

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO LA RAZA

3
20

FACULTAD
DE MEDICINA
ABR. 21 1994
SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
MIDMR

Instituto Mexicano del Seguro Social

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES REUMATICAS
EN POBLACION PEDIATRICA CON SINDROME DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA ANGELICA ARCIGA BARRIGA



IMSS

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO MEDINA RODRIGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DEL CARMEN GORBEA ROBLES

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

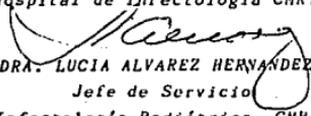
TESIS DE POSTGRADO

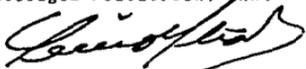
CURSO DE ESPECIALIZACION EN REUMATOLOGIA CLINICA

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES REUMATICAS
EN POBLACION PEDIATRICA CON
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA


DR. SERGIO GONZALEZ SANCHEZ
Director Hospital de Infectología CHR.


DR. CARLOS HERMIDA ESCOBEDO
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Infectología CHR.


DRA. LUCIA ALVAREZ HERNANDEZ
Jefe de Servicio
Infectología Pediátrica, CHR.


DR. FRANCISCO MEDINA RODRIGUEZ
Tutor de tesis


DRA. MARIADEL CARMEN GORBEA KOBLES
Asesor de tesis

INDICE

	<i>Página</i>
<i>INTRODUCCION.....</i>	<i>I</i>
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</i>	<i>5</i>
<i>OBJETIVOS.....</i>	<i>6</i>
<i>HIPOTESIS.....</i>	<i>7</i>
<i>MATERIAL Y METODOS.....</i>	<i>8</i>
<i>RESULTADOS.....</i>	<i>II</i>
<i>DISCUSION.....</i>	<i>16</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>24</i>
<i>GRAFICAS.....</i>	<i>25</i>
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>40</i>

MANIFESTACIONES REUMATICAS EN POBLACION PEDIATRICA CON
SINDROME DE INHUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA.

INTRODUCCION

Los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana-Adquirida (SIDA), se notificaron en los Estados Unidos de América (EU) en 1981 en adultos jóvenes (1). Al principio la enfermedad se asoció a grupos cerrados como los homosexuales drogadictos y prostitutas, sin embargo el SIDA se transmite como muchas otras enfermedades infecciosas virales por vía transplacentaria, durante el embarazo y através de la leche-materna.

En la actualidad esta bien reconocida que la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema de salud mundial, la tarea de pronosticar el número de casos que se esperan en los próximos años en todo el mundo es difícil, pero se han realizado extrapolaciones y modelos predictivos epidemiológicos que tratan de explicar la tendencia y distribución de la pandemia (2,3). Se ha calculado que hasta fines de 1993 cerca de 15 millones de personas han sido infectadas con el VIH desde el inicio de la pandemia, para el año dos mil se estima que cerca de 60 a 110 millones se encontrarán infectadas lo que significaría un 2% de la población mundial actual, visto de otra forma se ha calculado que cada 15 segundos se infecta una persona por el VIH en el mundo. Latinoamérica y los países en desarrollo serán responsables del 60 al 80% de nuevos casos de VIH. Los EU acumulan el mayor número de casos (339,250) con una tasa de incidencia por millón de habitantes de 1,343 casos, las mayores tasas de incidencia siguen siendo en países de Africa. En México para el año 2000- se calcula que habrá un millón de personas infectadas, actual-

mente ocupa el décimo tercer lugar de frecuencia en el mundo y el tercero en América después de los EU y Brasil con una frecuencia hasta fines de 1993 de 17.387 casos y una tasa por millón de habitantes de doscientos (4).

El problema de infección por VIH en población pediátrica va en aumento en todo el mundo y como mencionamos previamente México no es la excepción, favorecido en gran parte por el aumento de casos de VIH en las mujeres en edad reproductiva.

El interés en la población pediátrica VIH+ es relativamente reciente, esto se explica en primer lugar porque el número de casos de SIDA en el niño al inicio de la pandemia era muy reducido, y en segundo lugar porque la transmisión sexual particularmente la homo y bisexual fué el foco de atención durante los primeros años de la pandemia, siendo ésta vía de transmisión rara vez observada en niños (5).

