

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Síndrome antifosfolípido e infección por VIH

Antiphospholipid syndrome and infection by HIV

Oscar Jair Felipe-Díaz¹, Mónica Gaviria², María Cristina Trujillo Correa³,
Ana María Rivas González³

Resumen

Aunque está bien documentada la alta incidencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) asociados a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hay pocos reportes de fenómenos trombóticos clínicos relacionados con la presencia de estos anticuerpos. Exponemos el caso de un paciente masculino de 47 años con diagnóstico reciente de infección por VIH que presentó síndrome antifosfolípido (SAF) manifestado por lesiones necróticas en piel de miembros inferiores y altos niveles de anticardiolipina IgG (aCL).

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, VIH, anticardiolipina, necrosis cutánea.

Summary

Even though it is well documented the great incidence of antiphospholipid antibodies associated with HIV infection, there are few reports of clinic thrombosis related with the presence of these antibodies. We expose the case of a 47 year old male with recent diagnosis of HIV infection, presenting with antiphospholipid syndrome manifesting as necrotic skin lesions in lower limbs and high levels of IgG anticardiolipin.

Key words: antiphospholipid syndrome, HIV, anticardiolipin, cutaneous necrosis.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por trombosis a repetición tanto en el lecho arterial como en el venoso, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y otras manifestaciones clínicas en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) circulantes^{1,2}.

Hay cuatro tipos de aPL implicados en la fisiopatología de este síndrome: anticuerpos que resultan en resultado como falso positivo para sífilis, anticuerpos anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico y anticuerpos contra la $\beta 2$

glicoproteína I ($\beta 2$ GPI). Los aCL reaccionan con fosfolípidos como la cardiolipina y la fosfatidilserina. El anticoagulante lúpico está dirigido contra proteínas del plasma unidas a fosfolípidos aniónicos. La $\beta 2$ GPI es un inhibidor de la coagulación que actúa a través de la unión a fosfolípidos. Un gran porcentaje de pacientes con SAF primario o secundario presentan anticuerpos contra la $\beta 2$ GPI^{3,4}.

Las manifestaciones en piel del SAF incluyen: livedo reticularis, vasculitis, púrpura necrotizante, necrosis cutánea generalizada, gangrena de los dedos y úlceras cutáneas²⁻⁴.

1 Medicina Interna - Reumatología. Docente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Jefe de la Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín. Colombia. oscar.felipe@correo.upb.edu.co, jairfelipe@gmail.com

2 Dermatóloga. Docente, Universidad Pontificia Bolivariana. Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín. Colombia.

3 Residentes de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Colombia.

Recibido: Febrero 19/2010
Aceptado: Agosto 27 de 2010

Los aCL IgM, IgG e IgA pueden encontrarse en personas sanas; sin embargo, los anticuerpos tipo IgG se relacionan más con trombosis clínica. Estudios epidemiológicos han demostrado que niveles altos de aCL pueden ser predictores de trombosis venosa profunda a futuro³. Las infecciones por VIH se han asociado más con sobreproducción de aCL isotipo IgM que con el IgG. Esto puede explicar la baja incidencia de fenómenos trombóticos en pacientes con infecciones por VIH^{2,3}.

Los aCL pueden ser de tipo patogénico (β 2 GPI cofactor dependiente) o infeccioso (β 2 GPI cofactor no dependiente). En los primeros, la unión de los anticuerpos a los fosfolípidos se da a través de la glicoproteína β 2 microglobulina, mientras en los segundos esta proteína no regula la unión con el fosfolípido. Tradicionalmente los aPL inducidos por infecciones han sido considerados como transitorios y no asociados a manifestaciones clínicas de SAF. Sin embargo, en la práctica clínica esta clasificación no es útil, pues algunos agentes infecciosos pueden inducir producción de anticuerpos patogénicos persistentes por más de 12 semanas que están asociados con fenómenos trombóticos en ciertos individuos pre-dispuestos^{1,5}.

