

Manifestaciones Reumatológicas en Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA)

Patricia Roessler V.

Sección Inmunología y Alergología, Depto. de Medicina,
Hospital Clínico, Universidad de Chile

Summary

HIV infection produces a state of alteration in the immune system that not only increases the susceptibility to infections and tumors, but also leads to autoimmune conditions such as those found in rheumatology. These patients manifest a greater frequency of polyarthritis, pelvic spondylopathy, Sjögren's syndrome, myopias, and certain vasculitis. On the other hand, there is a great harboring and overexposure of symptoms among systemic autoimmune diseases (e.g. systemic lupus erythematosus, vasculitis), as well as HIV itself, which together with a greater frequency of autoantibodies in these patients, can frequently make differential diagnosis quite difficult. It is important to know about the existence of exclusive autoimmune manifestations, such as the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, characterized by parotid hypertrophy, intestinal pneumonia and myopathy. However, new rheumatic conditions have appeared with the use of the highly successful antiretroviral therapy, whether caused by adverse reactions to drugs (myopathies, arthritis, neuropathologies) or within the context of the immune reconstitution syndrome, in which reactions such as sarcoidosis, the appearance or exacerbation of a preexisting rheumatoid arthritis and Graves disease, among others, have been described. Knowing the interrelation between autoimmune pathologies and HIV is important for the adequate diagnosis of both types of conditions and may provide information as to immunopathogenicity of both diseases.

Key words: HIV, autoimmunity, antiretroviral therapy.

Desde el reconocimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha sido impresionante la propagación de esta epidemia a nivel mundial. Hoy se estima que 38,6 millones de personas viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, y que 25 millones han fallecido.⁽¹⁾ Nuestro país no está ajeno a esta realidad, y hasta el año 2005 había 15.736 casos notificados de VIH/SIDA.⁽²⁾

El VIH es un retrovirus que infecta a células del sistema inmune, llevando a un deterioro progresivo de su función. Su receptor es la molécula CD4 presente en linfocitos T (LT) helper, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales. La primoinfección puede ser asintomática o presentarse con diversos síntomas inespecíficos (síndrome retroviral agudo), momento en el cual el paciente presenta una alta carga viral en la sangre, la que es contenida por linfocitos T CD8 (LTCD8+). Luego se produce un período de latencia clínica, que va desde uno a 10 años, dependiendo del paciente. Durante este período el virus continúa replicándose a nivel del sistema linfóide y, por tanto, continúa deteriorando la función inmune, llegando finalmente la etapa SIDA, que se manifiesta por diversas infecciones oportunistas y neoplasias.

Hoy se dispone de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART), que consiste en la administración de tres drogas antivirales. Las drogas están diseñadas para inhibir distintos blancos del ciclo viral, principalmente enzimas virales: transcriptasa reversa, proteasa. El objetivo de esta terapia es reducir la carga viral a niveles indetectables por el mayor tiempo posible. Con esta medida ha disminuido en forma muy importante la mortalidad asociada a la enfermedad. En Chile existe acceso ampliado a HAART desde el año 2001.

Correspondencia: Dra. Patricia Roessler V.
patriciaroessler@gmail.com

A pesar de que de las manifestaciones clínicas características del SIDA ninguna es autoinmune, estos pacientes pueden presentar manifestaciones reumatológicas con mayor frecuencia que la población general, describiéndose en hasta en el 40% de los pacientes.⁽³⁻⁵⁾

Resulta de este modo paradójico que un paciente inmunosuprimido presente una alta frecuencia de autoinmunidad. Sin embargo, existen varios mecanismos que pueden explicar esta situación: **destrucción de LT reguladores (CD4+CD25+)**; **mimetismo molecular** entre proteínas del virus y moléculas propias; fenómeno de **muerte por “espectador inocente”**, que se refiere a la exposición de autoantígenos que se produce ante la destrucción tisular originada durante la inflamación crónica. Por otro lado, los pacientes infectados presentan una **hipergammaglobulinemia policlonal**, responsable de la alta tasa de autoanticuerpos (con o sin implicancia clínica y patogénica). Por último, muchas de estas manifestaciones autoinmunes ocurren en el contexto de un **síndrome de reconstitución inmune (SRI)** posterior a la instauración de la HAART.

Las manifestaciones inmuno-reumatológicas en pacientes VIH son diversas y serán objetivo de esta revisión (Tabla 1).