A partir de los primeros casos de SIDA en 1982 (6,7) se ha presentado un incremento importante en el número de niños infectados en todo el mundo, mismo que continua en ascenso.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que para fines de 1993 existen más de un millón de niños VIH+. El primer caso de SIDA en edad pediátrica diagnosticado en México se registró en 1985, correspondiendo a una niña que adquirió la infección por vía transfusional (8). Hasta diciembre de 1993 se encuentran registrados en México 524 casos en menores de 15 años, 342 (65%) en niños y 182 (35%) en niñas, de los cuales el 55% se transmitió por vía perinatal; 25% por transfusión sanguínea; 18% en hemofílicos y 2% por abuso sexual. Se desconoce la categoría de transmisión de 78 casos (5).

este reporte no difiere sustancialmente de estudios previos, como el realizado por Pérez y col. (9).

El incremento de casos con VIH en la población pediátrica, aunado a la conocida afectación de ésta entidad patológica prácticamente a todos los órganos y sistemas de la economía como lo ponen de manifiesto estudios previamente realizados y donde se evidencia alteraciones a nivel de sistema nervioso-central (10,11,12), cardiovascular (13,14), renal (15,16), cutáneo (17), asociación con neoplásia (18), frecuencia incrementada de predisposición a infecciones bacterianas o virales oportunistas (19,20), etc., en este contexto la presencia de alteraciones a nivel musculoesquelético y reumatológicas propiamente no son del todo sorprendente encontrarlas.

En la población adulta se han reportado gran variedad de manifestaciones asociadas con infección por VIH. Con excepción de casos estudiados (21,22), la mayoría son reporte de casos o series pequeñas no controladas, y a pesar de esto, la asociación de infección por VIH y afección musculoesquelética se ha establecido firmemente, al menos para algunos grupos ya que desde el primer reporte de asociación de SIDA con síndrome de Reiter en 1987 (23), han aparecido reportes de asociación con artritis psoriásica (24), oligo y poliartrosis (25), artritis infecciosa (26), piomiositis (27), miopatía inflamatoria (28), espondiloartropatía indiferenciada (29), vasculitis necrosante (30), síndrome de Reiter (31) y fibromialgia (32). Los resultados obtenidos por Medina y col. (33), en estudio realizado recientemente en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", en una

población de 74 pacientes con VIH+, donde se determinó la frecuencia de manifestaciones reumáticas, observándose artral-
gias en el 28% de los casos, mialgias en el 26%, entesitis
18%, artritis 7%, síndrome de Reiter 5% y un 15% sin manifesta-
ciones reumatológicas.

Con estos antecedentes se realizó revisión de la literatura-
buscando reportes de manifestaciones reumáticas, tipo y fre-
cuencia en población pediátrica con infección por VIH encon-
trando lo siguiente:

Existen reportes de casos de miopatía asociada a infección
por VIH y atribuida ésta en parte también a nutrición deficien-
te, inmovilización prolongada, agentes antiretrovirales, estado
crítico del paciente que infección por bacterias del tipo
del estafilococo aureus (34,35,36,37), lupus eritematoso sis-
témico con afección inicial a nivel renal (38) y recientemente
Schuval y col. encontraron asociación con mialgias en un-
8% y artralgiás un 15% (39).

Se ha intentado así mismo establecer una correlación entre-
las alteraciones inmunológicas encontradas en pacientes con
SIDA y las manifestaciones clínicas reumatológicas sin lograr-
establecerse aún una asociación directa (40,41,42).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocida por múltiples trabajos y estudios previamente realizados, la alta frecuencia e incidencia de manifestaciones reumáticas en población adulta con VIH positivo, así como su mayor agresividad clínica y rebeldía a tratamiento habitual con respecto a mismas entidades patológicas pero sin la presencia de VIH positivo.

Desconocemos si en la población pediátrica de nuestro medio, así como lo ya previamente observado en la adulta, la presencia de VIH positivo juega un papel preponderante en la frecuencia y evolución clínica de manifestaciones reumatológicas.

OBJETIVOS

1.- Conocer la frecuencia de manifestaciones reumáticas en niños de ambos sexos de cualesquier edad con diagnóstico de VIH positivo, por método de ELISA y Western-Blot, en cualesquier estadio, comparado con población pediátrica similar sana.

2.- Conocer estadio según la clasificación establecida por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta Georgia, donde sean más frecuentes las manifestaciones reumáticas.