Exponemos un paciente masculino de 47 años con diagnóstico reciente de infección por VIH que se presentó con un SAF manifestado por lesiones necróticas en piel de miembros inferiores y altos niveles de aCL IgG. Publicamos el caso puesto que a pesar de la reconocida prevalencia de aPL en pacientes con VIH, la gran mayoría no se asocia a trombosis clínica.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 47 años con cuadro clínico de dos meses y medio de evolución que comenzó con lesiones violáceas en el maléolo lateral de miembro inferior izquierdo, dolorosas, que posteriormente presentaron ulceración con secreción purulenta y fétida. Refería antecedente de cuadro similar al actual hacía un año, con ulceración en maléolo lateral de miembro inferior derecho de 0,5 por 1 cm que se resolvió espontáneamente a los nueve meses.

El paciente había consultado ambulatoriamente por el cuadro descrito, recibiendo tratamiento con múltiples antibióticos y tratamiento tópico sin mejoría clínica. Un mes previo a la hospitalización, le habían realizado estudios para esclarecer su diagnóstico, entre ellos anticuerpos contra VIH los cuales fueron positivos. En vista de que el paciente no mejoraba clínicamente y que no tenía un diagnóstico preciso, fue remitido a nuestra institución.

Al ingreso el paciente relataba parestesias y dolor urente en ambos miembros inferiores. Negaba trauma o picaduras en el sitio de la lesión. Refería antecedente de herpes zóster en pierna derecha hacía cinco años, derrame pleural de causa no clara y drenaje quirúrgico de abscesos isquio-rectales. Antecedente de consumo de licor frecuente y tabaquismo (25 paquetes/año), consumo ocasional de tetrahidrocanabinol. Historia de contacto heterosexual con múltiples parejas. Desde hacía un mes en manejo con efavirenz, lamivudina y zidovudina. Consumo de ácido acetilsalicílico (ASA) esporádico 100 mg/día automedicado.

Al examen físico se evidenció paciente caquéctico, en aceptables condiciones generales, afebril, sin disnea y signos vitales en rangos normales. Mucosa oral sin lesiones. Adenopatías cervicales bilaterales menores de un centímetro, móviles y no dolorosas. Presentaba úlcera en maléolo lateral izquierdo de 10 por 3 cm con bordes eritematosos y centro con costra necrótica. Máculas violáceas periféricas y livedo reticularis. Disminución de la sensibilidad distal. Pulsos periféricos presentes y anexos conservados. Resto del examen físico dentro de límites normales.

Con la historia clínica y los hallazgos físicos se propusieron como diagnósticos de trabajo poliarteritis nodosa, sarcoma de Kaposi ulcerado, ulceración por VIH y úlcera de etiología infecciosa.

Los estudios de laboratorio iniciales reportaron: CD4 135, carga viral 195.000, antígeno de superficie para hepatitis B negativo, IgG para toxoplasma negativo, anti core para hepatitis B positivo, anticuerpos para hepatitis C negativos,

VDRL cuantitativo no reactivo, perfil renal y hepático normales, hemograma con 4980 leucocitos, hemoglobina 12.5 gr/dL y plaquetas 68.900 mm³, proteína C reactiva 3.9 mg/dL, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) negativos, factor reumatoideo negativo, anticuerpos antinucleares (ANAs) 1:160 patrón citoplasmático, 1:640 múltiples puntos.

Los cultivos para hongos y micobacterias tomados de la úlcera fueron negativos.

Para aclarar etiología de sus síntomas neuropáticos se le realizó electromiografía que reportó polineuropatía sensitivo-motora, de predominio axonal. Los niveles de vitamina B12 y ácido fólico se encontraron en rangos normales. Se inició manejo con pregabalina.

Se realizó biopsia de piel que informó fondo de úlcera con vasos sanguíneos dilatados, extravasación eritrocitaria entre los haces de colágeno e infiltrado linfocitario. Algunos vasos profundos con pequeños coágulos de fibrina, sin infiltrado inflamatorio asociado. El patólogo reportó que esta imagen era sugestiva mas no diagnóstica de SAF, por lo que se solicitaron paraclínicos para esclarecer el diagnóstico.

