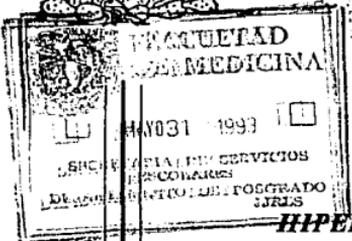


17
11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD



HIPERPIGMENTACION ASOCIADA A LA INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODE- FICIENCIA HUMANA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
DERMATOLOGIA
P R E S E N T A:

DRA. ANTARES G. VAZQUEZ ALATORRE

ASESORAS DE TESIS: DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
DRA. IVONNE ARELLANO MENDOZA



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



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 está 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.

INDICE.

- RESUMEN.....	1
- INTRODUCCION.....	2
+ Virologia.....	2
+ Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	4
+ Manifestaciones Cutáneas de la Infección por VIH.....	8
* Neoplasias.....	9
* Manifestaciones Infecciosas.....	10
* Manifestaciones No Infecciosas.....	15
+ Inmunología Cutánea y SIDA.....	20
- CONSIDERACIONES GENERALES	22
- RESULTADOS.....	25
+ Objetivos.....	25
+ Material y Método.....	25
+ Análisis de los Resultados.....	28
* Tablas, Graficas y fotografías.....	30a
- DISCUSION.....	31
- CONCLUSIONES.....	33
- ANEXO 1.....	34a
- ANEXO 2.....	34c
- BIBLIOGRAFIA.....	35

RESUMEN.

En observaciones clínicas recientes, hemos encontrado en los pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, una hiperpigmentación de color café parduzco, sobre todo en piel expuesta al sol. Se hizo un estudio de casos y controles pareados, comparando pacientes pigmentados y no pigmentados; en ambos grupos se tomaron biopsias de piel expuesta y no expuesta y se hizo determinación de Cortisol y ACTH en plasma.

Se incluyeron 22 pacientes en total, 11 de cada grupo, que fueron pareados en relación con la edad, el sexo, el factor de riesgo para VIH, el tipo de piel y el estadio de evolución. La hiperpigmentación fué localizada, diseminada o generalizada y estaba constituida por manchas de color café parduzco, de bordes mal limitados y de contornos geográficos. En general, no afectó mucosas. Los pacientes refirieron una evolución entre 2 y 8 meses. En algunas de las biopsias de piel, en el grupo de casos, se encontró hiperpigmentación de la capa basal y la presencia de melanófagos en dermis superficial. Además se encontró un infiltrado linfocitario de leve a moderado.

Se concluye que la hiperpigmentación existe en asociación con la infección por VIH, que puede ser causada por un efecto directo del VIH y que puede ser utilizada como criterio diagnóstico o factor pronóstico en los pacientes VIH positivos.

HIPERPIGMENTACION ASOCIADA A LA INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

INTRODUCCION.

La infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es una entidad descrita en 1981, de evolución necesariamente progresiva y hasta la fecha, mortal. La primera evidencia serológica de la infección por VIH, es una muestra de sangre obtenida en Zaire durante un estudio de vacunación en 1959. El primer caso documentado de SIDA, ocurrió en 1959 en Manchester, Inglaterra, en un hombre de 25 años de edad, que murió de una infección por *Pneumocystis carinii* y Citomegalovirus. El diagnóstico, por supuesto, se hizo recientemente, mediante la reacción de polimerasa en cadena, en tejidos de aquel paciente. Sin embargo, los estudios de seroprevalencia indican que la transmisión epidémica se inició al final de la década de los 70s. Después de la introducción del virus a las poblaciones urbanas, por patrones de comportamiento que permitieron la transmisión de hombre a hombre, la prevalencia de la enfermedad ha crecido de manera extraordinariamente rápida¹.

Virología.

Este complejo sindrómico, es causado por dos retrovirus de la subfamilia de los lentivirus, que causan enfermedades lentas, crónicas y fatales; se les conoce como VIH-1 y VIH-2. El Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios (SIVs), está estrechamente relacionado con el VIH, especialmente con el tipo 2; el conocimiento de este virus, ha permitido tener un modelo animal adecuado para el estudio de la infección por VIH, ya que las manifestaciones clínicas son muy similares².

El VIH es un virus RNA, con una envoltura lipídica altamente variable, que adquiere y modifica al penetrar a la célula huésped. En esta envoltura, se encuentran glucoproteínas virales, conocidas como gp 160, 120 y 41². La glucoproteína externa, que es la gp 120, es la que interactúa con la molécula CD4 de la célula blanco. La gp 120 está adherida a la 41, que es la proteína transmembrana³; esta relación, es la que permite que la membrana del virus, se fusione con la de la célula del huésped. Hay proteínas conocidas como gag, que forman la partícula Core, junto a la que se encuentra el RNA viral.

Todo el proceso comienza cuando las partículas virales se unen al receptor CD4 de la célula huésped, que es mediada por la gp 120; después de esto se da un proceso muy complejo que permite la entrada del virus a la célula, en el que interviene la gp 41. Después de la entrada del virus, ocurre el proceso de transcripción reversa, en el que se produce una molécula de DNA a partir del RNA viral. Al terminar este paso y mediante una integrasa, el DNA viral se inserta en el núcleo de la célula parasitada, a partir de donde puede expresarse o permanecer latente, dependiendo de los factores codificados por el virus y del estado transcripcional de la célula⁴. Esto implica que el DNA viral permanecerá en la célula por todo su ciclo vital y que eventualmente, cuando el virus se encuentre en fase activa, producirá su muerte. La expresión del DNA viral se da con la transcripción de un RNA viral o de un RNA mensajero que codifica para proteínas estructurales y reguladoras, al igual que para enzimas; muchas de ellas son específicas del virus⁵.

Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Se había mencionado que el virus se une a los receptores CD4, de manera que se afectan sólo las células que los tienen, como los linfocitos cooperadores y las células del sistema monocítico-macrofágico. Es así como los monocitos y los macrófagos, son reservorios del virus. En este grupo de células están incluidas las de Langerhans⁷. Queda claro entonces, que las diferentes fases de la replicación del VIH, contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. La sola interacción con los receptores CD4, determina un espectro de células que son potencialmente afectadas, resultando en una severa inmunodeficiencia y probablemente otras manifestaciones de la infección por VIH. La gran variabilidad de las proteínas de la envoltura del virus, limita la eficacia de la respuesta inmune y por lo tanto, contribuye a la progresión de la enfermedad. Además, la compleja interacción entre los factores reguladores del huésped y del virus, permite el establecimiento y la reactivación de la latencia viral, que llevan a la cronicidad y el desarrollo de SIDA⁸.

El seguimiento continuo de la historia natural de la enfermedad, ha provisto de evidencias acerca de una infección dinámica, que se manifiesta clínicamente como un espectro de enfermedades y estadios por los que el paciente evoluciona. La infección por VIH, progresa a una velocidad impredecible; esta variación está influenciada por múltiples factores, como la vía de entrada del virus, el tamaño del inóculo, el sexo, la carga genética, la cepa específica de VIH y las intervenciones médicas a las que el paciente haya sido sometido⁹. El tiempo de incubación es desconocido; el caso más rápido que se ha reportado, se inició a los 15 días de la exposición y se han encontrado casos que se desarrollaron después de 9 años. El efecto principal del VIH es la depleción de la población de linfocitos T cooperadores, que lleva a una inmunodeficiencia celular, que finalmente resulta en la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias.

En 1986, los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), propusieron una clasificación para la infección por VIH, de acuerdo con la evolución de la enfermedad y que consta de cuatro estadios y cinco subgrupos:

- I. Síndrome Retroviral Agudo.
- II. Infección Asintomática.
- III. Linfadenopatía Generalizada Persistente (anteriormente llamada Complejo Relacionado).
- IV. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
 - A. Enfermedad Constitucional incluyendo Síndrome de desgaste.
 - B. Afección Neurológica.
 - C. Infecciones secundarias:
 - C-1. Infecciones especificadas en la definición de caso.
 - C-2. Infecciones no especificadas en la definición de caso.
 - D. Neoplasias Secundarias.
 - E. Otras condiciones.

Esta clasificación es aplicable sólo en casos de adultos*, ya que existe otra para casos pediátricos, que está integrada por tres clases (P-0, P-1 y P-2), nueve subclases y cinco categorías¹⁰.

El Síndrome Retroviral Agudo, se presenta entre la 1a. y la 6a. semana de la infección por VIH¹¹. Está caracterizado por la presencia de un cuadro febril inespecífico, que es transitorio y se autolimita después de algunas semanas. Las manifestaciones clínicas que lo acompañan son variables, pero básicamente son, ataque al estado general, exantema, artralgias, mialgias, adenopatía generalizada, faringitis, cefalea, fotofobia, meningismo, neuropatía periférica y encefalitis. Estos datos, por supuesto no son diagnósticos, a menos que existan factores de riesgo. Por la poca especificidad de las manifestaciones, es muy difícil sospechar el diagnóstico en el momento en que se presen-

tan, pero la mayoría de los pacientes seropositivos, refiere un cuadro de estas características. Cuando se ha pensado en esta posibilidad, se han encontrado algunas alteraciones laboratoriales que se correlacionan con el estado del paciente: eritrosedimentación aumentada, elevación de transaminasas, aumento de subpoblaciones CD4 y CD8 de linfocitos T y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La serología para VIH (ELISA y Western-blot), se hace positiva entre los 2 y los 4 meses posteriores a la exposición, aunque puede haber casos con serología negativa y cultivo positivo después de este tiempo (etapa de ventana)¹².

