evolución, pérdida de peso importante y distintos síndromes infecciosos en los que sobresalen los respiratorios con compromiso cardiopulmonar grave por *Pneumocystis* o tuberculosis; candidiasis esofágica y diseminada; diarrea crónica por criptosporidiosis u otros protozoarios; herpes con ulceraciones orales y/o perianales. En otros pacientes no es raro el que simultáneamente ocurran varios de estos síndromes infecciosos, lo que agrava aún más el pronóstico de ellos.

La muerte por estas infecciones suele ocurrir hasta en un 75 por ciento de los casos y son la primera causa de fatalidad en estos enfermos. Esta elevada mortalidad obedece tanto a la gravedad y resistencia al tratamiento específico, como sería el caso de una neumonía por pneumocystis, candidiasis esofágica o herpes mucocutáneo; así como la ausencia de tratamiento para otras infecciones tales como la neumonía y viremia por citomegalovirus, diarrea por criptosporidiosis y para la tuberculosis diseminada por el *Mycobacterium avium-intracelular*. Sin embargo, el índice caso/fatalidad es mayor cuando además de la infección, el enfermo tiene concurrentemente sarcoma de Kaposi.

Aproximadamente una cuarta parte de los enfermos con SIDA presentan sarcoma de Kaposi como única manifestación clínica (grupo III) y que

aunado al Kaposi asociado con infecciones oportunistas constituye hasta el 40 por ciento del grupo total. Esta neoplasia de origen endotelial se presenta habitualmente en forma linfadenopática o diseminada y el compromiso visceral ocurre hasta en el 81 por ciento de los casos, a diferencia del sarcoma de Kaposi no epidémico cuya presentación extracutánea es sólo del 10 por ciento. El interés en hacer la diferenciación entre estas dos formas de sarcoma de Kaposi, también radica en la respuesta al tratamiento, ya que el no epidémico responde habitualmente a radioterapia y el asociado al SIDA lo hace a derivados de la vinca, a quimioterapia combinada y en pocos casos a interferón.<sup>14</sup>

En nuestra experiencia las manifestaciones clínicas más frecuentes en 4 enfermos con pre-SIDA y 5 pacientes con SIDA son las que se indican en el cuadro 2. Como puede apreciarse estas son

CUADRO 2  
MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SIDA  
EN MEXICO

Diagnóstico	Manifestaciones	Núm.	Evolución meses
PreSIDA	Fiebre, linfadenopatía	4	9½
	Diarrea crónica	4	
	Sífilis	3	
	Absceso hepático	1	
	Proctitis gonocócica	1	
SIDA	Pérdida ponderal y fiebre	5	11
	Linfadenopatía	5	
	Candidiasis esofágica	2	
	Tuberculosis diseminada	2	
	Citomegalovirus pulmonar	1	
	Herpes simple cutáneo	1	
	Fiebre Q	1	

similares a las descritas en la literatura, aun cuando predominan los gérmenes endémicos de nuestro medio.

Diagnóstico

El diagnóstico del SIDA se establece fundamentalmente a través de las alteraciones inmunológicas con las que suele cursar. Estas se relacionan primordialmente a los cambios persistentemente observados en el número y funciones de las células T, (Cuadro 3), sin embargo, hay quienes consideran que estas alteraciones pueden ser secundarias a la activación policlonal de las células B.

CARACTERISTICAS CUANTI/CUALITATIVAS DE LOS LINFOCITOS T EN EL SIDA

Linfopenia absoluta  
 Anergia cutánea  
 Disminución de Ta (OKT4+)  
 Inversión de la relación Ta/Ts (OKT4/OKT8) < 0.8  
 Pobre respuesta a mitógenos (PHA,\* PWM)\*  
 Disminución de la producción de interleucina 2 (IL-2)  
 Respuesta normal a IL-2

\* PHA: Fitoheماغlutinina,  
 PWN: Fitolaca americana.

La gran mayoría de los enfermos cursan con anergia cutánea a diversos antígenos y la linfopenia absoluta (<1,500/mm<sup>3</sup>) es una característica común en los enfermos pre-SIDA y SIDA asociada a infecciones por gérmenes oportunistas, pero presente tan solo en la mitad de los casos con sarcoma de Kaposi.<sup>15,16</sup> La linfopenia es predominantemente a expensas de las células T con antígeno OKT4 positivo, es decir células de ayuda. Como resultado de esto, la relación que tienen estas células con las OKT8 positivas, citotóxicas/supresoras disminuye e invierte. Además, hay quienes han encontrado incremento en la población OKT8 positiva.<sup>15,16</sup>

Esta inversión en la relación Ta/Ts se consideró como característica y diagnóstica del síndrome, sin embargo, en la actualidad puede considerarse como una manifestación inespecífica en otros padecimientos como los señalados en el cuadro 4.<sup>17</sup>

CUADRO 4

PADECIMIENTOS QUE CURSAN CON INVERSION DE LA RELACION Ta/Ts

SIDA  
 Transplante de médula ósea  
 Irradiación linfoide total  
 Infección viral  
 Infección bacteriana crónica (Tb)  
 Inmunizaciones

La depresión de la inmunidad celular también se expresa al estudiar distintas funciones celulares *in vitro* (Cuadro 3). Además resulta de particular interés que la función citotóxica natural (NK) se encuentra disminuida en los pacientes con SIDA, lo cual podría ser un factor predisponente al desarrollo del sarcoma de Kaposi. Esta función parece ser secundaria, al menos parcialmente, a la deficiente producción de interleucina<sup>2</sup> (IL-2) por las células T de ayuda.<sup>8</sup> Por otra parte, los pacientes

con SIDA presentan también niveles elevados de interferón alfa anormal, sensible a pH bajo, además de otras alteraciones que incluyen niveles anormales de factores tímicos.<sup>18,20</sup>

Numéricamente las células B de los pacientes con SIDA son normales pero al parecer la hipergammaglobulinemia que acompaña al síndrome puede deberse en parte a una activación policlonal de las células B independiente de las T, por lo cual un número importante de enfermos con SIDA cursan con autoanticuerpos y niveles de complejos antígeno-anticuerpo circulantes, y una posible explicación sería la de una estimulación antigénica persistente.<sup>21</sup>

Para finalizar, en el cuadro 5, se indican las alteraciones inmunológicas de los nueve pacientes vistos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

CUADRO 5

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON SIDA EN MEXICO

Linfopenia (< 1,500/ml)	100
Hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos*	75
Inversión de Ta/Ts	100
Anergia y respuesta a mitógenos (PHA, PWM)	100
Citotoxicidad natural	75
Producción disminuida de interleucina-2	100
Respuesta normal a interleucina-2	100

\* Factor reumatoide, anticuerpos antinucleares.

Tal y como hemos mencionado, el diagnóstico del SIDA se establece en base a la sospecha clínica en huéspedes susceptibles quienes cursan con el cuadro clínico y las alteraciones inmunológicas previamente descritas.

REFERENCIAS

- GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M. y col.: *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N. Engl. J. Med., 1981; 305: 1425.
- FRIEDMAN-KIEN, A. E.; LAUBENSTEIN, L. J.; RUBINSTEIN, P. y col.: *Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men*. Ann. Intern. Med., 1982; 96: 693.
- VIEIRA, J.; FRANK, E.; SPIRA, T. y col.: *Acquired immunodeficiency in haitians*. N. Engl. J. Med., 1983; 308: 125.
- SMALL, C. B.; KLEIN, R. S.; FRIEDCAND, G. H. y col.: *Community acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in heterosexual drug abusers and homosexual men*. Am. J. Med., 1983; 74: 433.

