

11227
29-25

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Hospital General de México
Secretaría de Salud

[Handwritten signature]

"LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE
EN PACIENTES CON COMPLEJO RELACIONADO
AL SIDA O CON SIDA"

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

[Handwritten signature]



TESIS DE POSTGRADO

Para Obtener el Título de Especialista en:

MEDICINA INTERNA

Que Presenta:

DR. PEDRO ESPINOSA AGUILAR

REGISTRACION DE TESIS
SECRETARIA DE SALUD



Asesor de Tesis: Dr. César Rivera Benítez
Jefe del Curso de Medicina Interna: Dr. Jorge Lozano Flores

México, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1985-1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O.

I.- SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

1.- INTRODUCCION	1
a) EVOLUCION HISTORICA	1
2.- DEFINICION	3
3.- EPIDEMIOLOGIA	5
a) SITUACION DEL SIDA EN MEXICO	6
4.- ETIOPATOGENIA	11
5.- CUADRO CLINICO	15
6.- LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE	23

II.- LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE EN PACIENTES CON CRS O SIDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S..

1.- INTRODUCCION	25
2.- MATERIAL Y METODO	25
3.- RESULTADOS	26
4.- DISCUSION	39
a) CONCLUSIONES	41

III.- BIBLIOGRAFIA	43
--------------------	----

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
(SIDA)

Durante la década de 1970 se desarrolló en el hombre una infección por un virus que posteriormente al examinar muestras de suero de individuos africanos (- especialmente en Zaire), se encontró anticuerpos contra el ahora conocido Virus - de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Al parecer se presentó por primera vez en el mundo occidental en 1979 y llamó la atención de la comunidad médica en 1981. El primer informe de SIDA provino del Center for Disease Control (CDC) en Atlanta - Georgia ,E.U.A.,ya que describió en Junio de 1981 el resumen de cinco casos de homosexuales varones jóvenes que vivían en el área de San Francisco y que sufrían - neumonia por *Pneumocystis carinii*, candidiasis oroesofagica e infección por citomegalovirus,posteriormente llegaron informes de 26 homosexuales previamente sanos en Nueva York y California,que habian desarrollado Sarcoma de Kaposi. (1,2,3,4,5).

La aparición de estos dos trastornos,que con anterioridad se restringían - a grupos bien definidos de individuos,pero que ahora afectaban a varones jóvenes - previamente sanos,sugirió la ocurrencia de una nueva entidad patológica. (6).

Evolucion Histórica.

El síndrome apareció primero en homosexuales masculinos,originando nombres como los de síndrome de homosexuales e insuficiencia relacionada con la homosexualidad. Se iniciaron muchos estudios intentando asociar el SIDA con características únicas y peculiares de este grupo de personas. Los resultados de tales investigaciones originaban teorías acerca de infección por citomegalovirus,infección por - virus de Epstein-Barr (VEB),los posibles efectos inmunosupresores del germen,el uso de nitritos inhalantes y la promiscuidad sexual. La aparición de casos de SIDA en toxicómanos que tomaban el producto por vfa parenteral y en mujeres,tuvo por - consecuencia que muchas de las teorías iniciales se abandonaran por las diferencias entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo,la posibilidad de que el SIDA-pudiera estar causado por un agente transmisible se incrementó mucho al observar - la elevada frecuencia de hepatitis B que se presentaba en estas dos poblaciones.

El último dato de valor epidemiológico que confirma la idea de que el SIDA era una enfermedad infecciosa se logró cuando se publicaron los primeros casos de hemofílicos. Al mismo tiempo se descubrió SIDA en Haití, y se describió un nuevo síndrome clínico de linfadenopatía crónica, acompañada de síntomas generales o sin ellos, que se observaba principalmente en homosexuales masculinos.

La primera sospecha de un adelanto importante en la búsqueda de la causa del SIDA se obtuvo en mayo de 1983, cuando investigadores del Instituto Pasteur, bajo la dirección de Dr. Luc Montagnier, aislaron un nuevo retrovirus de un hombre homosexual de Nueva York con linfadenopatía, etiquetándolo como Virus Asociado a la Linfadenopatía (LAV), pero sin poder demostrar que este virus fuera el agente causal del SIDA. Otros trabajos de investigación con el Dr. Robert Gallo en 1984 llegaron a la conclusión que el virus aislado por ellos y llamado Virus T Linfotrópico Humano (HTLV - III) era la causa del SIDA, actualmente este virus se reconoce que está solamente emparentado a distancia con los virus HTLV - I y HTLV - II. (4,7).

Al encontrar características genéticas similares entre ambos microorganismos, el Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus acordó en 1986 darles el mismo nombre; Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH o HIV según sus siglas en inglés). (8).

En cuanto a su origen, las evidencias epidemiológicas y serológicas lo ubican en la parte central de África. Se considera que su aparición se remonta a finales de los años 50, el Dr. Luc Montagnier comenta que el virus parece provenir de primates salvajes con buena salud, ya que en la sangre de los monos verdes se han detectado anticuerpos anti- HIV asociados con las proteínas del virus del SIDA (HIV) (8).

Recientemente se encontró un nuevo retrovirus aislado al principio en el mono magabeys, que vive en el África Occidental, etiquetándolo como HIV - II, el cual mediante reacciones serológicas cruzadas y análisis molecular muestra parentesco con el HIV - I. La diferencia más notable es a nivel de la envoltura de glicoproteínas, que en el caso del HIV - II parece estar más estrechamente relacionado con el virus de la inmunodeficiencia del simio. Finalmente Clavel y col. reportaron a 30 pacientes originarios y residentes de África con infección por HIV - II, algunos con SIDA, otros con Complejo Relacionado al SIDA (CRS) y otros sin síntomas. (8,9).

Han surgido varias hipótesis sobre la transmisión del virus del mono : -

algunos plantean que pudo ocurrir por una mordedura del mono; otros por alimentarse con su carne y algunos más suponen que el virus ya estaba presente hace varios años en algunos grupos de poblaciones aisladas en África. Una incógnita semejante se abre respecto a por que hasta hace algunos años se presentó esta enfermedad y cómo fué su diseminación por el mundo; aún no se sabe esto. (8).

DEFINICION.

El CDC definió el SIDA como una enfermedad de diagnóstico fidedigno, que cuando menos predice en grado moderado alguna deficiencia subyacente en las células inmunitarias, en una persona sin una causa conocida de la deficiencia, u otra -- razón de menor resistencia inmunitaria relacionada con la enfermedad. Actualmente se considera que cualquiera de las siguientes enfermedades bien diagnosticadas por laboratorio y cuadro clínico, indican la presencia de dicho síndrome si los estudios serológicos o virológicos son positivos para el HIV ;

- + Histoplasmosis diseminada.
- + Isosporiasis que cause diarrea crónica por más de un mes.
- + Candidiasis bronquial o pulmonar.
- + Linfomas diferentes del de Hodgkin, con un tipo patológico de alta graduación y un fenotipo inmunitario de linfocitos B o desconocido diagnosticado por biopsia.
- + Neumonitis intersticial crónica en niños menores de 13 años de edad. (4).
- + Sarcoma de Kaposi en personas menores de 60 años de edad.

Definicion Epidemiológica.

Con fines de vigilancia epidemiológica se considerará caso de SIDA a aquel paciente que haya padecido alguna infección oportunista o neoplasia sugestiva de inmunodeficiencia celular diagnosticada en forma confiable habiéndose descartado alguna otra enfermedad subyacente (como desnutrición grave, tuberculosis o cancer).

Estas enfermedades incluyen; neumonia por Pneumocystis, criptosporidiasis, toxoplasmosis, estrombiloidiasis extraintestinal, isosporidiasis, candidiasis (esofágica, bronquial o pulmonar) criptococosis, histoplasmosis, micobacteriosis (Mycobacterium avium o kansasii) citomegalovirus, herpes simple mucocutáneo crónico o diseminado, leucoencefalopatía multifocal progresiva, Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin y linfoma primario del SNC.

En caso de no contar con los medios para diagnosticar ninguna de las anteriores, se considerará caso de SIDA si el paciente padece por lo menos dos signos mayores asociados a por lo menos uno menor, en ausencia de causas conocidas de inmunodeficiencia como cáncer o desnutrición grave u otras etiologías reconocidas.

Signos Mayores;

- + Pérdida del 10% o más del peso corporal (sin causa aparente).
- + Diarrea crónica mayor de un mes de duración.
- + Fiebre prolongada con duración mayor de un mes (intermitente o constante)

Signos Menores;

- + Tos persistente por más de un mes.
- + Dermatitis pruriginosa generalizada.
- + Herpes zoster recidivante.
- + Candidiasis orofaríngea.
- + Herpes simple crónico progresivo y diseminado.
- + Linfadenopatía generalizada.

La presencia de Sarcoma de Kaposi o meningitis criptocócica son suficientes por si mismas para el diagnóstico de SIDA. (10).

EPIDEMIOLOGIA.