HIPOTESIS

- 1.- La frecuencia de manifestaciones reumáticas en niños con VIH+, es igual a la población pediátrica VIH-.
- 2.- La frecuencia de manifestaciones reumáticas en niños VIH+, es mayor que en la población similar VIH-.
- 3.- En estadios avanzados de la enfermedad por VIH son más frecuentes las manifestaciones reumáticas.
- 4.- El estadio de la enfermedad por VIH es independiente de la presencia de manifestaciones reumáticas.
- 5.- La evolución clínica es más severa en la población VIH+, que en la población VIH-, tratándose de patología reumatológica semejante.
- 6.- La evolución clínica en casos de presencia de manifestaciones reumáticas es independiente al VIH+.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a pacientes en edad pediátrica consecutivos, atendidos en la clínica de SIDA del Hospital de Infectología del CHR, durante el período comprendido de enero de 1993 a enero de 1994. En todos los casos se obtuvo autorización del padre o tutor del niño para su participación en el estudio.

El diagnóstico de infección por VIH se realizó mediante la positividad por el método de ELISA, utilizando la prueba de inmunoelectrotransferencia (Western-blot) positiva como examen confirmatorio, en los pacientes que fué posible, especialmente en los menores de 2 años se realizó determinación de antígeno P24 (Ag. P24), Reacción de polimerasa en cadena (PCR) y cultivo viral (43).

Los pacientes fueron estadificados de acuerdo con la clasificación del Centro de Control de Enfermedades Infecciosas (CDC), de Atlanta Georgia (44).

P-0 INFECCION INDETERMINADA

P-1 INFECCION ASINTOMATICA

- A) Función inmune normal
- B) Función inmune anormal

P-2 INFECCION SINTOMATICA

- A) Hallazgos inespecíficos
- B) Enfermedad neurológica
- C) Neumonitis intersticial linfoide
- D) Infecciones secundarias
 - D-1 Patógenos enlistados por CDC
 - D-2 Infecciones bacterianas graves
 - D-3 Otras infecciones

E) Neoplasias secundarias

E-1 Sarcoma de Kaposi, linfoma

F) otras manifestaciones asociadas

Como criterios de no inclusión se utilizarón la presencia de patología reumática previa o cualesquier otras causas de inmunosupresión primaria o adquirida, diferente a la subsecuente a infección por VIH, como inmunodeficiencias primarias (Ataxia-telangiectasia, Di George, etc.), utilización de medicamentos inmunosupresores o secundaria a neoplasias. Como criterios de exclusión utilizamos la presencia de positividad para antígenos virales de hepatitis, particularmente del tipo B, mediante antígeno de superficie (HBsAg.), debido a su conocida capacidad artrítogénica, además de desencadenar síndromes reumatológicos mediados por inmunocomplejos (45). Por otro lado, también se excluyeron los casos que se identificaron mediante cultivos, otros microorganismos potencialmente artrítogénicos, como Salmonella sp., Shigella sp. y Yersinia sp. Todos los pacientes fueron estudiados y evaluados en forma prospectiva, siendo separados en dos grupos de acuerdo con la presencia de VIH+ (Grupo I), y un grupo control sano (- (Grupo II)).

En todos los casos se les aplicó un cuestionario respecto de la presencia de alteraciones reumatológicas, seguido por un examen clínico con énfasis en la detección de alteraciones musculoesqueléticas, practicado por el mismo médico, y estableciendo el diagnóstico de enfermedad reumática de acuerdo con los criterios clínicos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Los exámenes de laboratorio que se utilizaron al momento de la evaluación clínica incluyeron: citología hemática completa, química sanguínea y electrolitos séricos. Se les efectuó exudado faríngeo, urocultivo y coprocultivos. Los anticuerpos anti-nucleares (AAN), se determinaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando células HEp-2 como sustrato (antibodies Inc., Davis CA), considerándose como positivas diluciones mayores de 1:32. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) fueron determinados por ELISA, y reportados en unidades arbitrarias (UA) con valores normales para IgG de 0.07-2.5 UA y para IgM de 0-2.5 UA (46). El factor reumatoide (FR), fué cuantificado por nefelometría, considerándose normal menos de 20 unidades relativas de dispersión lumínica, y por la prueba de fijación de látex (Behring Harburg W., Germany).- Se determinaron las subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8 mediante citometría de flujo.

Posteriormente se realizó seguimiento por un periodo mínimo de 6 meses, con visitas periódicas cada 2 meses, o antes en el caso de que presentase alguna complicación reumatológica o estuviese hospitalizado.

ANALISIS ESTADISTICO: se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparación intergrupar.

RESULTADOS

Se estudiaron 52 casos en forma prospectiva, descriptiva y observacional.