TABLA 1.
MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS EN
PACIENTES VIH.

1. Artralgias
2. Artritis
 - Poliartritis asociada al VIH
 - Pelviespondilopatías
 - A. Psoriática
 - Sd Reiter
 - Artritis reactivas
 - Artritis séptica
 - Artritis reumatoídea
3. Síndrome de Sjögren símil
4. Miopatías
5. Vasculitis
6. LES
7. Síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa (DILS)
8. Síndrome antifosfolípidos
9. Autoanticuerpos
10. Manifestaciones secundarias a la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART).

Artralgias

Es la manifestación reumatológica más común (45%). Se pueden ver también como parte del síndrome retroviral agudo (SRA). Son moderadas, intermitentes y se manifiestan en etapas tardías. Si se hacen más intensas y permanentes, deben buscarse otras causas.⁽⁶⁾

Artritis

1. **Poliartritis asociada al VIH:** al igual que otras artritis virales, son agudas, febriles, asimétricas, no deformantes, no erosivas, de curso corto (dos semanas) y no recurrentes. Se presentan en etapas tempranas de la enfermedad. Ceden con antiinflamatorios no esteroideos.

2. Pelviespondilopatías

- **Artritis psoriática:** mayor prevalencia y mayor severidad que en personas VIH (-). Junto con la psoriasis cutánea son signos de mal pronóstico, ya que ambas tienden a aparecer con la disminución de CD4. Es una artritis poliarticular, simétrica, con entesitis y dactilitis, siendo raro el compromiso axial.⁽⁷⁾

- **Artritis reactivas:** son ampliamente descritas en pacientes VIH (+). Suelen presentarse con las características de un síndrome de Reiter. Su frecuencia es mayor que en la población general, ya que habría una incapacidad para eliminar las bacterias artritogénicas, debido a la inmunosupresión. Estas bacterias permanecerían en el huésped, estimulando permanentemente al sistema inmune. A esto se suma la mayor frecuencia de infecciones gastrointestinales y genitourinarias en estos pacientes. Su curso es más severo, progresivo, recurrente y refractario al tratamiento, existiendo una menor relación con HLA-B27 que en la población general.⁽⁸⁾

3. **Artritis séptica:** su frecuencia no está aumentada en la población VIH (+), excepto en drogadictos endovenosos (poco frecuente en nuestro país). Los microorganismos responsables son los clásicos: *St. aureus*, *Streptococcus*, *Salmonella spp*; aunque también se pueden aislar oportunistas como *Candida albicans* y micobacterias atípicas. Debe sospecharse siempre en caso de una monoartritis aguda en estos pacientes. Frente a un paciente VIH (+) con dolor dorsal o lumbar, siempre debe descartarse una espondilitis tuberculosa.⁽⁹⁾

4. **Artritis reumatoídea (AR):** algunos autores consideran la AR y el VIH como mutuamente excluyentes, ya que en la inmunopatogenia de la primera participan LTCD4. Además se ha observado remisión de AR en pacientes que se han infectado por el virus y casos en que una AR apa-

rece o empeora al reconstituirse los LTCD4 posterior al inicio de HAART.⁽¹⁰⁾

Síndrome de Sjögren (SS): existe una relación estrecha entre SS y VIH: los criterios de SS exigen descartar VIH; ambos presentan LTCD4 bajos y se ha encontrado genoma del VIH en glándulas salivales de pacientes con SS.

Los pacientes VIH (+) pueden presentar un "SS símil" caracterizado por hipertrofia parotídea y sicca. Estos hallazgos se producen por la replicación del VIH en las células glandulares y por la linfoproliferación (LTCD8 principalmente) secundaria. Un 5% de los pacientes VIH presentan expresión clínica de este cuadro clínicamente y 48% por biopsias. El SS símil puede ocurrir dentro del síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa (DILS) (ver más adelante) y no presenta anticuerpos Ro ni La. Su diagnóstico diferencial es con la lipomatosis parotídea producida por los inhibidores de proteasa (IP).⁽¹²⁾ Existen casos en que la hipertrofia parotídea ha sido la manifestación inicial de la infección por VIH.^(5, 11)

Miopatías: la debilidad muscular es una manifestación frecuente en pacientes VIH. Existen diversas etiologías que la pueden explicar⁽¹³⁾ (Tabla 2).