#### IV. FACTORES DE RIESGO Y CAUSALIDAD EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

JORGE FERNANDEZ DE CASTRO\*

El método epidemiológico —variante sistemática del método científico— halla su aplicación más productiva en la indagación de causas de enfermedad en los grupos humanos. Persigue un propósito inmediato: encontrar medidas de salud pública que protejan al individuo y a la comunidad del problema morboso que se estudie. Desde este punto de vista, el concepto de causa que más “conviene” a la práctica del epidemiólogo es el aristotélico que establece cuatro categorías de principio-efecto, integrando lo que se ha dado en llamar la red de multicausalidad. Aunque, obviamente, las más buscadas serán siempre la causa eficiente y la causa material, puesto que su eliminación de modo invariable suprimirá la consecuencia de daños y sufrimientos humanos, la existencia no de una, sino de varias causas formales, permite buscar aquella más frágil o susceptible de ataque en la completa sucesión de eventos que han de acaecer para que la enfermedad ocurra, en la inteligencia de que en múltiples instancias las causas eficiente y material no se encuentran o no son fácilmente vulnerables, en cuyo caso las causas finales serán el foco más importante de atención identificándolas como factores de riesgo. Por otra parte, las sociedades humanas suelen adoptar ante la enfermedad una conciencia de grupo de tipo finalista y, metafísico, lo que muchas veces repercute en la modificación de conductas que a su vez se reflejará en la susodicha cadena de causalidad. De este modo nos habla la Biblia, capítulo 1 y 2 del Génesis<sup>1</sup> del castigo divino que se abatió sobre cuatro ciudades de la primitiva Pentápolis cananea por el pecado de sodomía del que no estaban exentos ni siquiera 10 individuos en la ciudad donde Lot se hallaba cautivo, condenando a los hombres de los siguientes 4,000 años de abstenerse de tal conducta, y no de otra manera ha reaccionado condenatoriamente la sociedad norteamericana cuando bajo los excesos de la llamada “revolución gay”, surge el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

\* Académico numerario.

5. HARRIS, C.; SMALL, C. B.; KLEIN, R. S. y col.: *Immunodeficiency in female sexual partners of men with acquired immunodeficiency syndrome*. N. Engl. J. Med., 1983; 308: 1181.
6. OLESKE, J.; MINNEFOR, A.; COOPER, R. Jr. y col.: *Immunodeficiency syndrome in children*. JAMA, 1983; 249: 2345.
7. CLUMECK, N.; MASCART-LEMONE, F.; DE MAUBEUGE, J. y col.: *Acquired immunodeficiency syndrome in black Africans (Letter)*. Lancet, 1983; 1: 642.
8. ABUD-MENDOZA, C.; DIAZ-JOUANEN, E.; AL-COCER-VARELA, J.; ALARCON-SEGOVIA, D.: *Inmunodeficiencia adquirida en México*. En preparación, 1984.
9. ENLOW, R. W.; NUÑEZ-ROLDAN, A.; Lo-GARBO, P.: *Increased frequency of HLA-DR5 in lymphadenopathy stage in AIDS*. Lancet, 1983; 11: 51.
10. Centers for Disease Control: *Persistent generalized lymphadenopathy among homosexual males*. 1982; 31: 249.
11. FOLLANSBEE, S. E.; BUSCH, D. F.; WOPSY, C. B. y col.: *An outbreak of pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men*. Ann. Intern. Med., 1982; 96: 705.
12. GREENE, J. B.; SIDHU, G. S.; LEWIN, S. y col.: *Mycobacterium avium intracellulare a cause of disseminated life threatening infections in homosexuals and drug abusers*. Ann. Intern. Med., 1982; 97: 539.
13. LUFT, B. J.; CONLEY, F.; REMINGTON, J. S.: *Outbreak of central nervous system toxoplasmosis in Western Europe and North America*. Lancet, 1983; 1: 781.
14. FAUCI, A. S.; MACHER, A. M.; LANGO, D. L. y col.: *Acquired immunodeficiency syndrome; epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations*. Ann. Intern. Med., 1984; 100: 92.
15. AMMAN, A. J.; ABRAMS, D.; CONANT, M. y col.: *Acquired immune dysfunction in homosexual men; immunologic profiles*. Clin. Immunol. Immunopathol., 1983; 27: 315.
16. KORNFIELD, H.; STOWE, R. A. V.; LANGE, M. y col.: *T-lymphocyte subpopulations in homosexual men*. N. Engl. J. Med., 1982; 307: 498.
17. GOTTLIEB, M. S.; GROOPMAN, J. E.; WEINSTEIN, W. M. y col.: *The acquired immunodeficiency syndrome*. Ann. Intern. Med., 1983; 99: 208.
18. ALARCON-SEGOVIA, D.; ALCOCER-VARELA, J.: *El SIDA en México*. Inmunología, 1983; 2: 183.
19. DESTEFANO, E.; FRIEDMAN, R. M.; FRIEDMAN-KIEN, A. E. y col.: *Acid labile human leukocyte interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy*. J. Infectious Dis., 1981; 146: 451.
20. HERSH, E. M.; REUBEN, J. M.; RIOS, A. y col.: *Elevated serum thymosin alpha 1 levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with a history of infectious diseases or Kaposi's sarcoma (Letter)*. N. Engl. J. Med., 1983; 308: 45.
21. LANE, H. C.; MASUR, H.; EDGAR, L. C. y col.: *Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. N. Engl. J. Med., 1983; 309: 453.

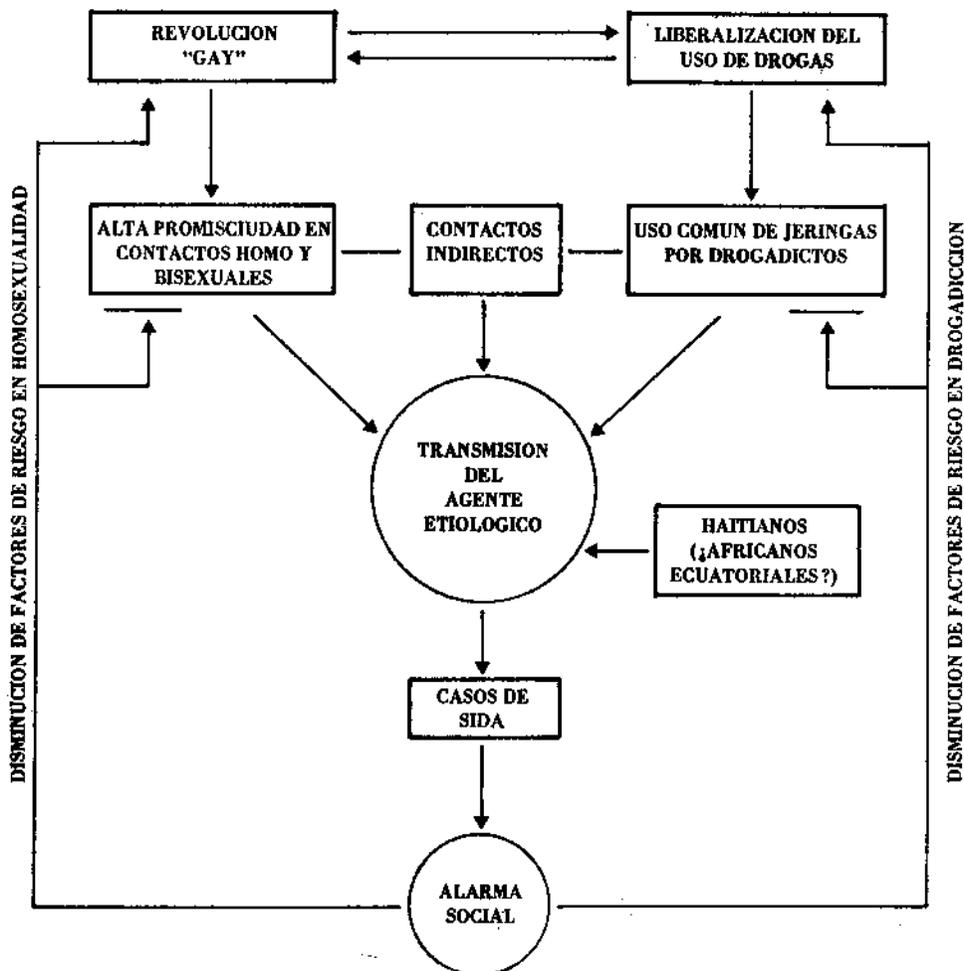
en la liberada Pentápolis estadounidense: Nueva York, San Francisco, Los Angeles, Miami y Newark, que reportan el 70 por ciento de los casos ocurridos en los Estados Unidos.