El grupo I (VIH+): estuvo formado por 27 pacientes, 15 niños y 12 niñas, con edad promedio de 6.45 años (8m. a 15a.). Como factores de riesgo se identificaron en 15 (57%) perinatal, transfusional en 9 (34%), de los cuales 3 eran hemofílicos, postpunción en I (3.8%) y sexual en I (3.8%) (Tabla I).

Con respecto al paciente que adquirió la enfermedad por punción ello se debió al parecer por compartir aguja y chupones-contaminados, un niño, previamente sano con un hermano hemofílico VIH+, el cual falleció por neumonía de focos múltiples. Por lo que se refiere a la adquisición por vía sexual, en esta se sospechó abuso sexual, ya que el padre VIH+, falleció por complicaciones infecciosas, con madre seronegativa y sin lograr identificarse factores de riesgo adicionales.

Con respecto al estadio de la enfermedad; ocho (30.7%) estuvieron en el estadio P2D2 del CDC, 7 (26.0%) en estadio P2DI, 2 (7.69%) en estadio P2D3, I (3.8%) en estadio P2B y I (3.8%) en estadio P2C. Seis pacientes se encontraron asintomáticos de los cuales, cuatro (15.38%) se encontraron en PIA y 2 (7.69%) en PIB (Gráfica I).

El grupo II (VIH-): se conformó con pacientes sanos pareados por edad y sexo siendo en total 25 pacientes, 14 (56%) niños y II (44%) niñas, con edad promedio de 7.10 años (1a. a 15a.) (Tabla I). Sólo se excluyó un caso del grupo I VIH+, por presencia durante el seguimiento de serología positiva para hepatitis C (HBsAg+).

En dos de los pacientes VIH+ se identificó hemartrosis unilateral recidivante de rodilla, sin embargo ambos casos eran hemofílicos, por lo que se atribuyeron al problema hematológico, no se realizó punción articular ya que no presentaron fiebre y ambos mejoraron con la administración de crioprecipitados, el control radiográfico óseo simple sólo demostró aumento de tejidos blandos moderado, así como del espacio articular en forma pancompartmental, sin evidencia de lesión cartilaginosa u ósea. (figura IA y IB).

Se identificaron manifestaciones reumatológicas en 4/26 (15%) de los pacientes del grupo I (VIH+) y en ninguno del grupo II (VIH-). La prevalencia de los grupos, así como de las manifestaciones reumáticas se aprecian en la Gráfica 2.

GRUPO I (VIH+): de los cuatro pacientes afectados, 2/26 -- ((7.69%) presentaron fenómeno de Raynaud bifásico (Figura 2) y una de ellas (ambas niñas y hermanas) además lesiones vasculíticas necrosantes en pulpejo de primer dedo de mano izquierda y en mucosa labial con lesiones herpéticas simples agregadas (Figura 3) que mejoraron con la administración de zidovudina (AZT) a dosis de 20 mg/kg/día y aciclovir 1200 mg día por 3 semanas, además de ác. acetil salicílico (AAS) 75 mg día como antiagregante plaquetario, ésta paciente presentó en un año tres cuadros de Raynaud y livedo reticularis, de predominio en extremidades (Figura 4), en dos ocasiones además concurren con las lesiones necróticas mencionadas, curiosamente durante uno de los cuadros de reactivación presentó elevación de inmunoglobulinas a expensas de IgM (7432)

e IgA (7674) y positividad para AAN a dilución de 1:64 NF, que posteriormente se negativizaron al remitir el cuadro.

Dentro de los hallazgos histopatológicos en la biopsia tomada de mucosa labial se reportó presencia de infiltrado inflamatorio agudo y necrosis coagulativa, así como escaso infiltrado inflamatorio perivascular (figura 5).

La paciente durante el seguimiento falleció por cuadro de neumonía de focos múltiples e insuficiencia respiratoria aguda-secundaria, la hermana hasta el corte del estudio permanece asintomática. El estadio clínico fué P2D2 y P2D1 respectivamente. Un caso (3.8%) presentó artralgiás de ambas rodillas de moderada intensidad, intermitente, no incapacitante y con rápida mejoría al reposo y administración de AAS a dosis de 80mg/kg/día, con una duración de seis semanas, actualmente se encuentra asintomático y en estadio P2DI. Finalmente un niño (3.8%), en estadio P2D2, en el cual se detectó la presencia de artritis séptica de tobillo izquierdo aislandose del cultivo de líquido sinovial obtenido *Salmonella enteritidis*, con mala respuesta al tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis de 20 mg/kg/día y posteriormente cloramfenicol 50 mg/kg/día durante 6 semanas, el paciente ameritó artrotomía y finalmente evolucionó a osteomielitis. Al seguimiento falleció por presencia de Criptococosis cerebral.-- Fallecieron dos pacientes más, ambos sin presencia de manifestaciones reumáticas; uno de ellos por cuadro neumónico bacteriano y broncoaspiración y el segundo por síndrome de consumo-secundario a VIH, en estadio P2D1 y p2D2 respectivamente.