En la primavera de 1981 el Center for Disease Control (CDC) en Atlanta - Georgia E.U.A. ,organismo de salud pública responsable de la investigación de epidemias y de informes de enfermedades nuevas o raras, notificó y describió 5 casos de -- homosexuales jóvenes previamente sanos que se habían tratado en Hospitales de los -- Angeles de una infección rara; neumonia por *Pneumocystis carinii*, protozoario que parasita los pulmones y como consecuencia dificulta la respiración y que solo suele -- ocurrir en individuos con sistema inmunológico dañado o muy deteriorado. Al mismo -- tiempo se informó de 26 casos de homosexuales previamente sanos en Nueva York y California que desarrollaron una forma grave de sarcoma de Kaposi, cáncer maligno raro, de los cuales murieron 8 en el transcurso de los 12 meses posteriores a el diagnós-- tico y que es relativamente común en Africa Ecuatorial, pero que en Europa y los --- E.U.A. ,se restringía a varones de edad avanzada y de ascendencia mediterránea o ju -- dfa.

El factor común de estos casos era que todos incluían homosexuales y como característica adicional la respuesta del huésped a estos padecimientos parecía es-- tar deteriorada, con cuadros similares de inmunosupresión subyacente sin una causa -- manifiesta. (4,6).

Asi mismo en forma temprana se observó que la alteración específica era -- en el componente celular del sistema inmune. A medida que continuaron las investiga-- ciones se identificó la naturaleza epidémica del brote con casos publicados no so-- lo en homosexuales, sino también aunque en menor grado en toxicómanos que utilizan -- drogas por vía IV, hemofílicos y Haitianos. (4).

Para 1983 el número de casos de SIDA en E.U.A. aumentó a 2643, de los cua-- les más del 60 % habían fallecido por infecciones no tratables o siderentes en el -- transcurso del primer año del diagnóstico. Para 1985 los casos eran 10,000 siendo -- 9887 adultos y 113 niños, habiendo muerto el 49 % de los adultos y el 69 % de los ni-- ños. (17).

A nivel internacional para Diciembre de 1984, en Norte y Sur America el nú-- mero de casos fué de 9148 con predominio de E.U.A. , con 8297 casos, Nueva York con - 340, Brasil con 182, Canadá con 165, México con 12, Australia con 22, Europa con 762

con predominio de Francia con 260 casos y Paris con 237. (26).

Existen diferencias epidemiológicas entre los diferentes países y un ejemplo son las diferencias entre E.U.A. y Haití, en donde el mayor porcentaje es en mujeres y los factores de riesgo se presentan en menor proporción, solo en el 5 % - contra el 96 %. (27).

El Dr. Manon Mc Evoy publicó en Febrero de 1985 que el incremento anual - en el Reino Unido es " exponencial ", lo cual no es válido ya que la diseminación de una enfermedad infecciosa se relaciona con el número de personas sensibles, aumentando o disminuyendo la epidemia, dependiendo del aumento o disminución del número de personas sensibles, de las medidas de control establecidas, etc. (6).

Los datos provenientes de Africa Central indican que la evolución de la epidemia de SIDA en el Tercer Mundo puede ser fundamentalmente diferente y más rápida que en los países desarrollados. Las grandes diferencias socioeconómicas entre las naciones ricas y pobres y al propio interior de los países del Tercer -- Mundo quizá contribuyan, a través de varios factores a esa aceleración. De entre esos factores es posible identificar a la prostitución como un elemento central, cuyo papel en la evolución de la epidemia resultará potenciado en las zonas más pobres y allí donde han ocurrido rápidos procesos de urbanización, así como emigraciones recientes, trastornando los patrones de vida tradicionales. (28).

Se han notificado a la OMS hasta el 1ro de Mayo de 1987, 51535 casos de SIDA en 113 países donde más del 80 % corresponden al continente Americano, un -- 12 % a Europa y solo el 9 % a países Africanos. En América los países que ocupan -- los primeros 5 lugares en cuanto a número de casos continua siendo E.U.A. con -- 34178, Brasil con 1542 casos, Canadá con 966 casos, Haití con 810 casos y México con 407 casos. (18).

Situación del SIDA en México.-

Segun el Boletín Mensual de SIDA, editado por la Dirección General de epidemiología hasta Marzo de 1987 el número de casos en México fué de 344, observándose que el número de casos se duplicaba cada 10 meses y la tendencia era exponencial. Encuestas seroepidemiológicas en grupos de alto riesgo (homosexuales), reportó una frecuencia del 20 % en tasas de infección. Los casos reportados provienen de 30 entidades federativas con mayor concentración en las grandes ciudades con establecimientos de tercer nivel de atención.

En los primeros años de transmisión los casos tenían como antecedente, - viajes a países extranjeros o bien contacto con personas del extranjero pero, para estas fechas está ya no existe.

Por fecha de inicio del padecimiento la distribución fué la que se muestra en la Tabla # 1. Por lugar de residencia el mayor porcentaje se presentó en el D.F. con 156 casos (50 %) seguido de Jalisco con 33 casos (11 %) y el resto se puede observar en la Tabla # 2. La distribución según la edad y sexo como se muestra en la Tabla # 3, el mayor porcentaje se presentó entre los 25 a 44 años (70%) y de 45 a 64 años (14 %) con franco predominio del sexo masculino.

Los factores de riesgo encontrados y su frecuencia se observan en la Tabla # 4 con predominio de homosexuales y bisexuales que hacen el 90 %. (10).

Para el 1ro de agosto de 1987 el número de casos era de 662 de los cuales 635 eran hombres y solo 27 mujeres con una relación de 23.5: 1 (Ver graficas 1,2 y 3). (18,19,20).

TABLA # 1

NUMERO DE CASOS CONFIRMADOS POR FECHA DE INICIO
DE SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

AÑO/SEMESTRE	1980 - 1987	
	No. CASOS POR FECHA DE INICIO	No. DE CASOS ACUMULADOS
1981		
1er. Semestre	1	1
2do. Semestre	1	2
1982		
1er. Semestre	3	5
2do. Semestre	7	12
1983		
1er. Semestre	17	29
2do. Semestre	15	44
1984		
1er. Semestre	17	61
2do. Semestre	44	105
1985		
1er. Semestre	59	164
2do. Semestre	96	260
1986		
1er. Semestre	104	364
2do. Semestre	193	557
1987		
1er. Semestre	102	659
2do. Semestre	3	662

TOTAL: 662

FUENTE: Instituciones del Sector Salud
Hasta el 1ro de Agosto de 1987

TABLA # 2

CASOS DE SIDA POR LUGAR DE RESIDENCIA EN ORDEN
DESCENDENTE: ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

LUGAR DE RESIDENCIA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
DISTRITO FEDERAL	275	44.3
JALISCO	89	14.3
COAHUILA	47	7.6
NUEVO LEON	29	4.7
BAJA CALIFORNIA	25	4.0
CHIHUAHUA	15	2.4
Yucatán	11	1.8
Morelos	11	1.8
México	11	1.8
Michoacan	10	1.6
Guerrero	8	1.3
Sinaloa	8	1.3
Puebla	7	1.1
Veracruz	6	1.0
Sonora	6	1.0
San Luis Potosi	6	1.0
Oaxaca y Aguascalientes	5	0.8
Guanajuato y Colima	4	0.6
Hidalgo, Zacatecas, Campeche y Tabasco	3	0.5
Nayarit, Durango, Tamaulipas y Tlaxcala	2	0.3
Baja California Sur, Queretaro,		
Quintana Roo y Chiapas	1	0.2
Extranjero	15	2.4
SUBTOTAL	621	100.0
Se ignora	41	
TOTAL	662	

FUENTE: Instituciones del Sector Salud
Hasta el 1ro de Agosto de 1987

TABLA # 3

E D A D Y S E X O

GRUPO DE EDAD	SEXO		TOTAL	%
	MASCULINO	FEMENINO		
- 15 años	18	3	21	3.2
15 - 24 años	64	4	68	10.3
25 - 44 años	453	17	470	71.0
45 - 64 años	85	3	88	13.3
65 - más años	5	0	5	0.7
Se ignora	10	-	10	1.5
TOTAL;	635	27	662	100.0

TABLA # 4

FACTOR DE RIESGO

FACTOR DE RIESGO	NUMERO	PORCENTAJE
- HOMOSEXUALES MASCULINOS	355	66.6
- Bisexuales masculinos	114	21.4
SUBTOTAL	469	88.0
-TRANSFUSION	25	4.7
- Hemofílicos	15	2.8
SUBTOTAL	40	7.5
- CONTACTOS HETEROSEXUALES	20	3.7
- DROGADICTOS (IV)	2	0.4
- Perinatales	2	0.4
SUBTOTAL	24	4.1
- SE IGNORA	129	
TOTAL	662	100,0

ETIOPATOGENIA.