Después de la adquisición de la infección por VIH y de la resolución del Síndrome Retroviral Agudo, los pacientes permanecen sin infecciones oportunistas o neoplasias, por un tiempo variable, entre 2 y 8 años posteriores a la seroconversión. Es en este momento en el que se debe determinar el pronóstico del paciente. Sabemos que el VIH causa enfermedad por distintos mecanismos:

1. Depleción de linfocitos funcionales, de la subpoblación CD4.
2. Desarrollo de eventos mediados inmunológicamente, por depósito de complejos inmunes.
3. Daño a diferentes órganos, por acción directa o indirecta del virus.

La rapidez con la que la enfermedad progresará, es difícil de precisar, al igual que las primeras manifestaciones que indicarán esta progresión. En una serie de muy grande de pacientes que se estudió en San Francisco, se vió que después de 9 años de seroconversión, el 42% de los pacientes habían progresado a SIDA y un 32% adicional, habían tenido alguna manifestación asociada a la infección por VIH¹³. Existe incertidumbre en relación con los pacientes que después de 9 años, no han evolucionado a SIDA, ya que hay reportes de largas sobrevividas

y de regresión a la seronegatividad en pacientes severamente inmunocomprometidos, en estadio terminal¹⁴. De cualquier forma, cuando se han hecho estudios inmunológicos a los pacientes de larga sobrevida, se ha visto una disminución en la función inmunológica, lo que indica, que prácticamente todos los que adquieren la infección, evolucionarán al SIDA tarde o temprano. Hasta la fecha, no se sabe con exactitud, de que manera es influenciado este proceso por factores como la vía de entrada del VIH, la edad al momento de la seroconversión o el sexo¹⁵.

En un intento de establecer criterios que permitan un diagnóstico más oportuno y certero para los pacientes, los CDC y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han propuesto sus definiciones de caso (tablas 1 y 2). Aunque estas clasificaciones no son ideales para establecer el pronóstico de los pacientes, si permiten iniciar medidas terapéuticas y preventivas de manera más temprana².

Algunos parámetros clínicos pueden ayudar a predecir la progresión del estadio asintomático hacia el SIDA. La presencia de Candidosis oral o Leucoplasia vellosa en un paciente seropositivo que no recibe tratamiento con esteroides o antibióticos y que no es diabético, correlaciona con una progresión a SIDA. También son útiles otros criterios, como diarrea crónica, fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna e incluso un Herpes Zóster atípico. Uno de los signos más fidedignos es la cuenta absoluta o relativa de leucocitos CD4. Se ha establecido una relación entre la cuenta de CD4 y la presencia de infecciones por Citomegalovirus o Pneumocystis carinii. La presencia del antígeno p-24 en suero también habla de mal pronóstico¹⁴. Sin embargo, si se encuentran altos títulos de anticuerpo anti-p-24, el pronóstico es menos sombrío. Otro parámetro de laboratorio es el título de virus en plasma, que generalmente correlaciona con la cuenta de CD4 y la presencia o no de antígeno p-24¹⁷.

Tabla 1. Definición de Caso según los CDC.

Procesos que hacen diagnóstico definitivo, sin confirmación de infección por VIH, en pacientes sin otra causa de inmunodeficiencia.

- Candidosis de esófago, tráquea, bronquios o pulmón.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis de más de un mes de duración.
- Infección por Citomegalovirus de cualquier órgano, excepto hígado, bazo o ganglios linfáticos en pacientes mayores de 1 mes de edad.
- Infección por Herpes simple mucocutánea o de bronquios, pulmón o esófago de más de 1 mes de duración.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Linfoma primario de SNC en pacientes menores de 60 años.
- Neumonitis Intersticial Linfoidea (LIP) y/o hiperplasia linfoide (PLH) en pacientes menores de 13 años.
- Complejo de Mycobacterium avium o M. kansasii diseminados.
- Neumonía por Pneumocystis carinii.
- Leucoencefalopatía progresiva multifocal.
- Toxoplasmosis cerebral en pacientes mayores de 1 año.

Procesos que hacen diagnóstico definitivo, con confirmación de infección por VIH.

- Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes en pacientes menores de 13 años.
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Histoplasmosis diseminada.
- Isosporidiasis de más de un mes de duración.
- Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
- Linfoma primario de SNC a cualquier edad.
- Linfoma No Hodgkin.
- Enfermedad diseminada por Micobacterias, excepto M. tuberculosis.
- Infección extrapulmonar por M. tuberculosis.
- Septicemia recurrente por Salmonella.

Procesos que hacen diagnóstico presuntivo con confirmación de infección por VIH.

- Candidosis esofágica.
- Retinitis por Citomegalovirus.
- Sarcoma de Kaposi.
- LIP/PLH en pacientes menores de 13 años.
- Enfermedad diseminada por Micobacterias, no cultivadas.
- Neumonía por P. carinii.
- Toxoplasmosis Cerebral en pacientes menores de 1 mes.
- Encefalopatía por VIH.
- Síndrome de desgaste.

Tabla 2. Definición de caso según la OMS (adultos).

Signos Mayores.*

- Pérdida de peso de más del 10%.
- Diarrea de más de un mes de duración.
- Fiebre de más de un mes de duración.

Signos Menores.*

- Tos de más de un mes de duración.
- Dermatitis Generalizada pruriginosa.
- Herpes zóster recurrente.
- Candidosis orofaríngea.
- Herpes simple diseminado y progresivo.
- Linfadenopatía generalizada.

Diagnóstico de SIDA.

- Meningitis criptocócica.
- Sarcoma de Kaposi diseminado.

* La presencia de dos signos mayores y uno menor hacen diagnóstico de SIDA.

Las expresiones clínicas de la enfermedad por VIH, pueden ocurrir en cualquier momento durante el deterioro inmunológico. Las manifestaciones que siguen a la caída de linfocitos CD4 a niveles subnormales, pueden darse por acción directa del VIH en distintos órganos o por otros patógenos asociados. En el desarrollo de las primeras manifestaciones, interviene de manera importante, el habitat del paciente y su entorno microbiológico; sabemos por ejemplo, que en nuestro país, es común la infección por M. tuberculosis en estos pacientes, mientras que en Estados Unidos, es más común la infección por Pneumocystis carinii².

Manifestaciones Cutáneas de la Infección por VIH.

A lo largo de 10 años, se han encontrado múltiples afecciones asociadas a la infección por VIH en todos los aparatos y sistemas del organismo. La piel y las superficies mucosas son áreas importantes en la expresión de infecciones oportunistas y neoplasias en el SIDA, dado que se ha visto que existe una relación estrecha entre la severidad de las infecciones cutáneas y la disminución de linfocitos T cooperadores inducida por VIH. Es por ello, que contrario a lo que se ha pensado, las alteraciones cutáneas no están confinadas a los estadios avanzados de la enfermedad; en fases tempranas, algunas enfermedades no infecciosas ni malignas, se han encontrado con mayor frecuencia que en la población seronegativa; tal es el caso de la dermatitis seborrética, el eczema astetósico y la ictiosis adquirida. Estas observaciones sugieren que la infección por VIH de una célula, no necesariamente implica su muerte, pero sí una alteración de su expresión genética. Esto conduce a anomalías en el crecimiento y función de la célula infectada^{10,17}.

Como se puede observar en la definición de caso (tablas 1 y 2), dentro de los criterios que se utilizan para considerar un enfermo como SIDA, se encuentran varios que son cutáneos, a saber: Criptococosis extrapulmonar, Infección por herpes simple causante de una úlcera que dure más de un mes, Sarcoma de Kaposi en menores de 60 años, Enfermedad por Mycobacterium avium o kansasii diseminada, Histoplasmosis diseminada, Coccidioidomicosis diseminada.

Las principales manifestaciones cutáneas de la infección por VIH, se analizan a continuación.

NEOPLASIAS.

Sarcoma de Kaposi.

Se trata de un tumor de origen endotelial. La etiología no se conoce, pero se ha propuesto que el Citomegalovirus, juega un papel importante a este respecto; también se ha supuesto, que existe otro factor de transmisión sexual, ajeno al VIH, dado que es más frecuente en pacientes homosexuales seropositivos²⁰ que en los que tienen otros factores de riesgo para la infección por VIH. Es conveniente hacer notar, que antes de la epidemia de SIDA, el Sarcoma de Kaposi se consideraba como una entidad muy rara y se presentaba en personas mayores de 60 años²¹.

El Sarcoma de Kaposi tiene cuatro variedades: forma clásica, forma endémica, forma epidémica y forma asociada a inmunosupresiones (transplantes). Estos tipos de la enfermedad, difieren en sus características epidemiológicas, topográficas y también en su pronóstico. La morfología es muy similar en todas ellas. En contraste con el tipo clásico, el tipo epidémico (asociado a SIDA), se presenta en individuos en la 2a., 3a. y 4a. décadas de la vida. Las características de este tipo de Kaposi, son que es rápidamente progresivo, da lesiones en mucosas y

visceras y se desarrolla en forma bilateral. La enfermedad está constituida por placas, lesiones nodulares o fusiformes, de consistencia blanda, de color eritematovioláceo y casi siempre asintomáticos. Se presenta en cualquier parte del cuerpo, especialmente en regiones retroauriculares, extremidades inferiores y mucosas. La afección a ganglios linfáticos y a visceras es frecuente; tiene una alta mortalidad²². El tratamiento, cuando no es muy diseminado, es la radioterapia, excepto en las lesiones mucosas. Además puede emplearse quimioterapia, con vinblastina, vincristina o bleomicina.