El intento de diseño de la historia natural del SIDA, de la identificación de elementos de su red de multicausalidad y de los factores de riesgo que propician su ocurrencia, persiguen detener la propagación epidémica del mal a través de medidas de conducta tanto médicas como sociales, aún antes de encontrar un posible virus causal y la patogenia de la enfermedad.

Sabemos que los grupos mayormente afectados continúan siendo homosexuales y bisexuales que, dan el 71 por ciento de los 3,000 casos que se habían presentado hasta el 19 de diciembre de 1983, siguiéndoles el de drogadictos que usan la

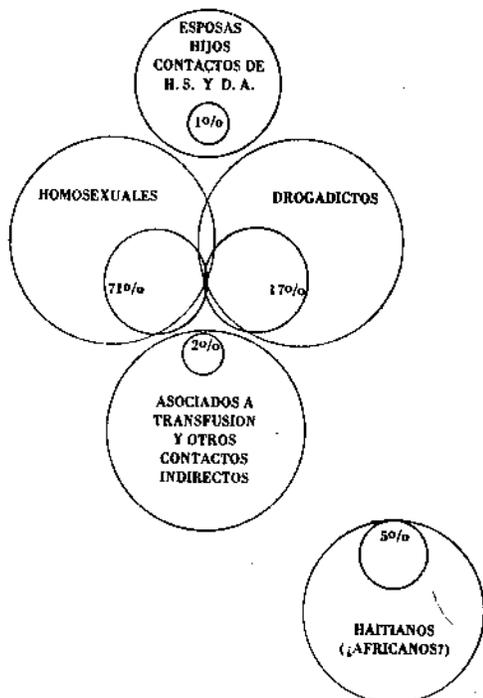
vía intravenosa, 17 por ciento, los haitianos, habitantes de los Estados Unidos, con un 5 por ciento del total. Los contactos sexuales de los grupos anteriores 1 por ciento y los contactos indirectos, receptores de sangre o sus derivados de los probables portadores del agente congregan un 2 por ciento de los casos. El desconocimiento de los denominadores a los que habría que aplicar la cifra relativa de casos, para obtener las tasas en cada uno de estos grupos, nos impide conocer los riesgos relativos en los subuniversos mencionados, así como los que se refieren a raza, sexo, edad, ocupación y otros tradicionalmente empleados en epidemiología; pero por lo pronto parece claro que si bien no existe condición alguna que proteja de la enfermedad, ésta se encuentra casi exclusivamente confinada a los

GRAFICA 1  
"RED DE MULTICASUALIDAD"  
DEL SIDA



GRAFICA 2.

GRUPOS DE ALTO RIESGO DE CONTRAER SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN EEUU 1978/1983



Nota: Los porcentajes son sobre el total de casos, ya que se desconoce la magnitud de los denominadores y también, por lo tanto, los riesgos relativos para cada grupo

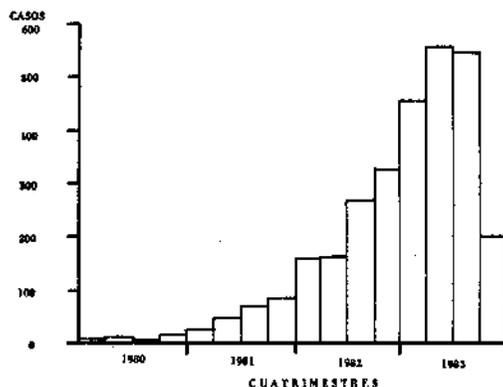
grupos referidos, fuera de los cuales apenas se hallan un 4 por ciento de los casos. Paradójicamente podrían resultar éstos últimos más interesantes de estudiar por cuanto a la indagación causal se refiere, siempre y cuando se lograra perfeccionar la definición de caso de SIDA, y, por supuesto también perfeccionarse los métodos diagnósticos para excluir otras posibles etiologías. De particular interés resulta el grupo de haitianos, que nos remite al problema de enfermedades que, como el sarcoma de Kaposi, se encuentran entre las expresiones clínicas del SIDA y que —siendo raras en América— son comunes en el África ecuatorial, cuna étnica y cultural de la población de Haití. También ameritan mención especial los niños menores de 5 años afectados por el llamado SIDA pediátrico y que, aunque no se incluyen en los 3,000 casos mencionados, están en íntima relación con los grupos de alto riesgo: se dan en familias en que uno o los dos padres usan drogas por vía endovenosa, 40 por ciento, o en infantes nacidos en Haití 29 por ciento; del 31 por ciento restante, el 17 por ciento tenía el antecedente de transfusiones de sangre o hemoderivados, y uno de ellos recibió

plaquetas de otro caso de SIDA. El 14 por ciento no tiene relación con los grupos de mayores en situación de daño o peligro y quizá serían también estos los pacientes que, desde el punto de vista científico pudieran ofrecer particularidades de estudio del mayor interés en la etiopatogenia del SIDA.<sup>2</sup>

Si hasta ahora las evidencias apuntan a que las fuentes de infección del cuadro —al menos para homosexuales, drogadictos y cierto tipo de contactos— son el semen y la sangre, teóricamente los individuos más expuestos resultarían aquéllos en quienes existen ambos factores de riesgo, y también de modo teórico se presentarían pacientes que, siendo tanto homosexuales como drogadictos, tuviesen mayor probabilidad de contagio de una sola de estas fuentes según su carga de exposición a las mismas. A este respecto amerita señalar el hecho de que los casos en homosexualidad se dan preferentemente en sujetos con antecedentes de alta promiscuidad; la investigación epidemiológica de los casos de 1982 en San Francisco reveló que el umbral de riesgo para este factor lo constituía el contacto sexual con 60 ó más compañeros por año, y 1,000 ó más en la vida. Recordaremos que el Informe Kinsey con datos de principios de la década pasada, consigna que más de una cuarta parte de los homosexuales varones encuestados, declaró haber tenido más de cincuenta compañeros sexuales masculinos, y otra cuarta parte dijo que entre veinte y cincuenta. Casi la mitad de los sujetos blancos y un tercio de los negros manifestó que el número de “amigos” diferentes a lo largo

GRAFICA 3

CASOS DE SIDA SEGUN CUATRIMESTRE EN QUE FUERON DIAGNOSTICADOS PRIMER CUATRIMESTRE DE 1980 A DICIEMBRE DE 1983



Fuente: NNWR (ver ref. 2)

de su vida era de más de 500, y un tercio declaró una cifra entre 100 y 500.

Con respecto al ambiente en que la enfermedad se trasmite se señalan los barrios de homosexuales y drogadictos, los baños llamados de sexo anónimo, los bares de homosexuales y otros centros de reunión "gay", y los centros de transfusión sanguínea. Copiamos del Informe Kinsey los siguientes párrafos:

"...la función principal de los "saunas gays" en San Francisco es la de proporcionar un lugar barato donde los hombres homosexuales se pueden dedicar a frecuentes y anónimas actividades sexuales sin miedo a represalias legales o sociales. Los "saunas" más grandes tienen cabida como mínimo para doscientas personas que normalmente permanecen allí más de doce horas. El costo es, más barato que la habitación de un motel, y un cliente puede tener unas doce aventuras mientras está allí". Por lo que hace a las modalidades de la conducta homosexual masculina, el informe señala que "casi todos los hombres homosexuales habían empleado una considerable variedad de técnicas sexuales durante el año anterior a la entrevista y casi ninguno de ellos había practicado una forma específica de contacto sexual. La felación fue la técnica más frecuentemente empleada por los hombres de ambas razas, el epidemiólogo tendrá que abordar estos aspectos pues pudiera ser que la puerta de entrada del probable agente causal no fuese la porción final del tubo digestivo, sino la superior. Aunque la siguiente técnica más usada por los blancos fue alguna forma de contacto mano-genital, para los negros fue haber hecho el coito anal"...