El agente responsable del SIDA, Virus de la Inmunodeficiencia Humana - (HIV), es un virus que pertenece a la familia de los retrovirus, los cuales forman un eslabón entre los ARN-virus y los ADN-virus.

Fuera de las células el HIV existe en la forma de una partícula viral también llamada virión, cuyo contenido genético es ARN. Al entrar el HIV a una célula humana, una enzima viral denominada transcriptasa reversa, o retrotranscriptasa utiliza el mensaje genético contenido en dos cadenas de ARN del virus para -- construir sendas moléculas de ADN viral (ADN proviral). Este provirus elaborado en el citoplasma de la célula humana infectada se desplaza al interior del núcleo donde permanece en forma libre o se integra al ADN de la célula, en cualquiera de sus cromosomas. Ahí puede permanecer en forma latente como provirus o codificar su mensaje a ARN genómico y mensajero con el objeto de producir nuevos virus (viriones) libres.

El ADN del HIV posee varios grupos de genes, 3 de ellos con función -- estructural, 4 con función reguladora y 2 con función no conocida. Los genes estructurales son; " gag ", " pol ", y " env ". Los genes reguladores son: LTR (siglas que en inglés significan Redundancias Terminales Largas), ubicadas a ambos extremos del provirus, " tat " y " trs ". Los grupos con función desconocida son; " sor " y " 3'orf ".

El " gag " se encarga de producir las proteínas del centro del HIV -- (p17/18 y p24/25) que revisten al material genético (ARN), junto al cual existen varias copias de transcriptasa reversa.

El " pol ", codifica la producción de la enzima retrotranscriptasa responsable de la multiplicación del virus y el " env " se responsabiliza de la síntesis de las glicoproteínas de la envoltura del virus (gp 41, que ocupa todo el espesor de la envoltura y gp 100/120 localizada en el exterior de la envoltura).

Los genes reguladores controlan la actividad genética viral al llevar a cabo funciones tales como; 1) indicar el sitio de inicio y terminación de la -- lectura de los genes; 2) activar la lectura; 3) inhibir la lectura; 4) determinar la cantidad de proteínas virales que se vayan a construir , etcétera.

Los LTR son responsables,entre otras acciones de indicar el sitio de -- inicio y terminación de la lectura y el " tat " juega un papel muy importante en la amplificación de la replicación viral,al igual que el " trs ".

El gp 110/120,molécula con un peso extraordinariamente alto para un ví - rus es el responsable de que el HIV reconozca y se adhiera exclusivamente a aque - llas células que sean portadoras de un receptor especial colocado en la superficie de la membrana celular conocido como CD_4 ,(anteriormente OKT_4).

Aún cuando el HIV puede infectar células de algunos insectos o integrar - provirus a su ADN,sus células son incapaces de elaborar viriones debido a que no - pueden producir transcriptasa reversa por algún mecanismo intracelular aún no co - nocido,exclusivo de los insectos. Por lo que impide que los insectos puedan conver - tirse en vectores transmisores del HIV.

Por razones aún no claras el HIV sufre cambios frecuentes en sus genes - (mutaciones), particularmente en el " env ", lo que conduce a importantes modifi - caciones conformacionales en su envoltura. Dentro de un mismo individuo,dos virus - infectantes pueden diferir entre sí,hasta en un 10%,en la estructura glicoproteica de su envoltura, y entre los virus obtenidos de dos personas infectadas puede ha - ber una diferencia de hasta un 30 % . (8,11,12,13,14,15).

Como el HIV ataca solamente a células con receptores CD_4 ,como son; los - linfocitos T colaboradores y células accesorias de la inmunidad (monocitos,macró - fagos,células dendríticas,células de Langerhans y células de la glía), mientras - mayor es el número de receptores en dichas células,mayores seran sus posibilidades de ser reconocidas e infectadas por el virus. El número de receptores CD_4 es muy - variable y depende de varios factores;entre otros de la existencia de infecciones - por diversos agentes virales tales como citomegalovirus (CMG), virus herpes sim - plex (HVS) y virus Epstein Barr (EBV). Dado que estos virus utilizan esencial - mente los mismos mecanismos de transmisión que el HIV,los individuos infectados -- por ellos no sólo tienen mayor riesgo de exponerse al HIV,sino que sus células se - rán más ricas en receptores CD_4 y sus posibilidades de ser atacadas por el HIV se - rán mayores que de las de una persona previamente sana. En parte explica la razón - de por que la promiscuidad constituye un factor de riesgo para adquirir el SIDA.

El HIV una vez adherido al receptor CD₄, fusiona su envoltura a la membrana de las células y envía sus dos cadenas de ARN y transcriptasa reversa al citoplasma de la célula atacada para ahí sintetizar dos cadenas de ADN viral (provirus). Viajando el provirus al núcleo de la célula permanece libre o se integra al ADN de la célula. Dentro del núcleo puede iniciar la producción de viriones o permanecer latente durante un tiempo indefinido (portador asintomático). El estado de latencia puede permanecer durante meses o años hasta que algún cofactor lo active y lo induzca a producir nuevos virus, aún no se conoce el cofactor (pudiendo ser cualquier agente capaz de activar el sistema inmune, tales como ; drogas, microorganismos, agentes ambientales, etcétera). Puesto que el gen " tat " es el responsable de amplificar la replicación del virus, es posible que algunos de los factores antes señalados sea capaz de activar al " tat " y con ello contribuir a la conversión de la fase latente a fase de infección viral activa. Una vez que el virus (provirus) ha sido activado, los genes estructurales inician la producción de las diversas proteínas virales, las cuales se ensamblan y empaquetan como nuevos viriones a nivel de la superficie celular --- donde toman para su envoltura parte de la membrana celular. Por lo tanto, la envoltura de los nuevos viriones se componen tanto de moléculas propiamente virales producidas bajo el control del gen viral " env ", como de moléculas obtenidas de la membrana de la célula humana infectada.

Aún no se conoce con precisión el mecanismo mediante el cual el HIV provoca destrucción celular. Se ha visto que sólo uno de cada cien mil linfocitos circulantes en la sangre se encuentra infectado por el virus, cifra muy baja para explicar la severa depleción de linfocitos con que cursan estos pacientes. Esto ha sugerido que tal vez el HIV emplee diversos mecanismos para producir daño celular, algunos directos y otros indirectos. Los mecanismos directos consistirían en el efecto que el virus ejerce sobre la propia célula, tal vez induciéndola a producir sustancias tóxicas para ella o perforando su membrana al salir. Los mecanismos indirectos dependerían de fenómenos autoinmunes con la producción de anticuerpos o células con acción destructora (lítica) como son las células asesinas naturales (NK) y las células asesinas dependientes de linfocinas (PAK).

El mecanismo directo está más relacionado con el daño de células Th y el indirecto con el daño de las células accesorias de la inmunidad. Se ha sugerido recientemente que el gen " env " que se encuentra muy activo en las células infectadas puede ser capaz de inducir la formación de células gigantes y la muerte celular en la vecindad de las células Th no infectadas con el virus.

El defecto inmunológico clave de esta enfermedad consiste en una deficiencia cuantitativa y cualitativa de las células Th, lo que motiva pérdida del control de la respuesta inmune y deficiencia inmunológica. En vista de que la Inmunodeficiencia celular es más grave que la humoral, existe mayor predisposición a infecciones de "oportunistas" por microorganismos intracelulares, Mycobacterias, hongos y protozoarios, así como predisposición a neoplasias malignas "oportunistas" como Sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin. (8,16,21,22).

Las células NK se encuentran involucradas con el control o eliminación de células infectadas por virus y en el control del crecimiento rápido de tumores sólidos, modulando la expresión de desordenes linfoproliferativos malignos, especialmente de aquellos que la infección viral juega un papel determinante. Observando que existe una significativa depleción de células NK en pacientes con SIDA, tal depleción puede ser explicada por cambios en la estimulación que normalmente activan a las células NK como son ; interferón e interleucina-2. El defecto de interferón puede ser relacionado a una estimulación inadecuada de interleucina-2. La probable causa del déficit de interleucina-2 es la característica disminución de células Th en pacientes con SIDA. (23,24).

Otro grupo de células atacadas por el HIV corresponden al de las células accesorias de la inmunidad; 1) monocitos; 2) macrófagos; 3) células dendríticas; 4) células de Langerhans y ; 5) células de la glía. El daño de estas células se relaciona con la patogenia de la enfermedad ya que; 1) coadyuva a agravar el estado inmunológico del paciente; 2) actúa como reservorio del HIV en la etapa de latencia; 3) sirve como vehículo para transportar al HIV y 4) contribuye en el mecanismo de la transmisión sexual.