Estudios de laboratorio posteriores mostraron: anticoagulante lúpico negativo: 28,8 segundos; antígenos extractables del núcleo (ENAS): ribonucleoproteína (RNP) 28 (débilmente positivo); Anti SM, Anti Ro y Anti La negativos; aCL IgG: 87.9 U (fuertemente positiva); aCL Ig M: 34 U (débilmente positiva).

De acuerdo con los hallazgos clínicos, histopatológicos y los resultados de aCL se confirmó el diagnóstico de SAF. Se inició manejo con ASA por ausencia de fenómenos trombóticos mayores con adecuada respuesta al tratamiento y resolución de la úlcera.

Discusión

La asociación de aCL y VIH fue descrita inicialmente en 1992⁶. Sin embargo, los factores específicos que llevan a la formación de éstos y a la presentación de fenómenos trombóticos es aún desconocida⁷. Se han propuesto varios mecanismos que explican la formación de anticuerpos en los pacientes con VIH. Uno de ellos

incluye la estimulación de los linfocitos B en respuesta a infecciones oportunistas o al mismo VIH, que resulta en la producción de inmunoglobulinas policlonales no específicas tipo aCL con baja avidéz y especificidad^{8,9}.

Silverstris et al., concluyeron que un incremento en los títulos de anticuerpos contra la fosfatidilserina se correlaciona con la apoptosis de células T que se presenta en la infección por VIH. A medida que la fosfatidilserina es exteriorizada por los linfocitos apoptóticos, su persistencia puede estimular la producción de anticuerpos que cooperan con los macrófagos en el aclaramiento de células muertas¹⁰.

Otro mecanismo propuesto es la injuria endotelial por VIH o por infecciones oportunistas como inductora de producción de aPL. Sin embargo, Constans et al. no encontraron correlación entre aPL y daño vascular endotelial silente¹¹.

El mimetismo molecular es la hipótesis más aceptada para el desarrollo de autoinmunidad en los pacientes con infecciones virales. El agente infeccioso exógeno puede tener similaridad con el autoantígeno y por consiguiente puede inducir respuesta autoinmune. Gharavi et al., encontraron secuencias de péptidos homólogos en la $\beta 2$ GPI y varios virus causantes de infección en humanos. Estos péptidos virales compiten con la $\beta 2$ GPI para la unión a aPL¹³. Blank et al. y Von Landenberg et al., también han publicado estudios que sugieren mimetismo molecular entre proteínas virales y humanas como explicación para la producción de aPL secundarios a infección^{13,14}.

Está bien documentado que los pacientes con VIH pueden producir aPL, pero el cuadro clínico florido es poco común tanto en el VIH como en otras infecciones virales. Esta situación posiblemente puede atribuirse a la sobreproducción de isotipo IgM más que IgG². En nuestro caso el paciente presentó niveles elevados de IgG que pueden haber contribuido al desarrollo de la necrosis cutánea.

Además, en los pacientes con VIH se presenta una baja frecuencia de anticuerpos contra la B2 GPI. Por consiguiente, no es sorprendente que el SAF y sus manifestaciones sean poco

prevalentes en pacientes con VIH⁷. Daroca et al., evaluaron 84 pacientes infectados en un mismo año y encontraron que un 59.5% de los pacientes tenían aCL tipo IgG positivos, pero ninguno había presentado fenómenos trombóticos¹⁵. Abuaf et al. estudiaron 342 pacientes con VIH y encontraron aCL en 64% de los pacientes. Concluyeron que a diferencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico este anticuerpo no se correlaciona tan fuertemente con fenómenos trombóticos¹⁶.

Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente concuerdan con los hallazgos clínicos más frecuentes informados en SAF y VIH. Cervera et al. evaluaron 100 pacientes con SAF asociado a infecciones virales y bacterianas. De éstos, 32 pacientes presentaban VIH y SAF. La edad media de presentación fue 30.88 ± 10.39 , con un predominio de hombres afectados (83%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con VIH fueron: necrosis avascular ósea (59%), trombosis periféricas (16%), necrosis cutánea, livedo reticularis y gangrena de extremidades distales (16%). Concluyeron que los agentes bacterianos se asocian a formas catastróficas de la enfermedad con compromiso de varios órganos al actuar como agentes disparadores agudos. Por el contrario, los virus como la hepatitis C y el VIH podrían considerarse como disparadores crónicos que inducen presentaciones heterogéneas y atípicas de la enfermedad⁵.