En el capítulo de adaptación social, este informe asienta que al contrario de lo que se creía, el homosexual norteamericano de los años 70's no presenta características de inestabilidad en el trabajo, y que sus inclinaciones y costumbres no parecen influir mayormente de modo negativo para su aceptación en diferentes ambientes laborales. En sitio aparte, los autores recuerdan que junto a la despenalización de la homosexualidad en diversos estados de la Unión Americana, muchos personajes públicos se han declarado abiertamente homosexuales.<sup>8</sup>

El propio Dr. Kinsey, 20 años antes, calculó que la población homosexual de únicamente la ciudad de Nueva York ascendía a 350,000 individuos. Estimaciones recientes de las autoridades de esta

metrópoli indican que la cifra real en 1983 podría ser de 1,500,000, y en toda la unión americana, más de 15,000,000.

El riesgo de morir, igual en el plazo mediano para todos los pacientes ya que ningún enfermo de SIDA ha rebasado el límite de 4 años de sobrevivencia, es diferente en el término corto para las distintas formas clínicas, de más del doble para las infecciones oportunistas, particularmente la neumonía por *P. carinii*, que para los sarcomas de Kaposi.

Volviendo a las reflexiones iniciales sobre causalidad en epidemiología, apuntaremos que la concepción aristotélica que sirvió tan a la medida a la filosofía cristiana, agustiniana, bonaventista y tomista, continúa presente en la conciencia social y en su búsqueda de explicaciones finalistas (causa final). A lo largo y ancho del territorio norteamericano se ha ido elevando un índice reprobatorio de la "revolución gay" y de la tendencia liberalizadora de drogas. El origen del SIDA, no sólo para los viejos cuáqueros del norte y para los ultraconservadores surianos, sino para el ama de casa y el hombre de la calle, se reduce a dos simples palabras, castigo divino.

Desde 1982 los bancos de sangre han cerrado sus puertas a homosexuales y drogadictos, los bares y baños "saunas" han restringido su actividad, los grupos de muchachos alegres liberados se han convertido en activas, serias y eficientes organizaciones de ayuda a los casos de SIDA y de difusión de normas de prevención totalmente antagónicas a la promoción liberalizada de hace unos cuantos años. Ello es la respuesta al ambiente de repulsión colectiva surgido en torno a los pacientes, tal vez mayor que el que se relata para los leprosos en la edad media. Algunos pacientes van de hospital en hospital sin hallar acceso en ninguno, tras que fueron arrojados violentamente de su propio hogar y no encuentran un solo amigo que les dé lecho. Cuando por fin hallan refugio en algún nosocomio, el servicio que reciben puede ser peor que si no recibieran ninguno: el personal médico y paramédico se niega a atenderlos, aduciendo razones de alta peligrosidad en el manejo de la persona.

Para el epidemiólogo la gran pregunta es la de si tal situación ha redundado, en el gran circuito retroalimentador de la red multicausal, en la disminución de la transmisión del SIDA. A juzgar por los datos del CDC de Atlanta, esto ha empezado a ocurrir en el último cuatrimestre de 1983; pero

el sistema de notificación de casos en Estados Unidos, por causas diferentes a lo que ocurre en países subdesarrollados como el nuestro, confronta no pocos problemas y pudiera ocurrir que la contabilidad nacional esté demorada por los registros locales que se han activado en la búsqueda de casos. De ser éste el caso y continuar el alud de reportes habría que pensar dos posibilidades: factores de riesgo cualitativa y cuantitativamente diferentes a los hasta ahora manejados, o un período de incubación mucho más prolongado que el supuesto.

#### REFERENCIAS

1. *Santa Biblia*, Versión de Casiodoro de Reina (1569), con revisiones (1602, 1862, 1909 y 1960). Ed. Caribe. San José, Costa Rica, 1980.
2. ANONIMO: *AIDS, update XXXII*, M.M.W.R. 1984; 52: 686.
3. BELL, A. P.; WEINBERG, MARTIN S.: *Homosexualidades, Informe Kinsey*. Madrid: Ed. Debate, 1978.

## V. LINFADENOPATIA DEL HOMOSEXUAL

### LUIS BENITEZ-BRIBIESCA\*

Es indudable que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA, es el padecimiento que más ha intrigado a los investigadores desde su descubrimiento en 1981. Aunque esta nueva entidad nosológica se ha caracterizado en forma precisa, la verdad es que no se cuenta con una definición clara ni existen pruebas específicas para el diagnóstico. Los epidemiólogos del Centro de Control de Enfermedades en Atlanta, han establecido criterios generales para reconocer a esta enfermedad; éstos son: la inmunodepresión sin causa aparente, la presencia de cáncer y una o más infecciones raras de gérmenes oportunistas.<sup>1</sup> En esta forma, solo se comprenden dentro de este síndrome a un grupo muy reducido de enfermos con sintomatología muy aparente y con un alto índice de mortalidad. Sin

embargo, con esta definición de SIDA se deja fuera a un número seguramente mayor de individuos con formas menos graves del mismo padecimiento, tal como lo ha reconocido el propio director del Centro de Control de Enfermedades, James Curran.

Quizá en esta etapa de la investigación del SIDA ocurra lo que John Hadden señaló en una parábola en la Academia de Ciencias de Nueva York. El dice que parece que el SIDA sería como un elefante rodeado por hombres ciegos que tratan de describir al animal; cada uno toca una parte del paquidermo y ofrece su experiencia táctil, describiendo uno la trompa, otro el colmillo, otro la pata y uno más la cola, sin poder integrar un concepto global.<sup>1</sup> Lo que más ha llamado la atención médica representa solo un apéndice del elefante o, para usar otro paradigma, se estudia casi exclusivamente la punta de un Iceberg y el resto ha escapado al escrutinio científico.

#### *Antecedentes*

Poco tiempo después del descubrimiento del SIDA aparecieron algunos estudios realizados en homosexuales, encaminados a investigar posibles alteraciones de las subpoblaciones de linfocitos T. Para estos estudios se seleccionaron individuos homosexuales con diversos grados de promiscuidad y adictos a drogas "recreativas" pero no a individuos con SIDA manifiesto ni a drogadictos intravenosos ni a haitianos. Los resultados obtenidos mostraron que un número elevado de estos sujetos cursaban con inversión de la relación de linfocitos T cooperadores/T supresores aunque no con la misma magnitud que en el SIDA.<sup>2</sup>

Poco tiempo después, se informó de la existencia de linfopatías persistentes en homosexuales, con algunos datos de leve inmunosupresión T pero sin síntomas manifiestos de SIDA.<sup>3</sup> Estos estudios dieron lugar a investigaciones más amplias con seguimiento clínico de los casos, lo que ha revelado la existencia de un síndrome de inmunodeficiencia atenuado, que por el hecho de acompañarse siempre de linfadenopatía y de presentarse casi exclusivamente en homosexuales, se le ha llamado linfadenopatía del homosexual.<sup>4</sup>

#### *Cuadro clínico*

Dado que el número de estudios y casos incluidos hasta la fecha es relativamente bajo, el cuadro clínico todavía es motivo de cierta controversia.