Finalmente el semen de un individuo infectado por el HIV posee el virus -- en forma libre y en forma intracelular dentro de los linfocitos Th presentes en el semen. Al depositar el semen en una superficie mucosa (vagina o ano -rectal por -- ejemplo), el virus puede pasar a las células con receptores CD₄ ahí presentes e infectar al individuo. Esto puede ocurrir por dos mecanismos distintos; por un lado si la mucosa se encuentra erosionada, existiría inflamación local y presencia de linfocitos Th, los que recibirían a través de la erosión al virus libre o al virus de las células Th del semen ; por el otro, si la mucosa se encuentra sana, los virus del semen podrán ponerse en contacto con las células de Langerhans del epitelio de la mucosa -- a las cuales infectarán y emplearán como reservorio y serán fuente de transmisión futura a otras células. (8).

CUADRO CLINICO .

Se reconocen cuatro grupos principalmente; 1) Portadores asintomáticos ; 2) Linfadenopatía Generalizada Persistente (que puede formar parte del CRS); 3) Complejo relacionado con el SIDA (CRS); 4) Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) .

Portadores asintomáticos; son pacientes sero positivos sin manifestaciones clínicas , capaces de infectar a personas sanas.

La Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP) , es un precursor o forma frustrada de SIDA. Se caracteriza por la presencia de ganglios linfáticos tumefactos prolongada en muchos sitios, con aumento de tamaño, móviles y no dolorosos, que por lo general son bilaterales y simétricos. Se afectan principalmente los ganglios cervicales (posteriores y anteriores) , axilares e inguinales. Las características clínicas y paraclínicas que se encuentran en la LGP incluyen;

+ Ganglios linfáticos de un centímetro o mayor, por lo menos durante 3 meses y como mínimo en dos sitios anatómicos distintos, aparte de los ganglios inguinales. La duración promedio de la linfadenopatía es de 18 meses y varía de 3 meses a 4 años.

+ Anormalidades inmunológicas similares al SIDA, pero por lo general mucho menos graves con inversión de la relación de linfocitos CD_4/CD_8 , - debido principalmente a una disminución de los primeros. Más de un 90. tienen anticuerpos anti HIV.

+ Ausencia de enfermedad aguda al inicio de la linfadenopatía, que puedan ser las causantes de la linfadenopatía (fiebre ganglionar), además de toxicomanías como drogas intravenosas, inmunización reciente u otros factores que pudieran causar linfadenopatía.

+ Estudio histopatológico de ganglios linfáticos con la llamada -- hiperplasia reactiva benigna.

Los pacientes con LGP no parecen estar muy enfermos. Quizás estén asintomáticos o desarrollen uno o varios síntomas como son: 1) fatiga inexplorable; 2) fiebre; 3) sudación nocturna; 4) pérdida de peso; 5) diarrea.

La Linfadenopatía Generalizada Persistente, se ha descrito como el prodromo de SIDA. Se piensa que sólo el 10% de los pacientes con LGP desarrollan SIDA completo. La forma plena de SIDA puede ocurrir sin etapa prodrómica. Los factores de predicción positivos que se requieren para la progresión de - LGP a SIDA son:

- + Sudoración nocturna.
- + Linfopenia.
- + La triada; a) síntomas generales; b) esplenomegalia y c) linfopenia.
- + Disminución del tamaño de los ganglios linfáticos con presencia de síntomas.
- + Herpes zoster y candidiasis bucal recurrente.

Complejo Relacionado con el SIDA; Puede definirse como una infección por HIV sintomática sin infecciones oportunistas ni tumor (Sarcoma de Kaposi o linfomas). Casi el 25% de los pacientes con CRS evolucionan al SIDA completo.

Síntomas de CRS:

- 1.- Mal Estado General.
- 2.- Pérdida de peso mayor de 10%.
- 3.- Diarrea inexplicable por más de un mes.
- 4.- Fiebre, sudoración nocturna o ambas, inexplicables.

Signos clínicos de CRS:

- 1.- Candidiasis bucal.
- 2.- Leucoplaquia bucal.
- 3.- Linfadenopatía generalizada persistente.
- 4.- Esplenomegalia.
- 5.- Exantemas cutáneos - eczema seborreico y foliculitis.

Hallazgos de laboratorio en CRS:

- 1.- Linfopenia (menor de $1.5 \times 10^9/lit$).
- 2.- Trombocitopenia (menor de $150 \times 10^9/lit$).
- 3.- Anemia
- 4.- Depleción de células T colaboradoras.
- 5.- Disminución de la respuesta a mitógenos de los linfocitos.
- 6.- Aumento sérico de inmunoglobinas.

Para diagnóstico de CRS, el paciente debe de tener un síntoma, un signo y una normalidad de laboratorio. Además no debe presentar infecciones por oportunistas ni neoplasia y la determinación de anticuerpos anti - HIV debe ser positiva. El diagnóstico serológico debe hacerse por las siguientes técnicas:

ELISA.- La cual es muy sensible (99,84 %). sin embargo el porcentaje de " falsas positivas " se incrementa con la sensibilidad. Un resultado positivo no es sinónimo de enfermedad. Para que dicho resultado sea de valor diagnóstico es necesario realizar pruebas confirmatorias. Una persona seropositiva debe ser considerada infectada y por lo tanto capaz de transmitir el virus.

Western Blot.- Es una técnica confirmatoria. Método de electroinmunotransferencia que consiste en realizar una electroforesis del virus en gel de poliacrilamida, mediante la aplicación de una carga eléctrica, que permite separar el virus en sus diferentes fracciones, de acuerdo con el peso molecular de las proteínas que lo configuran. Posteriormente esta separación es transferida a papel de nitrocelulosa y se incuba con el suero problema; en seguida se adiciona un anticuerpo de tipo IgG, conjugado con una enzima, revelando un color de acuerdo con las proteínas del virus. Los criterios de interpretación se basan en que la presencia de bandas correspondientes a las proteínas 24 y 41 es igual a positivo; bandas 24 sin bandas 41 pero con bandas 55,18,120 y 160 es igual a positivo; la presencia de bandas 41 sin bandas 24 pero con bandas 55,18,32,120, y 60 es igual a positivo; la presencia de bandas 24 únicamente es igual a equivoco al igual que bandas 18,32,51,55,65,120, y 160 y con ausencia de bandas 24 y 41.

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) . Indica cuando menos en forma moderada una deficiencia inmune celular subyacente (como una infección oportunista o un Sarcoma de Kaposi en una persona menor de 60 años), sin ninguna causa subyacente de inmunidad celular deficiente ni otra alteración que explique la disminución de la resistencia que se haya relacionado con esa enfermedad. Anticuerpos positivos para HIV.

Los síntomas y signos que pueden sugerir SIDA son:

- 1.- Fatiga intensa persistente por varias semanas sin causa obvia.
- 2.- Ganglios linfáticos tumefactos.
- 3.- Pérdida inexplicable de peso, mayor de 4.5 Kg. en dos meses.
- 4.- Fiebre persistente o sudoración nocturna de varias semanas.

5.- Disnea respiratoria persistente y tos no productiva de varias semanas de duración.

6.- Dermatitis.

7.- Afección del tubo digestivo;

a) Candidiasis Orofaringea.

b) Diarrea; por lo general profusa y crónica y puede ser causada por citomegalovirus (CMV), criptosporidiasis o micobacterias.

8.- Sistema Nervioso Central;

a) Letargo, depresión y en etapas finales demencia.

b) Infección por patógenos oportunistas (Toxoplasma, criptococos y CMV).

9.- Respiratorio. La complicación más común del SIDA es la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Un 58% de estos pacientes desarrollan esta infección y es la causa principal de muerte en estos pacientes (tres cuartas partes) y su cuadro es :

+ Disnea respiratoria de esfuerzo.

+ Tos seca no productiva persistente.

+ Fiebre.

+ Dolor torácico pleurítico leve.

+ Aumento de la frecuencia respiratoria.

+ Cianosis central.

+ Estertores en las bases pulmonares

10.- Afecciones Malignas.

a) Sarcoma de Kaposi; es la afección maligna más frecuente en el pronóstico de pacientes con este tumor y sin pruebas de infección oportunista es mucho más favorable que en quienes padecen infección por oportunistas. Se observa en un 35 % de los pacientes con SIDA y alrededor de un 10 % se asocia con una infección oportunista.

b) Otros; que incluyen linfoma de Burkitt, linfoma no diferenciado y carcinoma de recto y orofaríngeo, que en comparación con el Sarcoma de Kaposi son raros.

Todas estas neoplasias son pocas frecuentes en personas jóvenes de la población general, su diagnóstico en un grupo de alto riesgo para SIDA debe hacer sospechar fuertemente la posibilidad del mismo como proceso patológico fundamental subyacente. Los linfomas observados en pacientes con SIDA son primarios del sistema nervioso central.

Una estimación aproximada es que dentro de los 3 años de inicio de la infección, cerca del 10 al 25 % de personas con HIV positivo desarrollan depleción inmune significativa, del 5 al 15 % desarrollan CRS y el 2 a 10 % desarrollan SIDA.

Uno de los cambios inmunológicos que se han encontrado que correlacionan con el pronóstico de SIDA relacionado con Sarcoma de Kaposi es el incremento en el número de células que expresan antígenos CD₁₀ . (29,32,33,34,35,36).