La **polimiositis asociada al VIH** es clínica e histológicamente similar a polimiositis en pacientes seronegativos. No posee compromiso cutáneo y no se relaciona con el grado de inmunosupresión. El valor de la medición de la creatinfosfoquinasa (CPK) es relativo en estos casos, ya que esta enzima se encuentra elevada hasta en un 15% de los pacientes VIH (+) asintomáticos desde el punto de vista muscular. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo debe realizarse con biopsia muscular para diferenciarlo de las otras causas de miopatías.

El **síndrome de emaciación** puede cursar con miopatía. En este caso, en la biopsia muscular se encuentra atrofia muscular, sin inflamación.

Se han descrito casos de **miastenia** transitoria, principalmente durante la primoinfección.

La **fatiga crónica** es frecuente y multifactorial: anemia, depresión, progresión a SIDA, etc.

La **rabdomiolisis** se ve con cierta frecuencia, ya sea durante la primoinfección, en etapas terminales o inducida por drogas (HAART, cotrimoxazol, estatinas).

Actualmente no es raro ver miopatías como **complicaciones musculares de la HAART**, ya sea por los mismos fármacos, por la lipoatrofia que algunos de ellos producen o en el contexto de un SRI. Los inhibidores de la transcriptasa reversa (TR) como la zidovudina, junto con inhibir la TR, inhiben a la DNA polimerasa mitocondrial humana, lo que es responsable de la miopatía. Clínicamente, esta mio-

patía es indistinguible de la polimiositis. No existe clara relación ni con la duración de la terapia antirretroviral ni con la dosis y es reversible al suspender el fármaco.

Vasculitis: es probable que exista un subdiagnóstico de vasculitis debido a la sobreposición de los síntomas con la enfermedad de base e infecciones oportunistas: fiebre, decaimiento, baja de peso, debilidad. Existen algunas vasculitis que son facilitadas por la infección por VIH, otras producidas por infecciones oportunistas (las que siempre deben descartarse frente a un cuadro vasculítico), otras producidas por drogas y otras en que no se ha encontrado asociación⁽¹⁴⁾ (Tabla 3).

La enfermedad de Kawasaki es muy rara en adultos; sin embargo, de los adultos descritos 20% son VIH (+), presentándose en estados avanzados de la enfermedad. En estos casos existe un mayor riesgo de recurrencia que en la enfermedad clásica de los niños.⁽¹⁵⁾

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Se ha observado una menor incidencia de LES en pacientes VIH (+) que en VIH (-), existiendo sólo 30 casos comunicados en la literatura. Al igual que en la AR, se ha considerado que ambas enfermedades son mutuamente excluyentes, ya que el LES, entre otros mecanismos, depende de los LTCD4+ en su inmunopatogenia. También existen casos descritos en que el LES ha mejorado con la infección por VIH. Lo más destacable de la relación LES-VIH es la superposición de síntomas entre ambas: edad de presentación, baja de peso, fiebre, fatiga, úlceras orales, artralgias, pericarditis, hipertensión pulmonar, proteinuria, convulsiones, meningitis, sicca, leucopenia, linfopenia, anemia y presencia de autoanticuerpos.⁽⁵⁾ Existen casos de LES cuya primera manifestación son adenopatías, linfopenia CD4 (pacientes con LES tienen anticuerpos anti CD4) e infecciones oportunistas como candidiasis esofágica.⁽¹⁴⁾ Debe considerarse que el LES es una de las causas de serología para VIH falsamente positiva.⁽¹⁶⁾ Por último, el tratamiento de una entidad puede exacerbar a la otra: se han descrito casos en que el tratamiento con ciclofosfamida ha desenmascarado una infección por VIH⁽¹⁷⁾ y casos en que la HAART ha desencadenado o exacerbado un LES en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune.⁽¹⁸⁾

Síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa (DILS): corresponde a una entidad propia de los pacientes VIH. Sus manifestaciones clínicas se deben a infiltración visceral por LTCD8: glándulas salivales, músculos y/o nervios, donde produce el SS símil, neumonía intersticial linfoide, miopatías y/o neuropatías, respectivamente. Debe sospe-

**TABLA 2.
CAUSAS DE MIOPATÍAS EN PACIENTES
INFECTADOS POR VIH.**

- Asociadas al VIH y a condiciones relacionadas
 - Polimiositis por VIH
 - Síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa (DILS)
 - Síndrome de emaciación
 - Miastenia y fatiga crónica
- Complicaciones musculares de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART)
- Otras: infecciones oportunistas, vasculitis, piomiositis, linfomas, rabdomiolisis.