\* Académico numerario, Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Oncológicas, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin embargo es posible integrar un conjunto sindromático más o menos constante como marco de referencia, aunque debemos estar conscientes que a la luz de los nuevos descubrimientos y sobre todo con la posibilidad de aislar un agente causal de naturaleza viral, este cuadro puede depurarse y definirse como mayor claridad en el futuro.

Hasta el momento la sintomatología más frecuente puede resumirse así:

1. Individuos jóvenes (edad promedio 33 años).
2. Preferencia homosexual con alta promiscuidad.
3. Antecedentes de alguna enfermedad venérea.
4. Linfadenomegalia extra-inguinal por más de 3 meses en dos o más sitios anatómicos, generalmente cervical y axilar. Los ganglios pueden ser ligeramente dolorosos, no son confluentes y llegan a alcanzar hasta 4.5 cm. de diámetro.
5. Ausencia de alguna causa aparente de la linfadenomegalia (enfermedades virales conocidas, enfermedades granulomatosas o uso de fármacos como la difenilhidantoína).
6. Febrícula de predominio vespertino, generalmente acompañada de sudoración.
7. Pérdida ligera de peso y astenia.
8. En ocasiones hay diarrea sin causa conocida.
9. Mialgias y artralgias.

La caracterización de este cuadro clínico será más depurada conforme se estudien mayor número de casos y se defina algún agente etiológico. Por ahora, lo más sobresaliente de este padecimiento es la linfadenopatía, que ocurre en el grupo de sujetos que se considera de alto riesgo para el SIDA; quizás por ello, el nombre más usado en la literatura es el de "linfadenopatía del homosexual". Es evidente que esta denominación, de hecho excluiría a los otros sujetos no homosexuales considerados también de alto riesgo, como son los hemofílicos que reciben factor VIII, las compañeras sexuales de enfermos de SIDA y los hijos de madre afectadas de SIDA.<sup>5</sup> Ya que este conjunto sindromático parece ser una forma atenuada o prodrómica del SIDA, el término más correcto para nombrarla debería ser otro. Se ha propuesto llamarle "forma atenuada", "podromos de SIDA", "complejo relacionado al SIDA", etc. En nuestra opinión podría llamarse simplemente pre-SIDA, ya que entre el 10 y 17 por ciento de los casos puede evolucionar hacia la forma grave.<sup>4, 6</sup>

### Alteraciones inmunológicas

En el pre-SIDA se encuentran casi las mismas alteraciones que se encuentran en el SIDA, solo que en forma más atenuada. Existe anergia a las pruebas cutáneas de inmunidad, como a la tuberculina, candidina e histoplasma; disminuyen los linfocitos T cooperadores y aumentan los T supresores, aunque en muchos casos solo existe el abatimiento de los Tc, sin que exista realmente elevación de los Ts; la respuesta *in vitro* de linfocitos a la estimulación con varios mitógenos, como la fitohemaglutinina está disminuida y las inmunoglobulinas pueden encontrarse elevadas, particularmente la IgG.<sup>2-6</sup>

### Histopatología

Tal como ha ocurrido con el cuadro clínico, la histopatología del pre-SIDA no se ha definido con claridad. Los primeros artículos al respecto incluyeron en sus estudios casos de SIDA y casos de lo que ahora proponemos que se llame pre-SIDA. Así las cosas se pensó que podría haber cuatro patrones histológicos: 1. la hiperplasia ganglionar con hiperplasia folicular explosiva, 2 hiperplasia ganglionar con hipoplasia folicular particularmente en áreas timodependientes, 3. una mezcla de los dos patrones anteriores y 4. hipertrofia glandular con hiperplasia vacular con sarcoma de Kaposi o linfoma de algún tipo.<sup>7-10</sup> En estudios más recientes se ha podido definir que los dos últimos patrones corresponden a individuos con la forma grave de SIDA y que aquellos con la forma atenuada o pre-SIDA tienen solo el primero o segundo patrón histológico.<sup>6, 9, 10</sup>

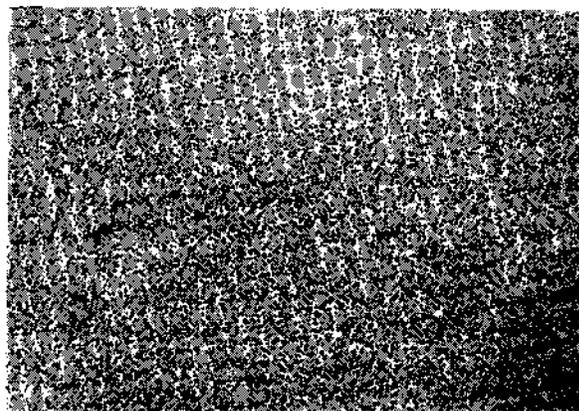


FIG. 1. Hiperplasia folicular con grandes centros germinales en la zona cortical del ganglio (Hematoxilina y Eosina  $\times 100$ ).

En los casos de pre-SIDA los ganglios son generalmente grandes, de superficie nodular, alcanzando en ocasiones hasta 4.5 cm, de diámetro mayor. Al corte son de color ligeramente amarillento y se observan claramente los nódulos de los grandes folículos corticales.<sup>7-9</sup>

Al microscopio se observan grandes folículos con centros germinales muy prominentes (Fig. 1). Las células del centro del folículo son heterogéneas y muestran abundantes linfocitos pequeños y grandes (Fig. 2), en las áreas interfoliculares existen células

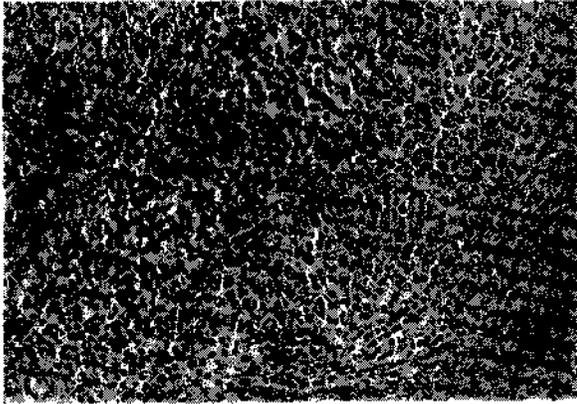


FIG. 2. Celularidad del centro del folículo. Nótese la heterogeneidad y las figuras de mitosis (Hematoxilina y Eosina  $\times$  250).

linfoides diversas mezcladas con algunos inmunoblastos y con numerosas células plasmáticas y algunos eosinófilos (Fig. 3). Los sinusoides se encuentran

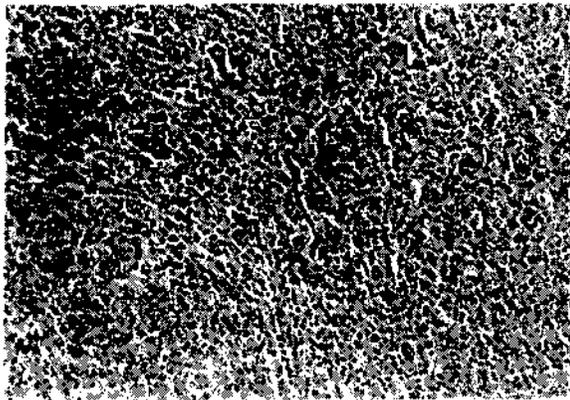


FIG. 3. Zona interfolicular con numerosos vasos sanguíneos linfocitos pequeños, grandes y algunos inmunoblastos. (Hematoxilina y Eosina  $\times$  250).

generalmente dilatados con células linfoides y pequeños agregados de neutrófilos polimorfonucleares (Fig. 4).