Los microorganismos causantes de infección oportunista en pacientes con SIDA son;

+ Virus.-

- a) Citomegalovirus.- producen encefalitis, coriorretinitis, neumonía, hepatitis, colitis, adrenitis e infecciones diseminadas.
- b) Herpes simplex.- producen úlceras de piel persistentes, recurrentes o diseminadas. El tipo 2 se encuentra frecuentemente en lesiones perineales. Responden a la terapia antiviral pero recurren.
- c) Varicela-zoster; producen infecciones severas locales o diseminadas. Tienden a recurrir.
- d) Epstein-Barr; se relacionan con la producción de linfomas. Observando linfomas de células B agresivos, incluyendo lesiones del sistema nervioso central.
- e) Papovavirus JC.- infecciones del sistema nervioso central. Producen leucoencefalopatías progresivas multifocales.
- f) Adenovirus.- infecciones diseminadas y colonización. Se aíslan regularmente, raramente causan enfermedad sintomática. Altos serotipos similares a estos se encuentran en receptores de trasplantes de médula ósea.

+ Bacterias.-

- a) Mycobacterium avium intracelular. Producen infecciones diseminadas, severas enfermedades gastrointestinales, infecciones masivas intraabdominales. Linfadenopatías. Con pobre respuesta a la terapia.

- b) *Mycobacterium tuberculosis*.- Produce adenitis, infecciones -- pulmonares, meningitis. Es de presentación variable. Responde a la terapia, pero algunas cepas pueden ser resistentes.
- c) *Mycobacterium sp.*-Infecciones diseminadas. Usualmente acompañando a otras infecciones que amenazan la vida.
- d) *Nocardia asteroides*.- infecciones pulmonares, pericarditis, - abscesos cerebrales, acompañada de otras infecciones oportunistas.
- e) *Salmonella sp.*- fiebre tifoidea, severa gastroenteritis con - bacteremia. Es recurrente.
- f) *Listeria monocytogenes*.- bacteremia con pobre respuesta a -- la terapia.
- g) *Legionella sp.*- neumonias, celulitis, especialmente severas.
- h) *Streptococcus pneumoniae*.- neumonias, bacteremia, malestar abdominal leve, neumonias complicadas por *Pneumocystosis* en pacientes con Sarcoma de Kaposi.
- i) *Clostridium perfringens*.- bacteremia, malestar abdominal leve- son secundarias a lesiones intestinales en Sarcoma de Kaposi.
- j) *Shigella sp.*- diarrea, bacteremia persistente y recurrente.

+ Parasitos.-

- a) *Pneumocystis carinii*.- neumonias, tratándose con terapia prolongada, mayor de 3 semanas.
- b) *Toxoplasma gondii*.- encefalitis, abscesos cerebrales. Se necesita terapia prolongada para su control.
- c) *Cryptosporidium sp.*- gastroenteritis, diarrea autolimitable, - síndrome parecido al colera, sin respuesta a cualquier terapia.

+ Hongos.-

- a) *Candida sp.*- en orofaringe, esofagitis, vaginitis. Se aísla frecuentemente *Candida albicans*, pero la *C. tropicalis* ha sido - identificada.
- b) *Cryptococcus neoformans*.- meningitis, infecciones diseminadas- neumonias.
- c) *Histoplasma capsulatum*.- infecciones diseminadas. Se puede observar en áreas no endémicas y en personas de áreas endémicas.

- d) *Aspergillus* sp.- produce neumonias, reportadas pero poco común-
(2,29,30,31).

Las alteraciones inmunológicas en SIDA son;

- 1) Linfopenia.
- 2) Disminución de linfocitos CD_4 .
- 3) Inversión de la relación T_4/T_8 .
- 4) Pobre respuesta a mitógenos.
- 5) Disminución de la producción de interleucina-2.
- 6) Respuesta anormal a interleucina-2.
- 7) Pobre respuesta a reacciones cutáneas.

Las posibilidades de desarrollar SIDA con relación a la cantidad de células CD_4 y relación CD_4/CD_8 son como se muestra en la Tabla # 5.

TABLA # 5
NIVELES INICIALES DE CELULAS CD_4 Y RELACION CD_4/CD_8
PARA DESARROLLAR SIDA A LOS 18 MESES.

CELULAS CD_4 (# mm^3)	PROBABILIDAD	RELACION CD_4 / CD_8	PROBABILIDAD
100	58 %	0.1	69 %
200	33 %	0.2	36 %
300	16 %	0.4	13 %
400	8 %	0.6	6 %
500	5 %	0.8	3 %

El antecedente de factores de riesgo y la determinación de HIV, así como el cuadro clínico son importantes para el diagnóstico, ya que existen muchas otras enfermedades con alteraciones en la relación de CD_4/CD_8 como son ; (33,34,36,37).

- 1) Pacientes con trasplante de médula ósea.
- 2) Hipogamaglobulinemia común variable.
- 3) Irradiación linfóide total.
- 4) Anemia aplásica.
- 5) Infección viral.
- 6) Infecciones bacterianas crónicas.
- 7) Inmunizaciones.
- 8) Hepatitis crónica activa y cirrosis biliar primaria.
- 9) Hepatopatía alcohólica.
- 10) Desnutrición grave
- 11) Enfermedades difusas del tejido conjuntivo.

El tratamiento para estos pacientes estará encaminado a ;

- 1) Tratamiento de infecciones oportunistas.
- 2) Terapéutica de Sarcoma de Kaposi y linfomas de alto grado de malignidad.
- 3) Tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia subyacente, con el uso de medicamentos como; (38,39,40,41,42,43).
 - a) Interferón.
 - b) Interleucina-2.
 - c) Isoprinosine.
 - d) Azidotimidina.
 - e) Rivabrina.
 - f) Fosfonoformato y antimoniotungstato.
 - g) Aziridina.
 - h) Indometacina.
 - i) Cimetidina.
 - j) Suramina
 - k) Plasmaféresis.

LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE.

Definición.- Es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, por más de tres meses en dos ó más sitios anatómicos, sin contar los ganglios inguina -- les generalmente cervical y axilar y con ausencia de alguna causa aparente de la linfadenomegalia.

Manifestaciones clínicas.- El 50 % de los pacientes con SIDA presentan -- ganglios palpables al momento del diagnóstico inicial. Los sitios observados por el paciente son la cabeza y el cuello, fundamentalmente ganglios de la cadena --- cervical profunda. Su tamaño es variable y en términos generales no existe dolor a la palpación . La linfadenopatía generalizada persistente (LGP) se invoca -- como una manifestación temprana del CRS o del SIDA.

Características inmunohistopatológicas.- La principal característica del resultado histopatológico del ganglio linfático lo constituye la presencia de -- hiperplasia reactiva benigna inespecífica, la cual muestra centros germinativos-activos agrandados, numerosos folículos que se extienden hasta la corteza y au -- mento en el número de plasmocitos e inmunoblastos y vascularización. Otros pa -- trones histopatológicos son: involución folicular, patrón mixto de hiperplasia e involución folicular y la depleción linfocítica. La progresión de la hiperplasia es hacia la atrofia folicular y la depleción linfocítica. Por lo que los patrones de involución linfocítica y atrofia folicular se asocian con un pobre pronóstico. La depleción linfocítica se encuentra en pacientes que han desarrollado SIDA. Lo que concuerda con la exploración donde se observa una relación entre la involu -- ción del tamaño de los ganglios con la gravedad del padecimiento.

Junto con la depleción linfocitaria y la involución folicular la presencia en el estudio histopatológico del ganglio linfático de Sarcoma de Kaposi o de --- algún tipo de linfoma, son patrones que se refieren como la forma grave del SIDA.

Los ganglios linfáticos pueden mostrar alteraciones inmunológicas seme -- jantes a las encontradas en sangre periférica en las subpoblaciones de linfocitos T. Dichas alteraciones incluyen: inversión de la relación CD_4/CD_8 por reducción absoluta de CD_4 y número normal o elevado CD_8 . Estas anomalías incluyen au -- mento del número de células CD_8 en folículos y región paracortical, con una con -- currente disminución en las células CD_4 en la zona paracortical.

Correlación Clínico - Histopatológica.- Se ha reportado que sujetos con infección por HIV pueden tener muy diferentes títulos de anticuerpos y aquellos con títulos bajos tienden a demostrar más fácilmente virus dentro de los nodulos linfáticos (expansión de centros germinales con hipertrofia de células dendríticas foliculares y en algunos casos con degeneración lítica y partículas de retrovirus).- Estos mismos sujetos tienen cambios patológicos más severos y su pronóstico es peor.

Los resultados histopatológicos de los ganglios linfáticos se pueden dividir en 3 grupos;

- a) Hiperplasia folicular.
- b) Involución folicular e hiperplasia paracortical.
- c) Patrón mixto, con hiperplasia folicular combinada con involución folicular y expansión paracortical en otras áreas del mismo ganglio.