Otras Neoplasias Malignas.

Se han reportado casos de Ca. epidermoide múltiple en pacientes con SIDA, así como Ca. basocelular metastásico^{23,24}. Además, otras lesiones cutáneas malignas, tienen peor pronóstico en estos pacientes, aunque se presenten de forma aislada. Se encuentra también alta incidencia de Ca. cloacogénico, derivado de una infección por Virus del Papiloma Humano²⁵.

MANIFESTACIONES INFECCIOSAS.

Exantema Agudo por VIH.

Es la manifestación más temprana de la infección por VIH y se da en el estadio I. Se caracteriza por una erupción de macúlas eritematosas y pápulas en el tronco y las extremidades, que se acompañan de febrícula y faringitis. Esta afección se autolimita en 3 o 4 días. Casi siempre pasa inadvertido y solo es referido por los pacientes como antecedente, ya cuando son seropositivos²⁶.

Herpes Simple.

En pacientes con infección por VIH, puede tener múltiples formas de presentación. En algunos casos, se encuentran únicamente vesículas agrupadas en el labio o en otra parte del cuerpo, que se resuelven rápidamente. En otros, puede haber ulceraciones crónicas persistentes, sobre todo en los labios y en la región perianal. Otra forma consiste en lesiones herpéticas extremadamente dolorosas y que no responden a la terapéutica habitual²⁷.

Herpes Zóster.

Esta entidad en los pacientes con infección por VIH, está caracterizada por su cronicidad, dolor severo y cicatrices residuales. La neuritis postherpética es mucho más frecuente en estos pacientes. Puede ser una infección diseminada, que afecte varios dermatomas y puede tener también lesiones necróticas. Cuando se presenta en un individuo seropositivo que se encuentre en estadios II o III, puede ser marcador de una inminente progresión a SIDA²⁸.

Infección por Citomegalovirus.

Frecuentemente es un marcador de mal pronóstico. Generalmente da una úlcera perianal que no mejora con Aciclovir. Puede dar también múltiples úlceras de la piel lampiña, que no curan fácilmente. Histológicamente hay fibroblastos muy grandes o células endoteliales con inclusiones intracitoplasmáticas o intranucleares. Además hay células monstruosas. El tratamiento adecuado es con dihidroxiipropilguanina²⁹.

Infección por Virus del Papiloma Humano.

Estos pacientes presentan grandes condilomas acuminados, que pueden provocar obstrucción anal. Además puede haber verrugas vulgares y planas en gran número. Estas lesiones no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales y tienden a ser recurrentes³⁰.

Molusco Contagioso.

Suele ocurrir en el área genital, pero se puede ver en otras topografías, especialmente en cara y piel cabelluda. Las lesiones son muy grandes y se pueden ulcerar; puede tener una morfología similar a la del queratoacantoma o a la de la Criptococosis cutánea. Son lesiones muy recurrentes y rebeldes al tratamiento³⁰.

Candidosis y Dermatofitosis.

La candidosis mucocutánea es muy frecuente en infección por VIH. Es una afección crónica, difícil de tratar. Cuando se presenta en la boca, debe suponerse que hay afección esofágica también, que es uno de los criterios diagnósticos de SIDA³¹.

La dermatofitosis diseminada, por *T. rubrum*, es frecuente en estos pacientes y no responde a tratamientos locales. Debe darse griseofulvina o imidazoles³⁰.

Foliculitis.

Una foliculitis crónica recurrente, puede ser signo de una infección por VIH. Esta condición no mejora con los tratamientos habituales. Se presenta en cara, cuello, región glútea y muslos. Además puede haber otras entidades, causadas por *S. epidermidis*, como impétigos, forunculosis, etc³⁰.

Sífilis.

La Sífilis había disminuido significativamente su incidencia antes de la epidemia de SIDA, pero actualmente ha aumentado en relación a esta enfermedad. En pacientes VIH positivos, puede presentarse la sífilis secundaria clásica, pero es común que salten de la forma primaria a la terciaria. Muchos casos son seronegativos para sífilis, pero se encuentran muchas espiroquetas en los tejidos. Además, puede haber recaídas tardías, como neurosífilis recurrente o agravamiento de un secundarismo, después de un tratamiento adecuado^{30,32}.

Criptococosis.

Es rara, pero no excepcional en pacientes con SIDA. Puede haber muchas morfologías, pero la más común es a base de pápulas hemisféricas, translúcidas y con umbilicación central. Generalmente son lesiones múltiples. El diagnóstico diferencial es difícil clínicamente con el molusco contagioso. Por ello, siempre debe hacerse biopsia de las lesiones³³.

Histoplasmosis.

La forma cutánea secundaria puede manifestarse como pápulas eritematosas con o sin infiltración, erupción tipo celulitis, inflamación inespecífica, úlceras o lesiones acneiformes. Las manifestaciones histológicas pueden ser múltiples, como una vasculitis leucocitoclástica, inflamación granulomatosa o como un infiltrado linfocitario superficial perivascular. Con tinciones especiales, puede demostrarse el *H. capsulatum*³⁴.

Infecciones por Micobacterias.

Estas infecciones pueden adoptar múltiples morfologías. Pueden ser pápulas acneiformes, que semejen una foliculitis; también placas costrosas e induradas. En la histología se pueden encontrar focos de supuración aguda, que contienen muchas micobacterias. Los agentes causales son *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* y *M. kansasii*²⁰.

Toxoplasmosis.

Aunque en forma rara, se puede presentar una afección cutánea diseminada. Las lesiones son pápulas eritematosas y ligeramente induradas. En la histología no se encuentran los microorganismos, pero el paciente cursa con afección neural simultáneamente. El proceso responde con pirimetamina y sulfadiazina²¹.

Infección cutánea por *Pneumocystis carinii*.

Es rara, pero se ha reportado asociada a la afección pulmonar. Se encuentran lesiones papuloides, verrugosas, translúcidas en cualquier parte del cuerpo. En la histología, se ve una apariencia espumosa de la dermis que representa a los microorganismos en y alrededor de los macrófagos. Las lesiones cutáneas responden a Bactrim o a pentamidina²².

Escabiasis.

La típica escabiasis noruega se encuentra en estos pacientes. Se manifiesta con placas costrosas y escamosas, de color grisáceo o marrón y algunas veces verrugosas, en genitales y en cualquier parte del cuerpo. Además hay pápulas eritematosas. Generalmente hay prurito intenso. En el examen directo, se encuentran numerosos ácaros²³.

Leucoplasia Vellosa.

Consiste en placas blanquecinas, verrugosas en las superficies laterales de la lengua y en la mucosa oral y que no desaparecen al raspar con un abatelenguas. Se piensa que sea causada por virus Ebstein-Barr. El tratamiento es con Aciclovir¹.

Angiomatosis Bacilar Epiteliode.

Es una entidad recientemente descrita, que característicamente inicia con pápulas eritematosas, similares a granulomas piógenos, que se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo. Pueden ser escasas o numerosas. Involucran también la mucosa oral, la anal y el tracto gastrointestinal. Con tinciones especiales (Warthin-Starry) se pueden ver cocobacilos pleomórficos pequeños en el intersticio de las lesiones. Histológicamente hay lóbulos de vasos y células endoteliales, así como infiltrado inflamatorio y leucocitoclasia; en muchos casos se encuentra un material granular violáceo, que representa colecciones de bacterias. Estas lesiones responden con Eritromicina. Esta enfermedad puede ser fatal².

MANIFESTACIONES NO INFECCIOSAS.

Foliculitis Pustulosa Eosinofílica.

Aparece como una erupción acneiforme, pápulo-pustulosa en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Clínicamente es igual a una foliculitis, pero en la biopsia se encuentran numerosos eosinófilos y algunos neutrófilos alrededor de los folículos. El tratamiento con UVB puede llevar a la remisión³⁰.

Dermatitis Seborréica.

Es la manifestación cutánea más frecuente en la infección por VIH. Se encuentran placas eritemato-escamosas en el área malar, la piel cabelluda y ocasionalmente en otras partes del cuerpo. Se diferencia de la verdadera dermatitis seborréica, en su severidad y la resistencia al tratamiento convencional. En la histología, hay gran paraqueratosis, queratinocitos necrosados y células plasmáticas. Algunos autores piensan que este tipo de dermatitis seborréica, es una variedad de psoriasis. La enfermedad puede verse en estadios tempranos de la infección por VIH y su presencia, puede ser un dato orientador para el diagnóstico^{30,37}.

Urticaria Papulosa.

Es una erupción pruriginosa de pápulas urticarianas en el tronco y las extremidades. Las lesiones individuales, son iguales a las de un prurigo por insectos, pero histológicamente hay eosinófilos. Parece ser un fenómeno alérgico causado por la alteración inmunológica de estos pacientes. El tratamiento no da buenos resultados³⁰.

Erupción Morbiliforme a Drogas.

Se presenta en el 65 a 70% de los pacientes que reciben Trimetoprim con Sulfametoxazol. Es similar a otras erupciones morbiliformes. Hay máculas finas y papulas que coalescen en placas y que pueden generalizarse. En la histología hay una dermatitis perivascular en la que hay linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, así como espongiosis. Puede persistir un tiempo después de suspender la droga⁴⁰.

Psoriasis y Reiter.