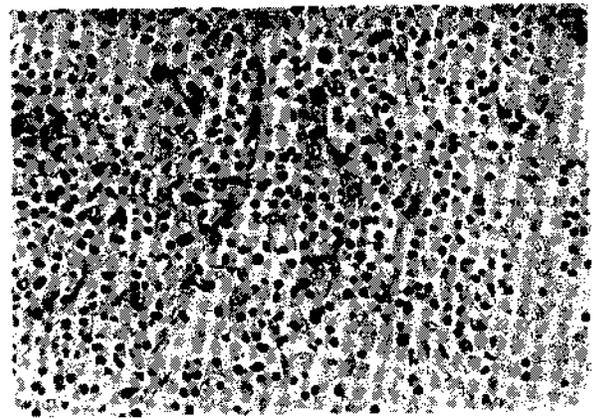


FIG. 4. Sinusoides ganglionares dilatados con abundantes células linfoides, plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares (Hematoxilina y Eosina  $\times$  400).

Existen numerosos vasos sanguíneos capilares y venulares que parecen ser neoformados; su endotelio es prominente (Fig. 5). No se encuentran elementos de malignidad, aunque ocasionalmente el cuadro histológico puede prestarse a confusión con un linfoma nodular o folicular. En algunos

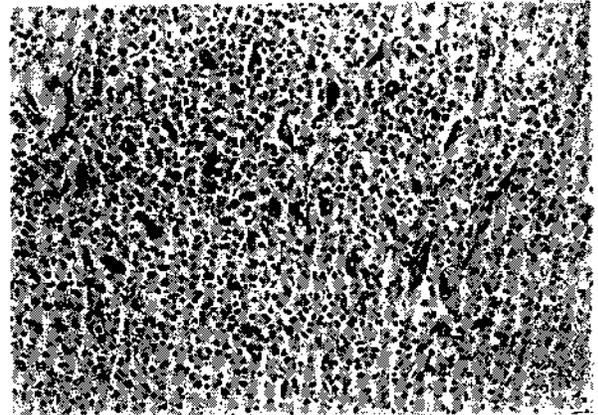


FIG. 5. Hiperplasia de capilares con endotelio muy prominente. (Hematoxilina y Eosina  $\times$  250).

casos se ha informado la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes del tipo del *Mycobacterium avium intracellulare* sin formación de granulomas. La tinción de retículo confirma la presencia de grandes folículos y de numerosos vasos sanguíneos.<sup>6, 8-10</sup>

#### Histoquímica y ultraestructura

La investigación de inmunoglobulina con técnica de peroxidasa anti-peroxidasa revela la presencia de abundante IgG e IgM en células linfoides y en células plasmáticas; también existen cadenas  $\kappa$

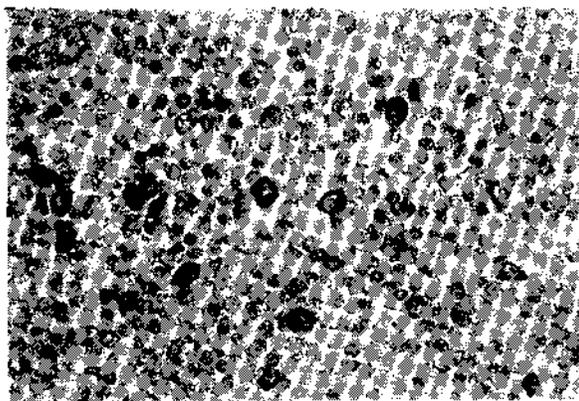


FIG. 6. Células linfoides y plasmáticas con inmunoglobulina G. Técnica directa de Peroxidasa-Antiperoxidasa ( $\times 1,000$ ).

indicando así que la hiperplasia es policlonal (Fig. 6).

Los estudios de microscopía electrónica confirman la naturaleza de las células linfoides, plasmáticas, eosinófilos y polimorfonucleares. El endotelio de los vasos capilares es siempre prominente y muestra numerosos cuerpos de Weiber-Palade, así como abundantes ganchos endoteliales (Fig. 7).



FIG. 7. Capilar del ganglio con hiperplasia endotelial y ganchos endoteliales prominentes. (Contraste de acetato de uranilo-plomo; amplificada de  $\times 3,000$ ) (L) luz, (G) ganchos, (E) endotelio.

En las células linfoides y plasmáticas se ha descrito un corpúsculo intracitoplásmico constituido por pequeñas vesículas alrededor de un centro electrodensio sin membrana limitante. Su tamaño es de aproximadamente 80 nm. y se le ha denominado roseta multivesicular.<sup>11</sup> En nuestros casos (3 no informados) hemos encontrado numerosos cuerpos multivesiculares de tamaño similar, pero rodeados por membrana. Es posible que estos cuerpos vesiculares representen un cambio intracitoplásmico específico en esta entidad (Fig. 8).

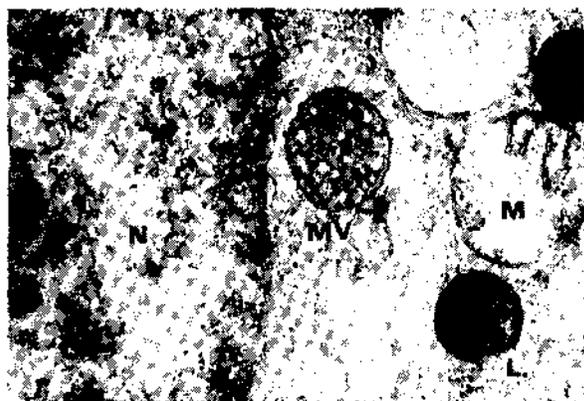


FIG. 8. Cuerpo multivesicular (MV) vecino al núcleo de una célula linfoides (N). Se observan mitocondrias (M) y lisosomas (L). (Acetato de uranilo-plomo. Amplificada de  $\times 12,000$ ).

### Conclusiones

Tal parece que el SIDA representa solo una forma grave y generalmente fatal de un padecimiento cuyo espectro es más amplio. Se sugiere que la linfadenopatía del homosexual, que es parte del cuadro clínico que denominamos pre-SIDA, sea una forma atenuada de la misma enfermedad; que ésta probablemente es más frecuente que el SIDA y que solo del 10 al 17 por ciento evoluciona en un lapso de 1 a 2 años a la forma grave.

Si finalmente se descubre un agente infeccioso productor de este padecimiento podría pensarse que hubiese tres grupos de sujetos afectados: 1. Forma grave o SIDA, 2. Forma atenuada o pre-SIDA, y 3. Un grupo de portadores sanos.

### REFERENCIAS

- SMITH, R. D.: *The AIDS elephant*. The Sciences, 1984; 24: 8.
- KORNFELD, H.; VANDE-STOUWE, R. A.; LANGE, M. y col.: *T-lymphocyte subpopulations in homosexual men*. N. Engl. J. Med., 1982; 307: 729.
- FERNANDEZ, R.; MOURADIAN, J.; METROKA, C. y col.: *The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men*. N. Engl. J. Med., 1983; 309: 185.
- GUARDA, L. A.; BUTLER, J. J.; MANSELL, P. y col.: *Lymphadenopathy in homosexual men. Morbid anatomy with clinical and immunologic correlations*. Am. J. Clin. Pathol., 1983; 79: 550.
- BENITEZ-BRIBIESCA, L.: *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Una nueva entidad nosológica*. Rev. Med. IMSS (Méx.) 1983; 21: 527.
- METROKA, C. E.; CUNNINGHAM, S.; POLLACK, M. S. y col.: *Generalized lymphadenopathy in homosexual men*. Ann. Inter. Med., 1983; 99: 585.