Todos los pacientes con involución folicular tienen severa disfunción de las células T. El último patrón parece ser una fase de transición entre la hiperplasia folicular benigna y la involución folicular. (44,45,46,47,48,49,50,51,52).

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.
PROTOCOLO DE TESIS

LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE EN PACIENTES CON
CRS O SIDA.

INTRODUCCION.-

Los hallazgos histopatológicos se correlacionan con subpoblaciones de linfocitos a nivel sanguíneo y ganglionar para efectuar un pronóstico. Sin embargo estos estudios inmunológicos se efectúan en pocos centros hospitalarios de países en vías de desarrollo como el nuestro; por tal motivo fué nuestro interés efectuar un estudio en el cual se correlacionará los hallazgos histopatológicos con el cuadro y evolución clínica para poder establecer un posible pronóstico, teniendo como objetivos:

- 1.- Identificar la prevalencia de las alteraciones histopatológicas de ganglio linfático en pacientes mexicanos del Hospital General de México S.S. con SIDA/CRS.
- 2.- Efectuar una posible correlación entre los resultados histopatológicos con las manifestaciones clínicas.
- 3.- Identificar procesos neoplásicos e infecciosos de la linfadenopatía generalizada persistente.
- 4.- Evaluar los hallazgos histopatológicos con el cuadro clínico del CRS y tratar de establecer una correlación pronóstica.

MATERIAL Y METODO.-

Se estudiaron a 25 pacientes que ingresaron al Hospital General de México S.S. a partir del 1ro. de Diciembre de 1986 al 1ro. de Octubre de 1987 con diagnóstico de CRS o SIDA. A 14 pacientes se les efectuó biopsia ganglionar y a 11 pacientes se estudió el material ganglionar de autopsia.

Se trató de pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de CRS o SIDA con HIV positivo (por técnica de ELISA y Western Blot), con linfadenopatía generalizada persistente de más de 3 meses de evolución y que en forma voluntaria accedieron ingresar al protocolo. No se admitieron pacientes con diagnóstico previo de enfermedades sistémicas con afección ganglionar como infecciones vira-

les, bacterianas y enfermedades neoplásicas. A los pacientes que presentaron alteraciones de los tiempos de coagulación, primero se corrigió la alteración y posteriormente se incluyeron en el protocolo.

Una vez incluidos en el protocolo se les realizó una Historia Clínica completa y se les explicó en forma individual, la necesidad del estudio, los objetivos perseguidos y los beneficios, así como los riesgos potenciales que podían surgir y las molestias a las que estarían sometidos. Posteriormente se les efectuó toma de biopsia de ganglios linfáticos periféricos, de preferencia a nivel cervical o axilar en ocasiones con ayuda del Servicio de Cirugía del Hospital para dicha toma, enviando la muestra para su estudio histopatológico a la Unidad de Patología donde se efectuaron las siguientes tinciones: 1) Ziehl Nilssen; 2) Acido Paraamino Peryódico; 3) Hematoxilina y Eosina.

RESULTADOS.-

De los 25 pacientes estudiados, 24 fueron del sexo masculino (96%) y solo 1 fué del sexo femenino (4%). (tabla 6). La edad fluctuó entre 19 y 41 años con un promedio de 28 años, siendo la década más frecuente la tercera década de la vida (tabla 7). Con respecto al factor de riesgo 16 pacientes fueron homosexuales (64%), tanto heterosexuales como transfusionales solo 1 paciente respectivamente y en 3 pacientes se ignoró (12%). (tabla 8). Los signos y síntomas más frecuentes fueron en orden de frecuencia; fiebre, adenomegalias, diarrea, pérdida de peso, infecciones aparentes, tos, mal estado general, cefalea. (tabla 9). El diagnóstico de ingreso fué en 9 pacientes CRS y en 16 pacientes SIDA. (tabla 10).

De los 25 pacientes se subdividieron en dos grupos, el primer grupo se estudió por medio de biopsia de ganglio linfático, que fueron 14 pacientes y un segundo grupo constituido por 11 sujetos estudiados por medio de material de autopsia ganglionar. (tabla 11). Los hallazgos histopatológicos encontrados en el primer grupo fueron de 6 tipos con la siguiente frecuencia; hiperplasia folicular en 5 correspondiendo al 35%; hipoplasia linfoide, linfadenitis tuberculosa por M. atípicos, linfadenitis dermatopática y Sarcoma de Kaposi (uno -- asociado con enfermedad de Castleman) en 2 pacientes respectivamente correspondiendo a un 14% y linfadenitis tuberculosa con un 7%, (tabla 12). De los 11 sujetos estudiados por material de autopsia ganglionar se reportaron 4 hallazgos histopatológicos que fueron: linfadenitis tuberculosa en 5 pacientes -- correspondiendo a un 45%; hipoplasia linfoide en 3 con 27%; Sarcoma de Kaposi en 2 con el 18% e hiperplasia folicular en 1 con un 9%. (tabla 13).

TABLA # 6

S E X O

	No.	%
MASCULINO	14	96
FEMENINO	1	4

TABLA # 7

E D A D

AÑOS	No.	%
10 a 20	2	8
21 a 30	14	56
31 a 40	8	32
41 o más	1	4
TOTAL	25	100

TABLA # 8

FACTOR DE RIESGO

	No.	%
HOMOSEXUALES	16	64
BISEXUALES	4	16
HETEROSEXUALES	1	4
TRANSFUSIONES	1	4
SE IGNORA	3	12
TOTAL	25	100

TABLA # 9

CUADRO CLINICO

SINTOMA/SIGNO	No.	PORCENTAJE
- FIEBRE	22	88 %
- ADENOMEGALIAS		
NO DOLOROSAS	19	76 %
DOLOROSAS	2	8 %
- DIARREA	19	76 %
- PERDIDA DE PESO	15	60 %
- CUADRO INFECCIOSO	10	40 %
- TOS	9	36 %
- MAL ESTADO GENERAL	9	36 %
- CEFALEA	6	24 %

TABLA # 10

EVOLUCION CLINICA

DIAGNOSTICO	EVOLUCION	No.	%
CRS	EN CONTROL	8	32
	FALLECIERON	1	4
SIDA	EN CONTROL	3	12
	FALLECIERON	13	52
	TOTAL	25	100

TABLA # 11

MATERIAL HISTOPATOLOGICO
ESTUDIADO

	No.	%
BIOPSIA	14	56
AUTOPSIA	11	44
TOTAL	25	100

TABLA # 12

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
DE BIOPSIA

	No.	%
HIPERPLASIA FOLICULAR	5	35.71
HIPOPLASIA LINFOIDE	2	14.28
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATÍPICO.	2	14.28
LINFADENITIS DERMATOPÁTICA	2	14.28
SARCOMA DE KAPOSÍ (UNO ASOCIADO CON ENFERMEDAD DE CASTLEMAN)	2	14.28
LINFADENITIS TUBERCULOSA	1	7.14
TOTAL	14	100

TABLA # 13

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
DE AUTOPSIA

	No.	%
LINFADENITIS TUBERCULOSA	5	45.45
HIPOPLASIA LINFOIDE	3	27.27
SARCOMA DE KAPOSI	2	18.18
HIPERPLASIA FOLICULAR	1	9.09
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATÍPICO	0	0
LINFADENITIS DERMATOPÁTICA	0	0
TOTAL	11	100

En forma global los hallazgos encontrados fueron: Hiperplasia folicular y linfadenitis tuberculosa cada una en 6 pacientes correspondiendo a un 24 % respectivamente; hipoplasia linfoide en 5 con un 20 %; Sarcoma de Kaposi en 4 pacientes con un 16 % y linfadenitis tuberculosa por M. atípico así como - linfadenitis dermatopática en 2 pacientes con 8 % respectivamente. (tabla 14).

En cuanto a la correlación clínico patológica de los pacientes del primer grupo se observó que en promedio el mayor tiempo de adenomegalias palpables fué de 7.5 meses que correspondió tanto a Sarcoma de Kaposi como linfadenitis dermatopática, ambos hallazgos con pronóstico para la vida opuestos. De este grupo de 14 pacientes 11 se encuentran en control y 3 ya fallecieron. (tabla 15).

La correlación clínico-patológica del segundo grupo estudiado (autopsia) en promedio el mayor tiempo de adenomegalias palpables fué de 11.3 meses, correspondiendo a sujetos con linfadenitis tuberculosa. El diagnóstico de ingreso en 8 pacientes fué de SIDA y en 3 sujetos el diagnóstico de SIDA se efectuó por medio de los resultados histopatológicos encontrados en la autopsia.

La correlación clínico-patológica de los 20 pacientes con ganglios palpables fué que la hiperplasia folicular es el hallazgo histopatológico más frecuente. En promedio el tamaño mayor de los ganglios palpables fué de 3 cms. que correspondió a los pacientes con linfadenitis tuberculosa por M. atípico. Solamente 2 pacientes manifestaron dolor a nivel de los ganglios palpables (uno por Sarcoma de Kaposi asociado a enfermedad de Castleman y otro con Hipoplasia linfoide. Los sitios de adenomegalias fueron; región inguinal, cervical y axilar, y solo un paciente presentó en región poplitea. (tabla 17).