Estas dos condiciones son más severas que en la población general. Es frecuente que una psoriasis crónica en placas, evolucione rápidamente a una eritrodermia. En términos generales, en estos pacientes pueden presentarse dos patrones: uno, que es el clásico, en gotas o placas y otro con una dermatitis psoriasiforme, que es la que más frecuentemente evoluciona a eritrodermia y que además se asocia con queratodermia palmoplantar. En la histología del primer tipo, se encuentra una lesión indistinguible de la psoriasis vulgar. En el segundo, solo tiene algunos microabscesos de Munro, una acantosis irregular, poco adelgazamiento suprapapilar, espongirosis e infiltrado perivascular moderado, que puede tener células gigantes. En el tratamiento se ha usado el etretinato y se ha visto mejoría en pacientes tratados con Zidovudina. Nunca debe darse metotrexate en estos casos, por el riesgo de una inmunosupresión mayor⁴³.

Eczema Astetósico.

Una de las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes, es una piel seca generalizada. Es muy pruriginosa y no hay buena respuesta a los antihistamínicos H1. Se manifiesta como una descamación fina y difusa y ocasionalmente puede haber placas infiltradas. Ocurre frecuentemente cuando los pacientes no tienen una inmunosupresión tan marcada y muchas veces precede a otras alteraciones más severas. En la histología hay hiperqueratosis y paraqueratosis. La epidermis muestra acantosis y espongirosis sin vesículas. Puede haber un infiltrado linfocitario discreto. El tratamiento es con emolientes con urea o ácido láctico, hidrocortisona y jabones ricos en ácidos grasos⁴⁴.

Queratodermia Palmoplantar o Blenorrágica.

Es muy frecuente en pacientes con SIDA y sobre todo en los que tienen psoriasis o ictiosis adquirida. Se encuentran áreas de hiperqueratosis marcada y pústulas alrededor de ellas. Está asociada con severo compromiso en las células T. La histología es indistinguible de la de psoriasis. Es muy resistente al tratamiento⁴⁴.

Ictiosis.

En los pacientes HIV positivos, esta dermatosis se inicia en las extremidades inferiores y frecuentemente se disemina. En la histología hay hiperqueratosis con adelgazamiento de la capa granulosa, como en la ictiosis vulgar. Muchos de los pacientes, tienen severa inmunosupresión y en ellos, la ictiosis es un indicador de mal pronóstico. El tratamiento es con emolientes⁴⁵.

Alteraciones del Pelo.

A) Alopecia Difusa: se inicia en el vértice y se extiende hacia los lados. El curso es crónico y no hay tratamiento.

B) Alopecia Parcelar: predomina en la nuca y las regiones retroauricular y temporal, conservándose la parte superior de la cabeza. Es simétrica y no se puede clasificar como una alopecia areata. No hay repoblación.

C) Encanecimiento: se considera parte del síndrome de envejecimiento prematuro de estos pacientes. Se vé asociado a procesos autoinmunes.

D) Hipertricosis de las pestañas: se ha visto en varios pacientes³⁰.

Alteraciones de las Uñas.

Dentro de este capítulo, se encuentran las ya conocidas lesiones ungueales de psoriasis (hoyuelos), además de una destrucción severa de las uñas, con onicosis distal y lateral, cambios distróficos en la lámina ungueal e hiperqueratosis del lecho ungueal.

En relación a etiologías micóticas, se encuentran: tiña causada por *T. rubrum*, que puede dar una alteración superficial, subungueal o distrófica; en estos pacientes, se ha descrito la onicomycosis subungueal blanca proximal, en la que el dermatofito invade el estrato córneo del pliegue ungueal proximal y la superficie inferior de la lámina ungueal. Otras alteraciones son la Candidosis y la Escopulariosis.

El síndrome de uñas amarillas, está constituido por una triada con uñas amarillas, linfedema y derrame pleural o neumopatía crónica. Es una decoloración amarillenta de la mitad distal de la uña, que además se encuentra opaca, con estriación y ausencia de lúnula. Se cree que el linfedema tiene un papel importante en la patogenia.

Las líneas de Beau son depresiones transversales por una alteración temporal en la formación de la uña. Se observan tres semanas después de una enfermedad grave que curse con fiebre. Además, se ha involucrado un nivel bajo de zinc. Se encuentran bandas blancas distales a la línea de Beau.

En la onicosis idiopática, el crecimiento ungueal está acelerado y por ello, el lecho distal se separa de la uña. Se ve más en mujeres de mediana edad. No hay distrofia ni inflamación. Hay curación espontánea en 6 a 12 meses³⁰.

Otras Alteraciones Cutáneas.

Se han reportado casos de Infecciones cutáneas complejas, Pitiriasis Versicolor, Pitiriasis Rosada, Granuloma Inguinal, Eritema Elevatum Diutinum, Granuloma Anular y Afecciones distrófico-carenciales, entre otras³⁰.

Inmunología Cutánea y SIDA.

La primera evidencia de una perturbación del sistema inmunológico de la piel, en el curso de la infección por VIH, fué la observación de Belsito y colaboradores⁴⁶ acerca de que en pacientes con SIDA o complejo relacionado, había un número disminuido de células de Langerhans. En estudios ultraestructurales posteriores, Rappersberger y colaboradores⁴⁷ encontraron viriones maduros semejantes al VIH-1 en los espacios extracelulares que rodean a las células de Langerhans, así como en sus vacuolas intracitoplasmáticas; además se observaron también partículas tipo VIH-1 en las membranas de células de Langerhans. Esto sugiere que dichas células pueden ser un sitio de replicación del virus. Esta situación, obviamente disminuye la capacidad de presentación de antígeno y así, se entorpece la función inmunológica de la piel. Todos estos efectos, son modulados, al menos en parte, por una serie de factores que gobiernan la expresión del VIH en las células de Langerhans, entre ellos, algunos virus DNA, ciertas citocinas, el factor de necrosis tumoral y las radiaciones ultravioleta del espectro B, que actúan como activadores del VIH^{17,48}. Este último factor, es quizá uno de los más importantes en la patogenia de muchas enfermedades cutáneas. La primera evidencia de que las Células de Langerhans son altamente susceptibles a la radiación ultravioleta, se encontró en 1959. Actualmente se sabe que esta célula sufre cambios morfológicos, antigenicos y enzimáticos después de la exposición a la luz del sol, aun en individuos sanos. Con la tinción con técnica de ATPasa, se ha podido demostrar, que el

número de células de Langerhans se encuentra disminuido posterior a la exposición solar, así como la expresión de los antígenos Ia, que distinguen a esta célula. No se sabe a ciencia cierta, si las células de Langerhans mueren, emigran o pierden sus marcadores de superficie. En el caso especial de los pacientes con infección por VIH, el problema es mayor: las células de Langerhans, como mencionamos, actúan como reservorio del virus y hay evidencia de que éste puede activarse dentro de ellas después de la exposición a la radiación ultravioleta. Además, como las células de Langerhans pertenecen al sistema monocítico-macrofágico, son directamente dañadas por el virus, incluso sin la intervención de otros factores. Es congruente entonces pensar, que en esta interacción de virus-célula de Langerhans-radiación ultravioleta, resida parte de la responsabilidad de las alteraciones cutáneas que se presentan en los pacientes VIH*.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Recientemente, en nuestras observaciones clínicas de pacientes con SIDA, hemos visto la presencia de una pigmentación, de color pizarroso, que predomina en áreas expuestas de piel. En 1987, durante el Congreso Mexicano de Dermatología, León y colaboradores presentaron un trabajo de Manifestaciones Cutáneas del SIDA y reportaron la presencia de la hiperpigmentación en el 38% de sus pacientes¹⁴. Durante el Congreso de Dermatología en el año 2000, en Londres, Inglaterra en 1990, un grupo de médicos italianos, presentaron a 5 pacientes que tenían esta hiperpigmentación, aunque en dos de ellos, estaba asociada a una insuficiencia suprarrenal¹⁵. En una amplia revisión de la bibliografía, no hemos encontrado referencias acerca de este hecho, lo que nos ha motivado a realizar este estudio. Las agresiones internas y externas son múltiples en los pacientes con SIDA y por esta razón, consideramos conveniente hacer una investigación de la que puedan desprenderse algunas deducciones acerca de la etiología de esta melanosis, mediante la descripción de los hallazgos clínicos, histopatológicos y hormonales de los pacientes afectados y de un grupo de controles seropositivos no pigmentados. La importancia de este estudio, reside en que se trata del primero con esta temática, ya que la hiperpigmentación de los pacientes con SIDA, no se encuentra descrita en la literatura. Además, dado que es una situación aparentemente frecuente en la población seropositiva, es posible que este hallazgo se pueda utilizar como factor pronóstico en la evolución del paciente. Es probable también, que la hiperpigmentación asociada a la infección por VIH, tenga implicaciones en la etiología de otras entidades o en la activación del virus por factores externos, que aceleren la evolución de la enfermedad y que pueden ser motivo de investigaciones posteriores.

Para iniciar el estudio, es conveniente analizar algunas situaciones de interés:

Como ya es sabido, el melanocito es la célula productora de pigmento en la epidermis; esto se logra mediante la formación de melanosomas; los melanocitos junto con los queratinocitos, conforman la Unidad Epidermo-Melánica, que es la estructura funcional del sistema pigmentario^{47, 50}. En algunas entidades que cursan con alteraciones pigmentarias, como el vitiligo, la unidad Epidermo-Melánica se ve afectada por la disminución o ausencia de melanocitos. Estas células son susceptibles de daño por mecanismos autoinmunes mediados por células T o bien por la formación de anticuerpos antimelanocito; esta situación sugiere una interacción entre el sistema inmunológico y el pigmentario, que se ve reforzada por el hallazgo de un aumento en el número de células de Langerhans en el vitiligo.