**TABLA 3.
VASCULITIS Y VIH.**

- 1. Sin asociación:**
 - Enfermedad de Behçet
 - Churg-Strauss
 - Crioglobulinemia mixta (virus hepatitis C)
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Vasculitis de grandes vasos
 - Granulomatosis de Wegener
- 2. Rabdomiolisis por drogas**
- 3. Infecciosas**
 - Citomegalovirus (gastrointestinal, pulmón, sistema nervioso (SNC)), piel
 - Treponema gondii (SNC)
 - P jirovecii (pulmonar)
 - Hepatitis B (poliarteritis nodosa)
- 4. Facilitadas por el VIH**
 - Poliangeiitis microscópica
 - Poliarteritis nodosa no asociada a virus hepatitis B
 - Kawasaki símil
 - Angéftis primaria del SNC.

charse en pacientes VIH (+) con alguna de las manifestaciones descritas y con recuento de LTCD8 > 1.000. Su diagnóstico es por biopsias.⁽¹³⁾

Síndrome antifosfolípidos (SAF): al igual que otras infecciones, el VIH puede provocar anticuerpos anticardiolipinas (aCL) (+), los que pueden verse hasta en el 90% de los casos. Generalmente no se asocian a SAF clínico. Los fenómenos trombóticos sí son más frecuentes en esta población: accidentes vasculares encefálicos, trombosis venosa profunda, necrosis cutánea, infartos esplénicos, necrosis avascular de la cadera e hipertensión pulmonar.⁽¹⁹⁾

Éstos serían de causa multifactorial: aCL (+), malignidad, síndrome nefrótico, inmovilidad, etc.⁽²⁰⁾

Autoanticuerpos en VIH: es frecuente encontrar autoanticuerpos en los pacientes VIH (+), la mayoría de las veces sin implicancias clínicas. En un estudio, de 74 pacientes infectados 74% tuvo autoanticuerpos positivos: 8% FR, 17% ANA, 21% anti DNAss, 23% aCL IgG y 32% aCL IgM. Ningún paciente fue positivo para ANCA, anti DNAn ni para anticuerpos órgano-específicos.⁽²¹⁾

Manifestaciones autoinmunes en pacientes VIH en la era post HAART

Existe un único estudio longitudinal que comparó la era pre HAART con la era post HAART, que encontró una importante disminución de la mayoría de las entidades reumatológicas descritas, a excepción del DILS.⁽²²⁾

Sin embargo, se ha observado un aumento de otras afecciones reumatológicas, ya sea inflamatorias (SRI) o no inflamatorias (reacciones adversas a antirretrovirales).

El SRI ocurre en pacientes infectados por VIH que inician HAART. Es el resultado de la restauración del sistema inmune frente a agentes infecciosos o a antígenos no infecciosos. Se manifiesta por un empeoramiento clínico de una condición preexistente o por la aparición de una nueva condición una vez iniciada la terapia. Algunos autores dividen al SRI en infeccioso (micobacteriosis, citomegalovirus, entre otras) y en no infeccioso. Este último puede manifestarse como la aparición de novo de una manifestación autoinmune (80%) o como exacerbación de una enfermedad autoinmune previa (20%). Se han descrito cuadros de AR,⁽²³⁾ LES,⁽²⁴⁾ enfermedad de Graves,⁽²⁵⁾ tiroiditis autoinmune,⁽²⁶⁾ síndrome de Guillain Barré,⁽²⁷⁾ sarcoidosis y otras reacciones granulomatosas.^(28, 29)

Por último, existen varios fármacos antirretrovirales que pueden dar reacciones adversas musculoesqueléticas (Tabla 4).

**TABLA 4.
COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DE
LA HAART.**

- **Artritis:** estavudina, lamivudina, saquinavir
- **Mialgias y poliartralgias:** lamivudina, zidovudina, indinavir, saquinavir
- **Miopatías:** zidovudina, estavudina (acidosis láctica)
- **Necrosis avascular de la cadera:** inhibidores de proteasa (controversial)
- **Monoartritis:** indinavir
- **Osteopenia y osteoporosis:** inhibidores de proteasa.