7. FERNANDEZ, R.; MOURADIAN, J. A.; METROKA, C.: *Histopathology of lymphadenopathy in homosexual males with acquired immunodeficiency syndrome*. Lab. Investigation, 1983; 48: 25A.
8. GUARDA, L. A.; BUTLER, J. J.; MANSELL, P.; HERSH, E. M. y col.: *Lymphadenopathy among homosexual men*. Lab. Invest. 1983; 48: 31A.
9. BRYNES, R. K.; CHAN, W. C.; SPIRA, T. J.; EWING, E. P. y col.: *Morphologic features of the unexplained lymphadenopathy of homosexual men*. Lab. Invest. 1983; 48: 11A.
10. ZIEGLER, T.; TUBBS, R.; ALANIS, A. y col.: *Lymph node immunohistology in homosexual males with acquired immunodeficiency*. Lab. Invest. 1983; 48: 97A.
11. EWING, E. P.; SPIRA, T. J.; CHANDLER, F. W. y col.: *Unusual cytoplasmic body in lymphoid cells of homosexual men with unexplained lymphadenopathy*. A preliminary report. N. Engl. J. Med., 1983; 308: 819.

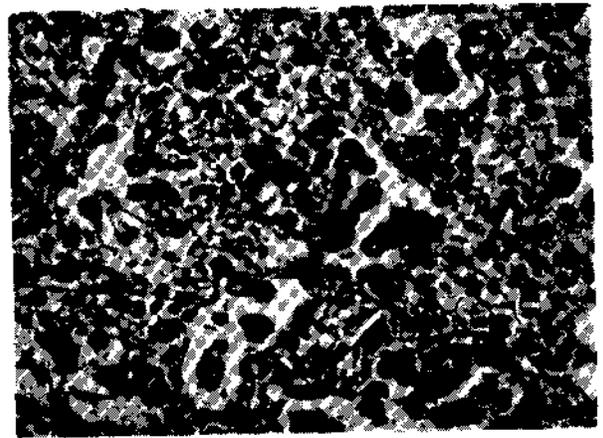


FIG. 1. Microfotografía que ilustra un corte de pulmón en un individuo con neumonitis por citomegalovirus. Fotografía proporcionada por el Dr. Jesús Villegas. Hematoxilina y eosina ( $\times 150$ ).

## VI. PATOLOGIA DEL SIDA

AMADOR GONZALEZ-ANGULO\*

Aunque existen comunicaciones de los cambios patológicos en tejidos obtenidos por biopsia y algunos casos de autopsia,<sup>1</sup> seguramente el informe más amplio de las lesiones anatomopatológicas en el SIDA es el estudio de 10 casos de autopsia de Reichert y su grupo, del laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Cáncer en Bethesda.<sup>2</sup> Los hallazgos de autopsia fueron publicados en septiembre del año pasado, para esa fecha, había 1,508 casos<sup>3</sup> y a finales de 1983, en otra población, se señala que se habían comunicado más de 1,800 casos al Centro para el Control de Enfermedades en Atlanta.<sup>4</sup> La patología fundamental en el SIDA es la aparición de enfermedades oportunistas de tipo viral de tipo bacteriano, producidas por protozoarios y por hongos, además la presentación de formas especiales de tumores malignos muy agresivos. El citomegalovirus produce neumonía, cariorretinitis con pérdida de la visión y enterocolitis; la imagen al microscopio es fácilmente reconocible y aparece como una inclusión globular eosinófila con zonas intranucleares que corresponden a partículas virales de color café gris en tinciones de Schiff (Fig. 1).

\* Académico numerario.

En todos los casos de esta serie, había atrofia testicular con fibrosis peritubular, solamente en un caso se demostró citomegalovirus en células endoteliales de vasos sanguíneos en testículos, los autores piensan que esto podría ser la causa de la lesión gonadal. Los virus de tipo poliovirus, producen en cerebro una leucoencefalopatía multifocal progresiva como sucedió en un caso de la serie mencionada. En este caso se demostraron inclusiones de papovirus con técnicas de inmunoperoxidasa; es de interés señalar aquí, que en otro paciente de la misma serie, se demostraron nódulos microgliales asociados a citomegalovirus, un fenómeno que se ha correlacionado con la aparición de linfomas en cerebro. De las infecciones por bacterias, se ha descrito al *Mycobacterium intracelular* y al *Mycobacterium tuberculosis* como responsables de linfadenitis, pancitopenia, neumonía y lesiones en piel y en hígado que presentaron estos enfermos. *Nocardia asteroides* es otro germen oportunista que produce neumonía. *Entamoeba histolytica* e *Isospora belli* producen diarrea y lesiones intestinales en este grupo de individuos. Muy recientemente se han visto dos casos con malacoplasia en amígdalas y en hipofaringe en dos individuos con SIDA. Esta lesión inflamatoria se caracteriza por placas blancas o grises de aspecto neoplásico constituidas por histiocitos y macrófagos. Se trata de un defecto del sistema fagolisosomal que impide la degradación bacteriana habitualmente por *E. coli*. Se han descrito casos en individuos inmunológicamente comprometidos.<sup>6</sup> *Pneumocystis* es el protozoario causante de neumonías y el responsable de las complicaciones pulmonares causante de la muerte<sup>4</sup> (Fig. 2). Se han descrito

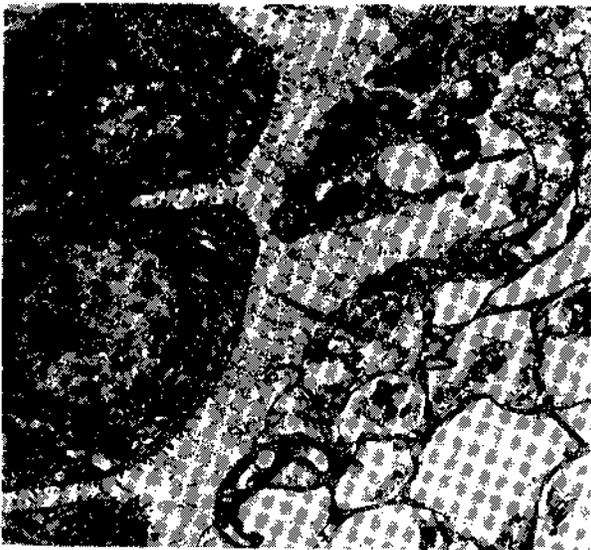


FIG. 2. Micrografía electrónica de un corte de pulmón de un sujeto con SIDA. La foto ilustra la luz de un alveolo pulmonar (A) dos células septales (S) y parte del protozario *Pneumocystis Carinii* (flechas). Caso proporcionado por el Dr. Stanislaw Estanislawsky ( $\times 30,000$ ).

*Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans* en la serie antes mencionada, también *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*.

Dentro del grupo de enfermedades neoplásicas, el sarcoma de Kaposi es el tumor más frecuente, sin embargo, el comportamiento de esta neoplasia es diferente del curso clínico habitual que tiene este tumor y que se presenta en miembros inferiores de personas adultas viejas. En el SIDA, el sarcoma de Kaposi afecta inicialmente ganglios linfáticos y órganos tales como intestino, hígado, pulmón. Se trata de un tumor cuya aparición en su forma ganglionar, podría tener origen en los vasos de los ganglios linfáticos que han sido denominados ganglios desnudos, es decir, ganglios con una disminución considerable de tejido linfóide (Fig. 3). Desde el punto de vista histológico, el sarcoma de Kaposi se caracteriza por una proliferación neoplásica de vasos sanguíneos a expensas de células endoteliales y del estroma de tejido conjuntivo. Hay pigmentos hemáticos con frecuencia, y los cambios característicos al microscopio electrónico, cuando se presentan, corresponden a los gránulos de Weibel-Palade en el citoplasma de las células endoteliales. Este tumor es similar en su morfología al Sarcoma de Kaposi que se presenta en individuos sin SIDA inmunodeprimidos receptores de trasplantes<sup>7</sup> pero su localización en vísceras, crecimiento rápido y diseminación le hacen el tu-

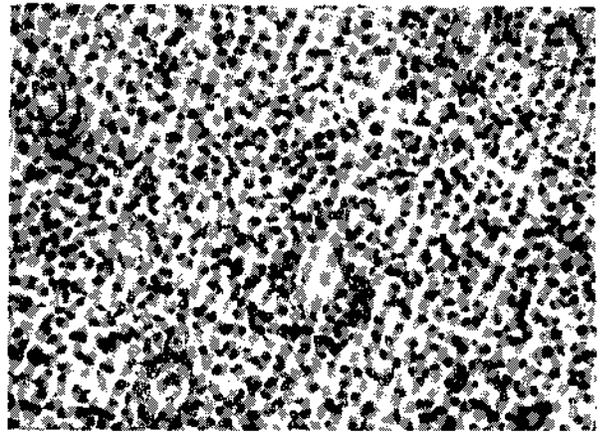


FIG. 3. Ganglio linfático de un individuo con SIDA. La foto muestra disminución de tejido linfóide y vasos sanguíneos dilatados y prominentes. Caso proporcionado por el Dr. Alvaro Bolio Cicero.

mor más agresivo en este grupo de enfermos (Fig. 4).