Por otro lado, el Síndrome de Addison o Insuficiencia Suprarrenal primaria, cursa con una pigmentación acentuada de piel y mucosas⁵¹, que es muy similar a la que nosotros hemos observado en los pacientes con SIDA. Sabemos que esta enfermedad se presenta por una destrucción parcial o total de las glándulas suprarrenales, que puede ser ocasionada por fenómenos de autoinmunidad⁵² o por infecciones como tuberculosis o citomegalovirus, situaciones todas factibles en el SIDA; de esta forma, al no haber retroalimentación negativa por el aumento sérico de cortisol, el eje hipotálamo-hipófisis produce Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) en exceso y con ella también Hormona Estimulante del Melanocito (MSH), que además es bioquímicamente similar a la ACTH. Entonces, se da el cuadro clásico de los pacientes con Addison, que consiste en fatiga progresiva, astenia, adinamia, pérdida de peso, náusea, vómito, hipotensión y pigmentación cutáneo-mucosa⁵¹. Hay que anotar que este cuadro, no siempre se presenta completo en los pacientes con infección por VIH. Sin embargo, dado que la hiperpigmentación asociada a la

infección por VIH, no ha sido reportada, tampoco se han hecho estudios que descarten la posibilidad de una Insuficiencia Suprarrenal como causa de la hiperpigmentación.

Por otra parte, como se mencionó antes, los pacientes con SIDA presentan evidencias de fenómenos de autoinmunidad, que pueden manifestarse en la piel también. De esta manera, no se puede descartar que otra posible etiología para la hiperpigmentación, sea la presencia de una alteración en la regulación de la función del sistema pigmentario, probablemente asociada a fenómenos inmunológicos o incluso a una acción directa del VIH sobre los melanocitos o las células de Langerhans.

Como premisa inicial de este protocolo, nosotros pensamos que la hiperpigmentación asociada a la infección por VIH, no tiene relación con una insuficiencia suprarrenal y que por lo tanto, los niveles de Cortisol y ACTH en plasma, son normales en estos pacientes. Pensamos que la afección se debe a una acción directa del virus sobre la unidad epidermo-melánica o sobre sus mecanismos reguladores.

Dado que los pacientes con SIDA son individuos sujetos a un sinnúmero de agresiones, las causas de la melanosísis pueden ser múltiples, de tal forma, que en un primer paso, solo podemos describir algunas alteraciones, comparando parámetros entre un grupo de pacientes pigmentados y otro de no pigmentados, que posteriormente conduzcan hacia nuevas investigaciones.

RESULTADOS.

Objetivos.

Con el fin de valorar la hiperpigmentación asociada a la infección por VIH, se diseñó un estudio de casos y controles pareados, prospectivo y transversal, con la finalidad de describir las manifestaciones clínicas de la hiperpigmentación, determinar la presencia o ausencia de Insuficiencia Suprarrenal en los pacientes VIH positivos y establecer su relación con la melanosí, definir los cambios histopatológicos y establecer el estadio de evolución en el que se presenta con mayor frecuencia la afección.

Material y Método.

Los datos se recolectaron en formas especialmente diseñadas para el estudio (anexo 1), en las que se consideraron las variables a estudiar, además de la edad, el sexo, el tipo de piel y el estadio de evolución. Se hicieron dos grupos de pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, que acudieron a las consultas de Infectología y Dermatología del Hospital General de México; en el primero (Grupo A) se incluyeron 11 pacientes pigmentados y en el segundo (Grupo B), 11 pacientes no pigmentados; fueron pareados con los casos del primer grupo, de acuerdo al grupo de edad, el sexo, el estadio de evolución de la infección por VIH según los CDC, el o los factores de riesgo para la adquisición del VIH y el tipo de piel (tabla 3).

Se consideraron como casos, todos aquellos pacientes con infección por VIH, en cualquier estadio de evolución, de cualquier edad y sexo, que cursaran con hiperpigmentación localizada, diseminada o generalizada que, tomando en cuenta su evolución, coincidiera con la infección por VIH.

Fueron considerados como controles, todos aquellos pacientes con infección por VIH, sin pigmentación y que por su edad, sexo, factor de riesgo, estadio de evolución y tipo de piel, pudieran ser pareados con los casos del grupo A.

Se excluyeron del estudio los pacientes que negaron su consentimiento para participar y los que por sus características, no pudieron ser pareados con uno de los casos o controles que se habían recolectado.

Los pacientes a los que no se les pudo completar su estudio individual, por haber dejado de asistir a la consulta o por defunción, fueron eliminados del protocolo.

Durante la recolección de datos, se consideraron las siguientes variables:

1. Melanosis: se determinó la presencia o ausencia de pigmentación, clínicamente.
2. Insuficiencia Suprarrenal: presencia o ausencia de la misma de acuerdo con la determinación de cortisol y ACTH en plasma.
3. Alteraciones Histopatológicas: presencia o ausencia de cambios en la distribución y cantidad de pigmento.

Además, se consignó el antecedente de ingesta de medicamentos durante la evolución de la enfermedad de base.

Los grupos de edad para parear a los pacientes, se hicieron en forma arbitraria, de la manera siguiente:

1. De 16 a 29 años.
2. De 30 a 43 años.
3. De más de 44 años.

Para determinar el tipo de piel de los pacientes, se utilizó la clasificación de tipos de reactividad solar que se encuentra a continuación:

- I. Siempre se quema; nunca se broncea.
- II. Usualmente se quema; se broncea poco.
- III. Algunas veces se quema; siempre se broncea.
- IV. Rara vez se quema; se broncea más de lo común.

En ambos grupos se realizaron biopsias de piel expuesta (antebrazo) y no expuesta al sol (abdomen), con sacabocados del No. 4. Las heridas se dejaron sin suturar, cubriendo únicamente con organdí por 24 hrs.; las muestras se procesaron en forma habitual para inclusión en parafina y se realizaron tinciones de hematoxilina y eosina, Perl's y Fontana-Masson.

Se determinaron Cortisol y la ACTH en plasma; las muestras fueron obtenidas entre las 8:00 y las 9:00 a.m., en ayunas. Se utilizaron tubos colectores de vidrio de 8 cc. con EDTA como anticoagulante. Se centrifugaron por 6 minutos a una velocidad de 2000 revoluciones por minuto. Posteriormente se separaron los plasmas con una micropipeta de 100 microlitros y se congelaron en tubos de plástico a -20°C . De esta manera permanecieron hasta que se procesaron. El Cortisol fué cuantificado mediante la técnica de ELISA y la ACTH por Radioinmunoanálisis.

En el primer grupo se tomaron en cuenta la topografía de la melanosia y sus características clínicas, como morfología y evolución.

Análisis de los Resultados.

De los pacientes del grupo A, 10 fueron del sexo masculino y solo hubo una mujer (gráfica 1). Todos se encontraron en el estadio IV de la infección por VIH. El rango de edad fué de los 18 a los 52 años de edad, con un promedio de 34.2 años (gráfica 2). El tipo de piel fué III en 6 pacientes y tipo IV en 5 (gráfica 6). El factor de riesgo para la infección por VIH, fué promiscuidad sexual (heterosexual) en 4 casos, homosexualidad en 5 casos, bisexualidad en 1 caso y transfusión sanguínea en 1 caso (gráfica 5). Clínicamente, la pigmentación se presentó en forma localizada en un paciente, en forma diseminada en 7 pacientes y en forma generalizada en 3 pacientes (gráfica 3). En aquellos en los que la pigmentación no abarcó la totalidad de la superficie corporal, los sitios más afectados fueron las partes expuestas de piel, principalmente cara y extremidades superiores. Solo uno de los casos presentó afección a mucosas (labios). La melanosis fué difusa en todos los pacientes. En uno de ellos, inició en forma de parches y en el resto, como melasma. En todos los pacientes, la hiperpigmentación fué de color café parduzco, de bordes mal definidos. En los pacientes que tuvieron una afección localizada o diseminada, los contornos fueron geográficos. El tiempo de evolución de la afección varió de 2 a 8 meses. Ocho de los 11 pacientes, tuvieron el antecedente de haber ingerido Sulfas, tetraciclinas, Ketoconazol u otros medicamentos (gráfica 4).

En el grupo B, el rango de edad fué de 19 a 48 años, con un promedio de 34.9 años (gráfica 2). El sexo, los factores de riesgo para la infección por VIH, el estadio de evolución y el tipo de piel, fueron iguales a los del grupo A. Nueve de los 11 pacientes habían ingerido medicamentos fotosensibilizantes (gráfica 4).

En las biopsias obtenidas de ambos grupos, los hallazgos fueron similares. En todos los casos, tanto pigmentados como no pigmentados, se encontró hiperpigmentación de la capa basal y melanófagos aislados o agrupados en dermis superficial, con las tinciones de Fontana Masson y Perls. Además, también en todos los casos, se reportó un infiltrado linfohistiocitario de leve a moderado en la dermis superficial. En los pacientes del grupo A de los pares 9 y 11, se encontró una diferencia cuantitativa de pigmento entre la piel expuesta y la no expuesta, expresada como + y ++ respectivamente.