Conclusión

Pareciera contradictorio que en una condición de inmunosupresión pueda ser posible encontrar eventos de autoinmunidad. Sin embargo, existen fenómenos de mimetismo molecular y alteraciones en la inmunomodulación que explican este fenómeno.

Las manifestaciones autoinmunes en pacientes infectados por el VIH son diversas. Algunas de ellas son más frecuentes y/o agresivas que en la población general: artritis reactivas, artritis psoriática, miopatías y algunas vasculitis. Otras constituyen entidades propias de los pacientes VIH (+): DILS, SRI no infeccioso y manifestaciones musculoesqueléticas de las reacciones adversas a la HAART. La presencia solapada o encubierta de la sintomatología de la infección por VIH y de ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas como las vasculitis y el LES representa un gran dilema diagnóstico, por lo que la infección por VIH debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las afecciones reumatológicas revisadas.

Los tratamientos usados en enfermedades inmuno-reumatológicas, como fármacos citotóxicos y corticosteroides, pudieran agravar una condición de inmunosupresión; sin embargo, éstos deben ser utilizados en pacientes VIH (+) si el cuadro autoinmune así lo amerita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.unaids.org/en/HIV-data/2006GlobalReport/default.asp>
2. Fuente: INE, Chile. Estimaciones y proyecciones de población 1984-1990; 1990-2005.
3. Berman A, Espinoza L, Diaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasey FB, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85:59-64.
4. Medina-Rodríguez F, Guzman C, Jara LJ, Herminda C, Alboukerk D, Cervera H, et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20:1880-4.
5. Medina F, Perez-Saleme L and Moreno J. Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20(4):891-912.
6. Calabrese LH and Stanley JN. Viral Arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19(4):963-980.
7. Reveille JD and Williams FM. Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheum* 2006; 20(6):1159-1179.
8. Njobvu P and McGill P. Human Immunodeficiency Virus Related Reactive Arthritis in Zambia. *J Rheumatol* 2005; 32:1299-304.
9. Medina Rodríguez F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:145-161.
10. Wegrzyn J, Livrozer JM, Touraine JL and Miossec P. Rheumatoid arthritis after 9 years of human immunodeficiency virus infection: possible contribution of tritherapy. *J Rheumatol* 2002; 29(10):2232-4.
11. Fox R. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9482):321-331.
12. Panayiotakopoulos GD, Aroni K, Kyriaki D, Paikos S, Vouyioukas N., Vlachos A, Kontos AN and Kordossis T. Paucity of Sjögren-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients in the HAART era. Part II. *Rheumatology* 2003; 42:1164-1167.
13. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle & Nerve* 2005; 32(3):247-260.
14. Chowdhry IA, Tan IJ, Mian N, Mackay M, Keiser H, and Davidson A. SLE Presenting with Features Suggestive of HIV Infection. *J Rheumatol* 2005 (Jul); 32(7):1365-8.
15. Johnson RM, Russell Little J and Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(11):1628-34.
16. Hazarika I, Chakravarty BP, Dutta S and Mahanta N. Emergence of manifestations of HIV infection in a case of systemic lupus erythematosus following treatment with IV cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2006; 25(1):98-100.
17. Schneider J, Zatarain E. Case Discussion: IRIS and SLE. *Clin Immunol* 2006; 118:152-153.
18. Asherson RA and Shoenfeld Y. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiphospholipid Antibodies, and the Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30(2):214-19.
19. Saif MW, Bona R and Greenberg B. AIDS and Thrombosis: Retrospective Study of 131 HIV-Infected Patients. *AIDS patient care and STDs* 2001; 15(6):311-19.
20. Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, da Silva NP, Sato E and Andrade LEC. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS* 1997; 11:1845-1850.
21. Calabrese LH, Kirchner E and Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:166-74.
22. Bell C, Nelson M, Kaye S. A case of immune reconstitution rheumatoid arthritis. *Int J STD AIDS* 2002; 13(8):580-581.
23. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351(9108):1057-8.
24. Sereti I, Sarlis NJ, Arioglu E, Turner ML, Mican JM. Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(1):138-140.
25. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(3):166-174.
26. Piliro PJ, Fish DG, Preston S, Cunningham M, Kinchelov T, Salgo M, Qian J, Drusano GL. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36(9):e111-4.
27. Naccache JM, Antoine M, Wislez M, Fleury-Feith J, Oksenhendler E, Mayaud C, Cadranet J. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6):2009-2013.
28. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(2 Pt 2):285, 286.