La aparición de linfomas, ha sido comunicada en la literatura con frecuencia creciente en pacien-



FIG. 4. Sarcoma de Kaposi. La foto ilustra las células fusiformes neoplásicas de este tumor maligno de origen vascular, así como los cuerpos de Weibel-Palade características de las células endoteliales. ( $\times 10,000$ ). Inserción ( $\times 35,000$ ).

tes con SIDA y en individuos homosexuales. A veces su presencia antecede a las manifestaciones de inmunosupresión. El tipo de neoplasia corresponde a un linfoma difuso indiferenciado o a un linfoma inmunoblástico y se presenta en cerebro o en hígado. Recientemente se ha visto en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS un caso que en la autopsia se observaron lesiones en el cerebro de este tipo de linfoma. Este caso también tuvo lesiones de sarcoma de Kaposi (Fig. 4). Otro tipo de neoplasias que aparecen en homosexuales jóvenes y en pacientes con SIDA son tumores malignos de la cavidad oral y carcinomas cloacogénicos. La asociación de citomegalovirus y sarcoma de Kaposi en tejidos y el virus Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt, ha hecho pensar a algunos autores en una asociación entre carcinomas orales y virus del herpes simple tipo I y el carcinoma cloacogénico con el virus herpes tipo II.<sup>8</sup>

Otro tipo de lesiones que se han encontrado en sujetos con SIDA corresponden a cambios en el bazo el cual muestra congestión y aumento de tamaño con ausencias de centros germinales y de zonas de células B y disminución del número de linfocitos de zonas de células T peri-arteriolares. En los casos en donde había infecciones bacterianas y micóticas diseminadas, el bazo mostró aumento de leucocitos polimorfonucleares y se presentó eritrofragocitosis y hematopoyesis extramedular.

En el aparato digestivo se ha observado una gran escasez de linfocitos en las placas de Peyer y ausencia de elementos linfoides en la lámina del intestino (Fig. 5). El apéndice cecal también muestra una notable disminución del tejido linfoide. Además de estos cambios correspondientes

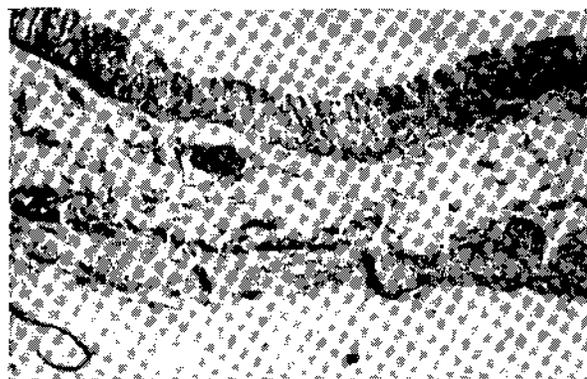


Fig. 5. Corte de la pared del intestino delgado de un caso de autopsia de un individuo con SIDA. No existe tejido linfoide en la lámina propia. Caso proporcionado por el Dr. Jorge González Angulo. (X 150). Hematoxilina y eosina.

a la inmunodeficiencia en ocho de los casos de autopsia se encontró citomegalovirus en el intestino delgado. Otros autores han observado infecciones por criptosporidia organismo que rara vez afecta al ser humano. El parásito produce cambios de atrofia de las vellosidades intestinales. En el aparato genitourinario se ha visto además de los microorganismos oportunistas lesiones testiculares caracterizadas por disminución de la maduración espermática y grados variables de fibrosis testicular y aún fibrosis total de los testículos.

#### COMENTARIO

El diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida se establece ante la presencia de diarrea, fiebre, linfadenopatía generalmente cervical y pérdida de peso, así como infecciones graves por gérmenes oportunistas y/o sarcoma de Kaposi, en individuos jóvenes de alto riesgo. Hasta el momento actual no se dispone de ningún recurso de laboratorio que confirme o descarte el diagnóstico del síndrome, sin embargo son de ayuda la linfopenia absoluta, la disminución de los linfocitos T y la inversión en la relación T de ayuda/T supresores. La biopsia de ganglio suele mostrar hiperplasia linforreticular y en la microscopía electrónica se pueden observar las llamadas rosetas vesiculares.

#### REFERENCIAS

1. BRYNES, R. K.; CHAN, W. C.; SPIRA, T. J.; EWING, E. P.; CHANDLER, F. W.: *Morphologic features of the unexplained lymphadenopathy of homosexual men*. Lab. Invest., 1983; 48: 11-A.
2. AJIKHAFAJI, K.; ROTTERDAM, H.; LERNER, Ch. W.; TAPPER, M. L.: *Autopsy findings in six patients with acquired immunodeficiency syndrome*. Lab. Invest., 1983; 48: 2A.
3. REICHERT, Ch. M.; O'LEARY, T. J.; LEVENS, D. L.; SIMRELL, Ch. R.; MARCHER, A. M.: *Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome*. Amer. J. Path., 1983; 112: 357.
4. LANDESMAN, S. H.: *Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. A review. Arch. Inv. Med., 1983; 143: 2307.
5. LUNA, A.: (Comunicación personal). 1984.
6. LEWIN, K. J.; FAIR, W. R.; STEIGBIGEL, R. T.; WINBERG, C. D.; DROÏLER, M. J.: *Clinical and laboratory studies into the pathogenesis of malacoplakia*. J. Clin. Path., 1976; 29: 354.
7. AKHTAR, M.; BUNVAN, H.; ALL, M. A.; GODWIN, J. T.: *Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients*. Cancer, 1984; 53: 258.
8. GONZALEZ-ANGULO, J.: (Comunicación personal). 1984.

El Empirismo en el concepto de enfermedad se produjo con la aparición de Tomás Sydenham. Sydenham estableció la idea de "especie morbosa", una evolución del enfermar que se repetía en gran número de pacientes. Era por tanto misión del médico buscar, descubrir la "especie morbosa" observada minuciosamente en varios casos individuales parecidos. "Conviene", dijo Sydenham, "en primer lugar reducir todas las enfermedades a especies ciertas y determinadas, enteramente con la misma exactitud como vemos que lo hacen los botánicos en sus Fitologías".

Para Sydenham la enfermedad estaba fuera del alcance de los sentidos, para reconocerla había que apoyarse en el conocimiento de las causas inmediatas y conjuntas, prescindir de cualquier hipótesis fisiológica. Si el proceso morboso galénico era una afección pasiva, para Sydenham fue un proceso activo, un esfuerzo de la naturaleza. Pensó que la enfermedad procedía de tres fuentes principales: Partículas miasmáticas en la circulación sanguínea, perturbación de las cualidades habituales de la atmósfera y fermentaciones o putrefacciones de los líquidos orgánicos.

Tomado de: Ensayos de Iatrofilosofía. México: Academia Nacional de Medicina, 1978.