En cuanto a las determinaciones hormonales, se encontró Cortisol bajo en el paciente control del par No. 4, con menos de 0.05 microgramos por decilitro, pero con ACTH normal, con un valor de 32 picogramos por mililitro. En cuatro pacientes, se encontraron valores elevados de ACTH: par No. 11, paciente del grupo B con 105 pcg/ml.; par No. 10, paciente del grupo A con 110 pcg/dl.; par No. 6, paciente del grupo B con 120 pcg/dl. y par No. 1, paciente del grupo A con 302 pcg/ml. Los valores de cortisol en estos pacientes fueron normales, excepto en el del par No. 6, que tuvo Cortisol de 39.7 mcg/dl. El Cortisol se encontró elevado en 2 pacientes en total, con valores de 48.7 mcg/dl. en el paciente del grupo A del par No. 9 y de 39.7 mcg/dl. en el par No. 6, que ya habíamos mencionado. Los resultados generales, se encuentran en la tabla 4.

El análisis estadístico de las variables en estudio, se realizó mediante el programa Epistat. Las diferencias de las determinaciones de Cortisol y ACTH, entre el grupo de casos y el de controles, se analizaron con la prueba de T de Student para muestras pareadas, obteniéndose límites de confianza del 95%; con ello se encontraron valores no significativos. Estos mismos parámetros fueron analizados con la prueba de Wilcoxon, que tampoco reveló una diferencia significativa.

Las variables histológicas se analizaron con la prueba de McNemar; se consideraron la hiperqueratosis, la acantosis, el aplanamiento de procesos interpapilares, el alargamiento de los mismos, la hiperpigmentación de la epidermis y de la capa basal, la presencia de melanóforos aislados o agrupados, el infiltrado linfocitocitario, los capilares dilatados y la presencia de células basaloides, espongiosis y edema de la dermis. Sólo se observó una razón de momios mayor de 1, para la hiperqueratosis de piel expuesta y no expuesta y para los capilares dilatados, sin embargo, dado que los límites de confianza en todos los casos fueron muy amplios e incluyeron el 1, no se demostró ninguna diferencia significativa entre los grupos.

Foto 1a (arriba): Paciente con Hiperpigmentación generalizada. Panorámica.

Foto 1b (abajo): Acercamiento del mismo paciente.

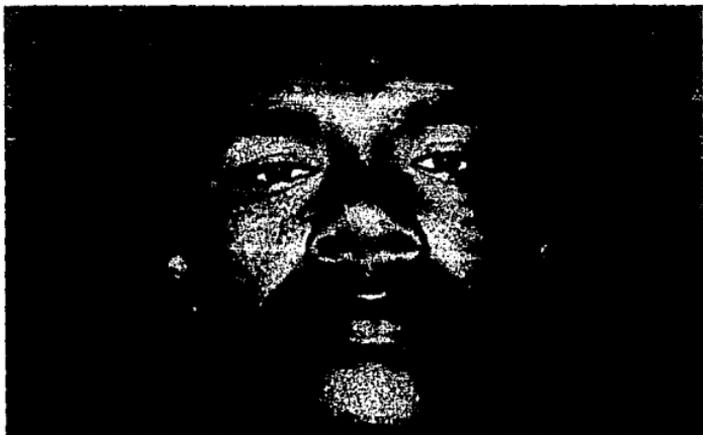
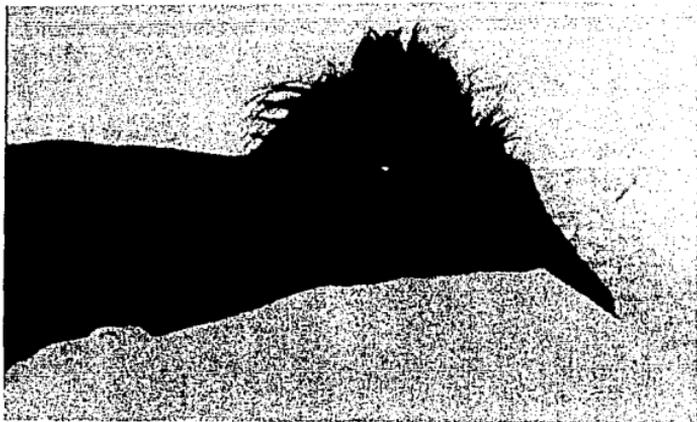


Foto 2a (arriba): Paciente con hiperpigmentación tipo melasma, a su ingreso al estudio.



Foto 2b (abajo): El mismo paciente el día de su muerte por un Sarcoma de Kaposi.



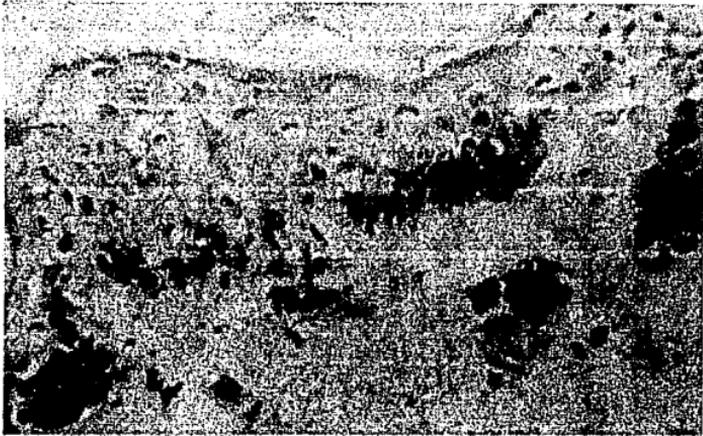


Foto 3. Biopsia de piel expuesta del paciente de la foto 1. Hiperpigmentación de la capa basal..

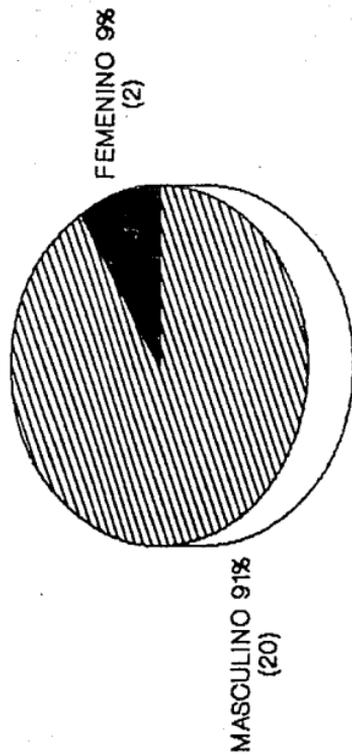
TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LOS PARES.

No. par	Edad	Sexo	F. riesgo	T. plei
1 (a)	38	M	HETERO	III
1 (b)	38	M	HETERO	III
2 (a)	41	M	HOMO	III
2 (b)	43	M	HOMO	III
3 (a)	18	F	HETERO	IV
3 (b)	19	F	HETERO	IV
4 (a)	30	M	HETERO	IV
4 (b)	30	M	HETERO	IV
5 (a)	27	M	HOMO	III
5 (b)	28	M	HOMO	III
6 (a)	35	M	HETERO	III
6 (b)	42	M	HETERO	III

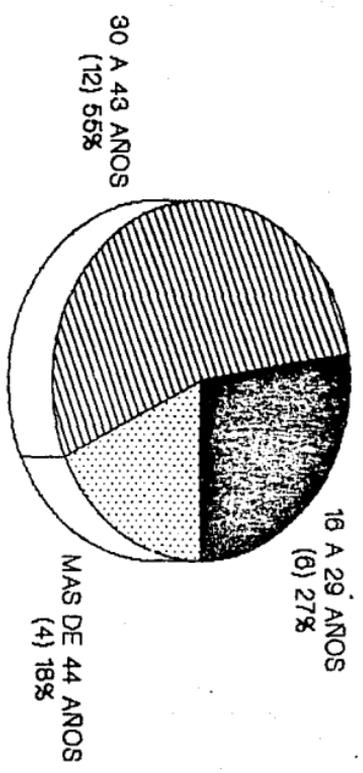
TABLA 3 (cont). CARACTERISTICAS DE LOS PARES

Nóde par	Edad	Sexo	F. riesgo	T. piel
7 (a)	50	M	HOMO	III
7 (b)	44	M	HOMO	III
8 (a)	30	M	TRANS	IV
8 (b)	30	M	TRANS	IV
9 (a)	52	M	HOMO	IV
9 (b)	48	M	HOMO	IV
10 (a)	26	M	HOMO	IV
10 (b)	23	M	HOMO	IV
11 (a)	30	M	BISEX	III
11 (b)	39	M	BISEX	III

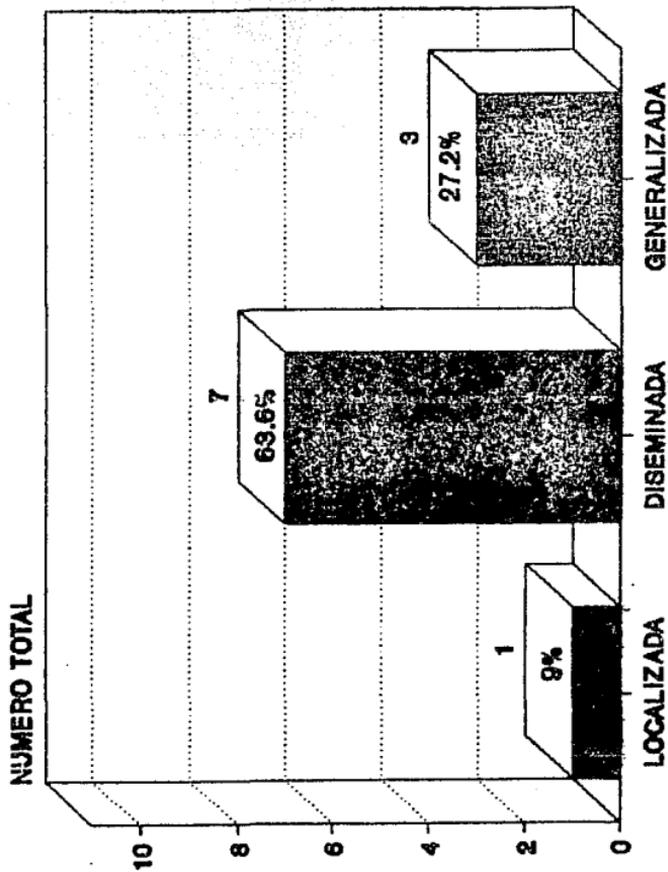
GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR SEXO