En cuanto a la evolución clínica de estos pacientes relacionada al hallazgo histopatológico tenemos que de los 6 pacientes correspondientes a linfadenitis tuberculosa el 83 % fallecieron, mientras que de los 2 pacientes con linfadenitis tuberculosa por M. atípico el 100 % se encuentra en control. Así mismo de los que presentaron Sarcoma de Kaposi que fueron 4 el 100 % ya fallecieron, en comparación con los que presentaron linfadenitis dermatopática que el 100 % se encuentra en control.

De los 6 pacientes con hiperplasia folicular se encuentran en control el ----

TABLA # 14

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
GLOBALES

	No.	%
HIPERPLASIA FOLICULAR	6	24
LINFADENITIS TUBERCULOSA	6	24
HIPOPLASIA LINFOIDE	5	20
SARCOMA DE KAPOSI	4	16
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATÍPICO	2	8
LINFADENITIS DERMATOPÁTICA	2	8
TOTAL	25	100

CORRELACION CLINICO - PATOLOGICA
DE BIOPSIA GANGLIONAR

HALLAZGO	TIEMPO DE EVOLUCION DE ADENOMEGALIA	DIAGNOSTICO		EVOLUCION CLINICA	
		CRS	SIDA	FALLECIERON	CONTROL
HIPERPLASIA FOLICULAR	6.8 meses	5	0	0	5
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATIPICO	4.0 meses	1	1	0	2
SARCOMA DE KAPOSI	7,5 meses	0	2	2	0
LINFADENITIS DERMATOPATICA	7,5 meses	1	1	0	2
HIPOPLASIA LINFOIDE	5,0 meses	2	0	1	1
LINFADENITIS TUBERCULOSA	4,0 meses	0	1	0	1
	TOTAL	9	5	3	11

CORRELACION CLINICO - PATOLOGICA
DE MATERIAL DE AUTOPSIA

HALLAZGO	No.	%	GANGLIOS PALPABLES		TIEMPO ADEHOMEGALIAS	DIAGNOSTICO	
			SI	NO	PALPABLES	PROB SIDA	SIDA
LINFADENITIS TUBERCULOSA	5	45,45	3	2	11,3 meses	1	4
HIPOPLASIA LINFOIDE	3	27,27	2	1	4,0 meses	0	3
SARCOMA DE KAPOSI	2	18,18	0	2	-	1	1
HIPERPLASIA FOLICULAR	1	9,09	1	0	3,0 meses	1	0
TOTAL	11	100	6	5		3	8

CORRELACION CLINICO - PATOLOGICA

DE GANGLIOS PALPABLES

(N = 20)

HALLAZGOS	No.	%	TAMAÑO	DOLOROSOS SI NO	MOVILES SI NO	SITIO
HIPERPLASIA FOLICULAR	6	30	1,4cm	0 6	6 0	I,C,A.
HIPOPLASIA LINFOIDE	4	20	2,0cm	1 3	4 0	I,C,A.
LINFADENITIS TUBERCULOSA	4	20	1,1cm	0 4	4 0	I,C,A,P.
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATIPICO	2	10	3,0cm	0 2	2 0	I,C,A.
SARCOMA DE KAPOSI	2	10	2,0cm	1* 1	2 0	I,C,A.
LINFADENITIS DERMATOPATICA	2	10	2,0cm	0 2	2 0	I,C,A.

I = INGUINAL: C = CERVICAL: A = AXILAR: P = POPLITEO.

* = ENFERMEDAD DE CASTLEMAN.

(39)

83 % en comparacion con los pacientes con hipoplasia linfoide los cuales el 80 % - ya falleció. (tabla 18).

DISCUSION.-

Estudios previos han descrito patrones histológicos en ganglios linfáticos de pacientes con Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP), CRS y SIDA . - Abrams y cols, reportan el estudio realizado en 200 pacientes homosexuales con LGP - con edad promedio de 36 años, 14 de los 200 pacientes desarrollaron SIDA, con una -- duración promedio de la LGP antes de que surgiera el SIDA de 29 meses y de estos pacientes solo 9 presentaron síntomas generales al momento del diagnóstico de SIDA. (46). En nuestros pacientes la edad promedio fué de 28 años, con un tiempo de evolución de la linfadenopatía (LGP) de 6.5 meses y el total de nuestros pacientes - tenían síntomas generales al momento del diagnóstico de SIDA.

Existen diferentes patrones histológicos reportados. Abrams y cols reportan dos patrones fundamentales; hiperplasia folicular florida y el patrón de involución folicular con deplesi3n de los linfocitos, reportando que este último grupo tiene una rápida progresión hacia infecciones por oportunistas. Russell y cols reportan el segundo grupo como un patrón atípico de proliferación linfoide el cual experimenta rápida progresión a linfoma no Hodgkin e infección por oportunistas. (49). Guarda y cols, reportan al segundo grupo como nódulos con deplesi3n linfoide, centros germinales ausentes y con prominente esqueleto vascular. Fernandez y cols, reportan el estudio de 77 biopsias de ganglio linfático en pacientes homosexuales, encontrando tres patrones; hiperplasia folicular, involuci3n folicular e hiperplasia de los centros germinales y zona paracortical, y un tercer grupo con patr3n mixto con hiperplasia folicular en un área del ganglio e involuci3n folicular en otra porci3n del mismo ganglio ,siendo el hallazgo histopatológico más frecuente el de hiperplasia folicular en un 64.4%, lo cual concuerda con los demás reportes en que se refiere que puede encontrarse hasta en el 82%. (45,48). Redereick y cols, estudiaron a 8 pacientes efectuándoseles biopsia en dos ocasiones con un intervalo de 6 a 10 meses, encontrando hiperplasia folicular en todas las primeras biopsias y en la segunda biopsia 3 reportes histopatológicos de patr3n mixto, manifestando que a pesar de que sólo encontraron dos patrones histológicos, se pueden encontrar; hiperplasia fo

TABLA # 18

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Y

EVOLUCIÓN CLÍNICA

HALLAZGO	FALLECIERON			EN CONTROL			TOTAL	
	No.	%	%GLOBAL	No.	%	%GLOBAL	No.	%
LINFADENITIS TUBERCULOSA	5	83.33	20	1	16.66	4	6	100
HIPERPLASIA FOLICULAR	1	16.66	4	5	83.33	20	6	100
HIPOPLASIA LINFOIDE	4	80.00	16	1	20.00	4	5	100
SARCOMA DE KAPOSI	4	100.00	16	0	0	0	4	100
LINFADENITIS TUBERCULOSA POR M. ATÍPICO	0	0	0	2	100.00	8	2	100
LINFADENITIS DERMATOPÁTICA	0	0	0	2	100.00	8	2	100
TOTAL	14		56	11		44	25	100

(40)

licular, involución folicular, hiperplasia folicular e involución folicular y el último patrón de depleción linfocítica, los dos últimos se correlacionan con pobre -- pronóstico. (52). Benítez y cols, reportan cuatro diferentes patrones; hiperplasia folicular, hiperplasia ganglionar con hipoplasia folicular principalmente en áreas -- timodependientes, patrón mixto de las dos anteriores y el último de hipertrofia -- glandular con hiperplasia vascular con sarcoma de Kaposi o linfoma de cualquier variedad, manifestando que los dos primeros patrones se encuentran en pacientes con -- pre-SIDA y los dos últimos corresponden a la forma grave de SIDA. (44).

En comparación con los reportes anteriores nosotros encontramos 6 diferentes tipos de hallazgos histopatológicos glandulares, encontrando en primer lugar tanto hiperplasia folicular como linfadenitis tuberculosa, ambos en un 24 %, en segundo lugar hipoplasia linfoide en el 20 % de los pacientes, sarcoma de Kaposi en el 16 % y linfadenitis tuberculosa por M. atípico junto con linfadenitis dermatopática en 8 % respectivamente. Encontrando como un hallazgo de gran interés que la linfadenitis tuberculosa ocupa la misma frecuencia que la hiperplasia folicular, dato que no fué reportado por los autores anteriormente citados. De los pacientes estudiados por biopsia ganglionar, 3 fallecieron; 1 con hipoplasia linfoide y 2 con sarcoma de Kaposi, concordando con la correlación clínico - patológica efectuada por Benítez y cols (44), en cuanto a pronóstico. De los 11 pacientes estudiados por autopsia 10 pacientes (90.9 %) tenían cuadro histopatológico ganglionar de mal pronóstico como sarcoma de Kaposi, infecciones sistémicas con afección ganglionar (linfadenitis tuberculosa), hipoplasia linfoide y solo un hallazgo histopatológico ganglionar correspondió a hiperplasia folicular, la cual se relaciona a un pronóstico más benigno.