Describimos un paciente con diagnóstico reciente de VIH con un conteo de CD4 significativamente disminuido y con antecedentes personales indicativos de inmunosupresión. Aunque existen muchos informes que han investigado la correlación entre los niveles de aCL, el estadio de la enfermedad por VIH, el conteo de CD4 y los niveles de carga viral, todavía no hay resultados concluyentes. Ankri et al., estudiaron 90 pacientes infectados con VIH y concluyeron que la presencia de aPL no se correlaciona con la carga viral, el conteo de CD4 ni con el estadio de la enfermedad¹⁷. Karmonchikine et al., en un estudio de 90 pacientes con VIH, encontraron que los niveles altos de carga viral pueden empeorar el estado de hipercoagulabilidad¹⁸. No hay estudios con respecto al efecto de la terapia antirretroviral

altamente efectiva y el curso del SAF o sus anticuerpos³.

Conclusión

Aunque los niveles de aCL son prevalentes y generalmente no tienen relevancia clínica en los pacientes infectados con VIH, existen reportes de casos clínicos que muestran que estos pacientes pueden presentar complicaciones serias.

Predecir que pacientes van a desarrollar complicaciones es difícil, pero posibles factores de mal pronóstico serían: niveles persistentemente elevados de aCL isotipo IgG y anticuerpos anti B2 glicoproteína cofactor dependientes.

Más estudios con respecto a la correlación entre los niveles de anticuerpos, la carga viral, conteo de CD4 y manifestaciones clínicas serán útiles para el diagnóstico oportuno y optimizar el manejo futuro de esta condición.

Bibliografía

1. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9(3):212-218.
2. Leder AN, Flansbaum B, Zandman-Goddard G, Asherson R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome induced by HIV. *Lupus* 2001;10(5):370-374.
3. Hassoun A, Al-Kadhimi Z, Cervia J. HIV infection and antiphospholipid antibody: literature review and link to the antiphospholipid syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18(6):333-340.
4. Avcin T, Kveder T, Rozman B. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;347(2):145-146.
5. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, Gil V, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Ingelmo M, Font J. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1312-1317.
6. Argov S, Shattner Y, Burstein R, Handzel ZT, Shoenfeld Y. Autoantibodies in male homosexuals and HIV infection. *Immunol Lett* 1991; 30:31-36.
7. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):329-37.
8. Asherson RA, Shoenfeld Y. Human immunodeficiency virus infection, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2003;30(2): 214-219.
9. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounting for infectious etiology in antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:797.

10. Silvestris F, Frassanito MA, Cafforio P, et al. Antiphosphatidylserine antibodies in human immunodeficiency virus-1 patients with evidence of T cell apoptosis and mediate antibody dependent cellular cytotoxicity. *Blood* 1996;87:5185.
11. Constans J, Guerin V, Couchouron A, et al. Autoantibodies directed against phospholipids or human beta2-glycoprotein I in HIV seropositive patients: Relationship with endothelial activation and antimalonic dialdehyde antibodies. *Eur J Clin Invest* 1998;28:115.
12. Gharavi AE, Pierangeli SS. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. *Lupus* 1998;7(Suppl):S52-S54.
13. Blank M, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome infectious origin. *J Clin Immunol* 2004;24: 12-23.
14. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoll A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1939-1947.
15. Daroca J, Gutierrez-Cebollada J, Yazbeck H, Berges A, Rubies-Prat J. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? *Infection* 1992;20:140-142.
16. Abuaf N, Laperche S, Rajoely B, et al. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation proteins in AIDS. *Thromb Haemost* 1997;77:856.
17. Ankri A, Bonmarchand M, Coutellier A, et al. Antiphospholipid antibodies are an epiphenomenona in HIV infected patients. *AIDS* 1999;13:1282.
18. Karmochkine M. Plasma hypercoagulability is correlated to plasma HIV load. *Thrombosis Haemost* 1998;80:208.

INSERTAR

TERCIO EMBREL