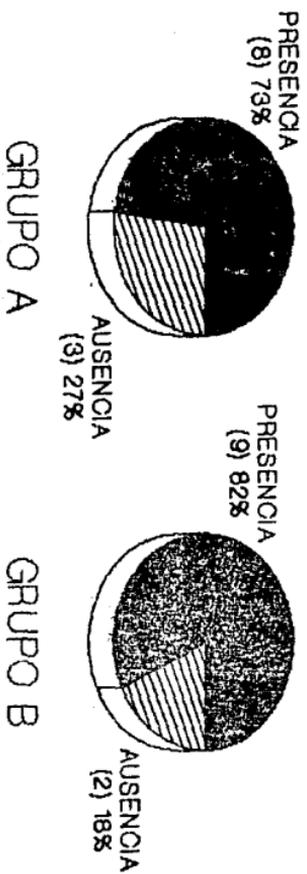
GRAFICA 2. DISTRIBUCION POR EDAD.



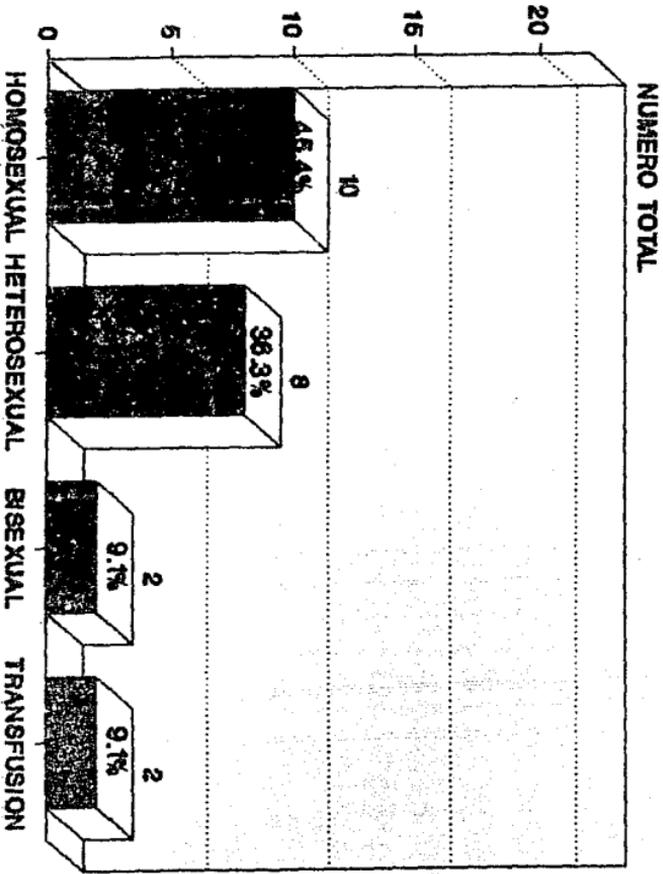
GRAFICA 3. DISTRIBUCION DE PIGMENTACION



GRAFICA 4. INGESTA DE MEDICAMENTOS FOTOSENSIBILIZANTES



GRAFICA 5. FACTORES DE RIESGO PARA VIH.



DISCUSION.

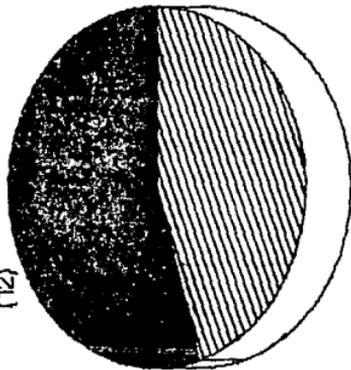
En este estudio, hemos visto que no hay diferencia significativa en los factores de riesgo para la melanosis, entre un grupo y otro. La afección se presentó en ambos sexos, todos los pacientes se encuentran en estadio IV de la infección por VIH, el promedio de edades es similar en ambos grupos y los tipos de piel que observamos son uniformes. Además, notamos que casi todos los pacientes, incluso los del grupo B, tienen el antecedente de ingesta de medicamentos, aún AZT; la pigmentación se presentó también en pacientes que no lo habían recibido, lo que descarta que la melanosis se deba a este hecho. Los factores de riesgo para la infección por VIH, son similares en los dos grupos.

Llama la atención, que en las biopsias de los pacientes del grupo B (no pigmentados), también se encontró evidencia de la hiperpigmentación de la capa basal y la presencia de melanófagos en la dermis. Además, en todos los reportes se encontró un infiltrado linfohistiocitario de leve a moderado, aún sin evidencia de otras dermatosis. Esto podría sugerir, que como planteamos al inicio, la célula de Langerhans sea un reservorio para el VIH y que por lo tanto, en la piel se den fenómenos inmunológicos, cuyos estímulos se deriven de la interacción del virus con la célula de Langerhans. Podría ser también, que la pigmentación resulte de un daño difuso por este mecanismo y que los pacientes del grupo de los no pigmentados, se encuentren en una etapa subclínica de la melanosis, que más tarde manifestarán.

Aún cuando la dermatosis que describimos es muy similar clínicamente a la que presentan los pacientes con Insuficiencia Suprarrenal, los resultados obtenidos en las determinaciones de Cortisol y ACTH en plasma, nos indican que la causa es distinta en los pacientes con infección por VIH. Esto nos sugiere que se trata de una alteración primariamente causada por el virus y no por alteraciones hormonales que pudieran involucrar a la Hormona

GRAFICA 6. TIPOS DE PIEL.

TIPO III 55%
(12)



TIPO IV 45%
(10)

TABLA 4. VALORES DE CORTISOL Y ACTH.

No. Par	Cortisol	ACTH	No. Par	Cortisol	ACTH
1a	20.7	302	7a	10.1	74
1b	22.7	62	7b	11.7	62
2a	22.6	44	8a	12.3	60
2b	27.1	70	8b	8.1	58
3a	14.8	90	9a	48.7	53
3b	14.6	30	9b	10.3	70
4a	18.1	70	10a	14.9	110
4b	0.05	32	10b	13.5	40
5a	11.5	52	11a	13.3	47
5b	21.8	68	11b	10.6	106
6a	16.0	52			
6b	39.7	120			

Estimulante del Melanocito. Es aventurado decirlo, pero tal vez exista una relación estrecha entre las células de Langerhans y el melanocito, que se vea perturbada por la presencia del VIH o quizá, la hiperpigmentación se deba a la acción directa del virus sobre el melanocito.

Debido a que la pigmentación se presentó en pacientes que se encuentran en el estadio IV de la infección por VIH, es factible que ésta sea un dato de mal pronóstico que indique un agravamiento de la enfermedad de base. Podemos comentar en forma extraoficial, que en el grupo de los pigmentados, hubo mayor ataque al estado general, mayor número de internamientos durante el estudio y más defunciones.

Es indudable que esta dermatosis debe estudiarse más profundamente y con un número mayor de pacientes, para determinar la verdadera trascendencia del problema en el contexto del individuo con SIDA.

CONCLUSIONES.

Después de haber realizado este estudio, podemos saber que la hiperpigmentación asociada a la infección por VIH existe y que se presenta, hasta donde pudimos observar, en el estadio IV de evolución de la enfermedad. Se observa a cualquier edad y en ambos sexos. Se afectan prácticamente con la misma frecuencia los tipos III y IV de piel, que además son los que predominan en la población mexicana. La hiperpigmentación se manifiesta en forma localizada, diseminada o generalizada y está constituida por una coloración café parduzca de la piel, de bordes mal definidos y de contornos geográficos. Prácticamente no afecta mucosas. Es pertinente hacer notar, que los métodos histológicos dispuestos en este trabajo, no permiten asegurar de manera inequívoca, el grado de hiperpigmentación, porque la evaluación es subjetiva y depende del observador. Esto se debe a que no hay pruebas cuantitativas disponibles para microscopía de luz, aún cuando se utilicen tinciones como el Fontana-Masson. Además, la presencia de hiperpigmentación de la epidermis y de melanófagos, puede explicarse también por los tipos de piel de los pacientes incluidos en el estudio, que sabemos que normalmente pueden presentar estos hallazgos. Sin embargo, es indudable, que la hiperpigmentación se observa clínicamente.

Podemos pensar, de acuerdo con los reportes oficiales de nuestros pacientes, que la hiperpigmentación tiene un estadio subclínico, que se manifiesta únicamente en la histología, mediante la presencia de hiperpigmentación de la basal y de melanófagos en la dermis superficial.

Aún cuando no se encontraron diferencias histológicas significativas entre ambos grupos, pudo observarse una tendencia a la hiperqueratosis, al aplanamiento de los procesos interpapilares y al aumento de capilares dilatados en la piel de los pacientes pigmentados, sobre todo en la piel expuesta al sol.

La melanosísis que hemos estudiado, no tiene relación con una insuficiencia suprarrenal y esto ha sido demostrado por las determinaciones de ACTH y Cortisol, de los pacientes incluidos en este estudio.