Por los resultados obtenidos y la correlación clínico - patológica establecida, nosotros concluimos;

- 1.- El tiempo de evolución ganglionar no influye en la alteración histopatológica ganglionar.
- 2.- En el CRS la hipoplasia linfoide es de mal pronóstico.
- 3.- La linfadenopatía neoplásica única fué por sarcoma de Kaposi
- 4.- La linfadenitis de origen infeccioso fué exclusivamente por Mycobacterium.

- 5.- La presencia de Mycobacterium intracelular en ganglios linfáticos responde mejor a tratamiento antifímico.
- 6.- ¿ En zonas endémicas como México la tuberculosis es una infección oportunista ?
- 7.- Por último de acuerdo a los hallazgos histopatológicos y a la evolución clínica, proponemos nosotros y el Servicio de Patología (Dra. López Vancell) del Hospital General de México - S.S. la siguiente clasificación simplificada:

Pacientes con HIV positivo sin infección por oportunistas ni neoplasias del tipo de Sarcoma de Kaposi o linfomas de alto grado de malignidad, cuyo hallazgo histopatológico sea; hiperplasia folicular; hipoplasia linfoide; linfadenitis dermatopática o enfermedad de Castleman deberán considerarse como CRS.

Pacientes con HIV positivo y con hallazgos histopatológicos ganglionares de linfadenitis infecciosa por germenes oportunistas o Mycobacterium así como linfadenopatías neoplásicas del tipo de Sarcoma de Kaposi o linfomas de alto grado de malignidad deberán considerarse dentro del grupo de pacientes con SIDA.

C L A S I F I C A C I O N

CRS

- HIPERPLASIA FOLICULAR
- HIPOPLASIA LINFOIDE
- LINFADENITIS DERMATOPATICA
- ENFERMEDAD DE CASTLEMAN

SIDA

- LINFADENITIS INFECCIOSA
(TUBERCULOSA)
- LINFADENOPATIA NEOPLASICA
(SARCOMA DE KAPOSI)

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Frati A, Ariza R. El riesgo de SIDA en el personal hospitalario; temores infundados. Rev. Méd. IMSS, 21:1, 1987
- 2.- Sherertz R. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); perspectivas para el médico general. Med Clin North Am, 4:671, 1985
- 3.- Castella A, Croxson T. The bone marrow in AIDS; a histologic, hematologic and microbiologic study. Am J. Clin. Pathol, 84:425, 1985
- 4.- Castro K, Hardy A. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; SIDA epidemiología y factores de riesgo. Med. Clin. North. Am, 3:674, 1986
- 5.- Gerberding J, Briant-LeBlanc C. Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, cytomegalocirus and hepatitis B virus to health care workers. Exposed to patients with AIDS and AIDS-related conditions. J. Infect. Dis, 156:1, 1987
- 6.- Daniels V. Epidemiología del SIDA. SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Manual Moderno, 1, 1986
- 7.- Weiss S, Biggar R. The epidemiology of human retrovirus-associated illnesses. Mount Sinai J. Med, 53:579, 1986
- 8.- Stanislawski E, Michelena S. Virus de la inmunodeficiencia humana , esqueleto y entrañas de un virus nuevo. ICYT, 9:15, 1987
- 9.- Clavel F, Mansinho K. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. N. Engl. J. Med, 316:1180, 1987
- 10.- Dirección General de Epidemiología S.S. Boletín mensual: SIDA; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Sector salud, Mex, 1:1, 1987

- 11.- Barre-Sinoussi F. Cherman J. The etiology agent of AIDS. - Mount Sinai J.Med,53:598, 1986
- 12.- Essex M. Alan J. Antigens of human T-lymphotropic virus type III / lymphadenopathy-associated virus. Ann Intern Med,103:700, 1985
- 13.- Gallo R. Wong-Stall F. A human T - lymphotropic retrovirus - (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern Med,103:679, 1985
- 14.- Montagnier L. Lymphadenopathy-associated virus:from molecular biology to pathogenicity. Ann. Intern Med, 103:689, 1985
- 15.- Gottlieb M. Aspectos inmunitarios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y relación con la homosexualidad del varón. Med. Clin. North Am,3:691, 1986
- 16.- Bowen D. Lane H. Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med,103:704, 1985
- 17.- Curran W.J. The epidemiology and prevention of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med,103:657, 1985
- 18.- Dirección General de Epidemiología S.S. Boletín mensual:SIDA; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Sector salud.Mex,4:1, 1987
- 19.- Dirección General de Epidemiología S.S. Boletín mensual: SIDA; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Sector salud.Mex,5:1, 1987
- 20.- Dirección General de Epidemiología S.S. Boletín mensual: SIDA; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Sector salud.Mex,6:1, 1987
- 21.- Haverkos H. Factors associated with the pathogenesis of AIDS. J.Infect.Dis,156:251, 1987

22.- Shearer G. AIDS: an autoimmune pathologic model for the destruction of a subset of herpes T - lymphocytes. Mount Sinai J.M,53:609, 1986

23.- Lewis E. Puck J. Disproportionate expansion of minor T cell-subset in patients with lymphadenopathy syndrome and acquired immunodeficiency syndrome. J. Infect. Dis,151:555, 1985

24.- Jothy S. Gilmore N. Decreased population of leu-7 natural killer cell in lymph nodes of homosexual men with AIDS-related persistent lymphadenopathy. Can Med Assoc J,132:142, 1985

25.- Blattner W. Biggar J. Epidemiology of human T-lymphotropic virus type III and risk of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med,103:665, 1985

26.- Brunet J. Ancelle R. The international occurrence of the --- acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med, 103:670, 1985

27.- Pape J. Liauteaus B. The acquired immunodeficiency syndrome in Haiti. Ann. Intern. Med,103:674, 1985

28.- Barberan J. Evolución de la epidemia en el tercer mundo. ICYT ,9:39, 1987

29.- Daniels V. SIDA. Cuadro clínico. SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Manual Moderno, 1ra ed:70, 1986

30.- Witt D. Craven D. Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. Am. J. Med,82:900,1987

31.- Armstrong D. Gold J. Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med,103:708, 1985

32.- Daniels V. Síntomas y signos iniciales del SIDA. SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Manual Moderno. 1ra ed:64, 1986

33.- Diaz-Jouanen E. Mendoza C. Diagnóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev. Med Méx,121:4,1985

34.- Mendoza C. Alcocer J. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida Rev. Invest. Clin. (Méx),36:311, 1984

35.- Daniels V. Sarcoma de Kaposi. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Manual Moderno, 1era ed:79, 1986

36.-Fahey J. Taylor J. Diagnostic and prognostic factors in AIDS - Mount Sinai J.M,56:657, 1986

37.- Kaplan J. Spira J. HTLV-III viremia in homosexuales men with generalized lymphadenopathy. N. Engl. J. Med,312:1572, 1985

38.- Daniel V. Tratamiento y atención del SIDA. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Manual Moderno. 1era ed:88, 1986

39.- Giron E. La lucha por el tratamiento. ICYT,9:28, 1987

40.- Hirsch M. Kaplan J. Prospects of therapy for infections with human T-lymphotropic virus type III. Ann. Intern. Med,103:750, 1985

41.- Volberding P. Sarcoma de Kaposi y SIDA. Med.Clin. North.Am, - 3:705, 1986

42.- Tsang P. Wallace J. Immune dysfunctions and therapeutic interventions in patients with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. Mount Sinai J. Med,54:121, 1987

43.- Young L. Tratamiento de infecciones por oportunistas que complican el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med. Clin. North. Am, - 3:717, 1986

- 44.- Benitez-Briebesca L. Linfadenopatía del homosexual. Rev. Med. Méx, 121:11, 1985
- 45.- Millard P. AIDS: Histopatological aspects. J. Path, 143:223, 1984
- 46.- Abrams D. Linfadenopatía en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en homosexuales. Med. Clin. North Am, 3:735, 1986
- 47.- Guarda L. Butler J. Lymphadenopathy in homosexual men. Morbid anatomy with clinical and immunologic correlations. Am. J. Clin. Pathol, 79:559, 1983
- 48.- Fernandez R. Mouradiano J. The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men. Engl. J. Med, 309:185, 1983
- 49.- Brynes R. Chan W. Value of lymph node biopsy in unexplained lymphadenopathy in homosexual men. JAMA., 250:1313, 1983
- 50.- Strauchen J. Plous R. Lymphadenopathy in patients at risk for AIDS: immunopathologic study in comparison to control. Mount Sinai J. Med, 53:668, 1986
- 51.- Cameron P. Dawkins R. Western blot profiles, lymph node ultrastructure and viral expression in HIV-infected patients a relative study. Clin. Exp. Immunol, 68:465, 1987
- 52.- Turner R. Meyer P. Immunohistology of persistent generalized lymphadenopathy. Am. J. Clin. Pathol, 88:10, 1987