Cabe concluir también, que la hiperpigmentación asociada a la infección por VIH, es probablemente producida por acción directa del virus y esto se hace evidente por la presencia de un infiltrado linfocitario en la dermis superficial y media, en piel que se encuentra clínicamente libre de lesiones inflamatorias, aunque quizá esto se preste a discusión, dado que normalmente se encuentra un infiltrado leve de este tipo en la piel sana.

La presencia de la hiperpigmentación, puede ser utilizada como un dato diagnóstico de una infección por VIH.

ANEXO 1.

FORMA DE RECOLECCION DE DATOS.

Grupo A.

No. de paciente:

No. de pars:

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Dirección:

Teléfono:

ELISA para VIH: (+) (-) fecha:

Western-Blot para VIH: (+) (-) fecha:

Estadio de Evolución: (I) (II) (III) (IV)

Tipo de Piel: (I) (II) (III) (IV)

Factor de Riesgo para VIH:

**Topografía de la Melanosis: (localizada) (diseminada)
(generalizada)**

Afección a Mucosas: (sí) (no)

Biopsia de Piel Expuesta (hallazgos individuales):

Biopsia de Piel No Expuesta (hallazgos individuales):

Determinación de Cortisol:

Determinación de ACTH:

Antecedente de Ingesta de Medicamentos:

Otras Observaciones.

FORMA DE RECOLECCION DE DATOS.

Grupo B.

No. de paciente:

No. de par:

Fecha:

Nombre:
Dirección:
Teléfono:

Edad: Sexo:

ELISA para VIH: (+) (-) fecha:
Western-Blot para VIH: (+) (-) fecha:

Estadio de Evolución: (I) (II) (III) (IV)
Tipo de Piel: (I) (II) (III) (IV)
Factor de Riesgo para VIH:

Biopsia de Piel Expuesta (hallazgos individuales):

Biopsia de Piel No Expuesta (hallazgos individuales):

Determinación de Cortisol:
Determinación de ACTH:

Antecedente de Ingesta de Medicamentos:

Otras Observaciones.

ANEXO 2.

Fecha:

**COMISION DE ETICA Y BIOSEGURIDAD.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

Por medio de la presente informo a Ustedes, que fui invitado a participar en el protocolo de investigación titulado "Hiperpigmentación Asociada a la Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana". Para ello se me informó, que se me tomarán dos biopsias de piel y una muestra de sangre para la determinación de hormonas. También se me explicó que el propósito del estudio es investigar los factores que influyen en el cambio de coloración de la piel en personas que tienen el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

De esta forma, expreso mi consentimiento para ser incluido en el estudio, con la reserva de que podré retirarme en el momento que lo decida.

**Nombre:
Dirección:
Teléfono:**

Firma

Testigo

Testigo

**DRA. ANTARES VAZQUEZ ALATORRE
Investigadora Responsable**

BIBLIOGRAFIA.

1. Corbitt G, et al. HIV infection in Manchester, 1959 (letter). Lancet 336: 51, 1990.
2. Masur H. Approach to the Patient with Immunodeficiency Virus - Infection: Clinical Features. En Gorbach S, editor: Infectious Diseases. 1st. edition. Philadelphia; W.B. Saunders Co. 1992: 897-907.
3. McDougal JS, et al. Binding of HTLV-III/LAV to T4+ T cells by a complex of the 110 K viral protein and the T4 molecule. Science 1986; 231: 382-5.
4. DiMarzo-Veronese F, et al. Characterization of gp41 as the -- transmembrane protein coded by the HTLV-III/LAV envelope gene. Science 1985; 229: 1402-4.
5. Brown PO, et al. Correct integration of retroviral DNA in --- vitro. Cell 1987; 49: 347-56.
6. Feinberg BK, et al. Rev protein of human immunodeficiency --- virus type 1 affects the stability and transport of the viral mRNA. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 1495-9.
7. Haase AT, et al. Pathogenesis of lentivirus infection. Nature 1986; 322: 130-6.
8. Rabson AB, et al. HIV virology: Implications for the pathogenesis of HIV infection. JAAD 1990; 22 (6): 1196-1202.
9. Centers for Disease Control. Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus - infection. MMWR 1986; 35: 344-9.

10. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 36 (suppl): 1, 1987.
11. Cooper DA, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1: 537, 1985.
12. Kessler HA, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals who present with an acute viral syndrome. *JAMA* 258: 1196, 1987.
13. Moss AR, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or ARC. Three year follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J* 296: 745, 1988.
14. Farzadegan H, et al. Loss of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibodies with evidence of viral infection in asymptomatic homosexual men. *Ann Intern Med* 108: 785, 1988.
15. Taylor JMB, et al. CD4 percentage, CD4 number and CD4:CD8'--- ratio in HIV infection: Which to choose and how to use. *J --- AIDS* 2: 114, 1989.
16. Allain JP, et al. Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophiliacs. *Lancet* 2: 1233, 1986.
17. Allain jp, et al. Long term evaluation of HIV antigen and antibodies to p24 and gp41 in patients with hemophilia. *N Engl J Med* 317: 1114, 1987.
18. Abrams DJ. Clinical manifestations of HIV infection, including persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(6): 1217-22.

19. Stingl G, et al. Langerhans cell in HIV-1 infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(6): 1210-17.
20. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi-like sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:468-70.
21. Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's sarcoma - and Opportunistic infections. Epidemiological aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N Engl J Med* 1982; 306: 248-52.]
22. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: an extensively -- disseminated form in young homosexual men. *Hum Pathol* 1982; - 13: 882-92.
23. Sitz KV, et al. Metastatic basal cell carcinoma in acquired - immunodeficiency syndrome related complex. *JAMA* 1987; 257: -- 340.
24. Overly WL, et al. Multiple squamous cell carcinomas and human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987; 106: - 334.
25. Gal AA, et al. Papillomavirus antigens in anorectal condyloma and carcinoma in homosexual men. *JAMA* 1987; 257: 337-40.
26. Muhlemann MF, et al. Early warning skin signs in AIDS and --- persistent generalized lymphadenopathy. *Br J Dermatol* 1986; - 114: 419-24.
27. Friedman-Kien AE, et al. Management of skin infections in --- patients with HIV infection. En Leoung GS, Ed Opportunistic - infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. New York: Marcel Dekker, 1988.

28. Friedman-Kien AE, et al. Herpes Zoster: a possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high risk individuals. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 1023-8.
29. Minars N, et al. Fatal cytomegalovirus inclusion disease: --- associated skin manifestations in a renal transplant patient. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1569-74.
30. Cockerell C, et al. Cutaneous manifestations of HIV infection other than Kaposi's sarcoma: Clinical and histologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1260-9.
31. Klein RS, et al. Oral candidiasis in high risk patients as -- the initial manifestation of the acquired immunodeficiency -- syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 354-58.
32. Hicks CB, et al. Sero-negative secondary syphilis in a pa----tient infected with the immunodeficiency virus (HIV) with Ka--posi's sarcoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 492-7.
33. Rico NJ, et al. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; 121: 901-4.
34. Hazelhurst JA, et al. Histoplasmosis presenting with unusual skin lesions in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Br J Dermatol* 1985; 113: 354-7.
35. Brown FS, et al. Cutaneous tuberculosis *J Am Acad Dermatol* -- 1982; 6: 101-5.
36. Hirschmann JV, et al. Skin lesions with disseminated toxo----plasmiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndro--me. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1446-52.]

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

37. Schinella RA, et al. Otic infection due to *Pneumocystis carinii* in an apparently healthy man with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 399-405.
38. Soeprono FF, et al. Eosinophilic pustular folliculitis in --- patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 1020.
39. Soeprono FF, et al. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 242-8.
40. Gordin FN, et al. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with de acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100: 495-9.
41. Hollander H, et al. Hairy leukoplakia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 892-5.
42. Cockerell CJ, et al. Epithelioid angiomatosis: a distinct -- vascular disorder in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Lancet* 1987; 2: 654-6.
43. Duvic M, et al. Acquired immunodeficiency syndrome associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123: --- 1622-32.
44. Sadick N, et al. Papulosquamous dermatoses of AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1270-77.
45. Brenner S. Acquired ichthyosis in AIDS. *Cutis* 1987; 39: 421-3.

46. Belsito DV, et al. Reduced Langerhans cell Ia antigen and -- ATP-ase activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 1279-82.
47. Rappersberger K, et al. Langerhans cell are an actual site of HIV-1 replication. *Intervirology* 1988; 29: 185-94.
48. Valerie K, et al. Activation of human immunodeficiency virus type 1 by DNA damage in human cells. *Nature* 1988; 333: 78-81.
49. Jimbow K, et al. Some aspects of melanin biology: 1950-1975. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 72.
50. Quevedo W, et al. Biology of Melanocytes. In *Dermatology in - General Medicine*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Book Co. 1987: 225-51.
51. Williams G, et al. Diseases of the adrenal cortex. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th edition. New York 1991: 1718-31.
52. Rabinow SL, et al. Ia-positive T lymphocytes in recently --- diagnosed idiopathic Addison's disease. *Am J Med* 1984; 77: -- 597.
53. Pathak MA, et al. Sunlight and melanin pigmentation, in *Photochemical and Photobiological Reviews*, edited by KC Smith. - New York, Plenum Press, 1976: 211.
54. León S, Arellano I, et al. Manifestaciones Cutáneas del SIDA. Libro de Resúmenes del XIII Congreso Mexicano de Dermatología 1987.
55. Poizat M, et al. Cutaneous hyperpigmentation in AIDS patients. *Dermatology y year 2000 (memorias)*. London, Eng. 1990.