GRUPO II (VIH-): no se encontraron manifestaciones reumatológicas (Gráfica 2).

Referente a las alteraciones asociadas a VIH+: 4/26 (15%) cursaron con neumonía por *Pneumocystis carinii*, 9/26 (34.6%) con antecedentes de tuberculosis pulmonar atípica y 3/26 (11%) con púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), uno de ellos incluso diagnosticado inicialmente como portador de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y con falla a tratamiento a base de prednisona a razón de 1 mg/kg/día. En forma circunstancial se reportó serología positiva para VIH y remitido a la clínica de SIDA pediátrica observándose respuesta parcial con tratamiento a base de AZT y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMC-SF).

LABORATORIO

GRUPO I (VIH+): con respecto a la cuenta leucocitaria total el promedio observado fué de 5660 cel/mm³ (1300-13100), linfocitos totales el promedio fué de 2775 (780-6100), 8/26 (30%) cursaron con linfopenia y 5/26 (19%) con leuco-linfopenia.- La cuenta promedio de CD4+ fué de 174 cel./mm³ (9-614); 2/26 (7%) con cuenta mayor a 500 cel/mm³, 6/26 (23%) con cuenta de 200-500 cel/mm³ y 18/26 (69%) con cuenta menor a 200 -- cel/mm³ (Tabla 2).

Referente a la serología para VIH; 26/26 (100%) de los casos con positividad para ELISA y Western-blot, para Ag.P24 en 14/19 (51%), cultivo viral en 11/19 (40%) y PCR en 7/19 (26%). En los dos casos menores de dos años se encontraron positivas todas las determinaciones.

GRUPO II (VIH-): el laboratorio general fué normal en todos los casos.

La determinación de FR por látex y Waaler-rose fué negativa en ambos grupos. Los AAN fueron positivos en 2/26 (8%) del grupo I y 1/25 (4%) del grupo II a títulos bajos y con patrón homogéneo ($p=NS$). Los aCL isotipo IgG (2.51-3.43 UA) fueron positivos en 8/26 (30%) del grupo I y en 1/25 (4%) del grupo II ($p < 0.001$), aCL IgM fué positiva en 12/26 (46%) del grupo I y en 2/25 (8%) del grupo II ($p < 0.001$) (tabla 3).

Con respecto a el tratamiento retroviral 19/26 (73%) recibieron zidovudina a dosis de 20 mg/kg/día por un lapso habitualmente no mayor de 2 años, interferón alfa 9/26 (34%) a dosis de 5 millones UI. subcutánea tres veces por semana por ciclos de 6 meses, ribavirina 6/26 (23%) a razón de 15 mg/kg/día, GNC-SF 3/26 (11%) en ciclos cortos de dos semanas y dideoxicitidina (DDC) 1/26 (3.8%) a dosis de 10mg/kg/día, en 23/26 (88%) de los casos el tratamiento fué combinado. En otros tratamientos 2/26 (7.6%) recibieron eritropoyetina por cursos cortos de 12 días, en un paciente por anémia secundaria a VIH y otro por hemólisis secundaria a AZT, 7/26 (26%) recibieron isoniazida (HAIN) profiláctica en dosis de 10 mg/kg/día por 6 meses y 9/26 (34%) tratamiento combinado de HAIN --- (20mg/kg/día) + rifampicina 10mg/kg/día por lapso de un año por antecedente de tuberculosis pulmonar (tabla 4).

DISCUSION

La pandemia de la infección por VIH ha crecido en forma geométrica, prácticamente de acuerdo con las predicciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), al 31 de diciembre de 1993 se han reportado un total de 851,628 casos de infección por VIH en el mundo (4), el cual tiende a estar sesgado como resultado del subregistro, el subdiagnóstico y el retraso en la notificación. La figura 6 compara la distribución mundial de casos de SIDA estimados y reportados.

Se estima que a la fecha han ocurrido alrededor de 3 millones de casos de SIDA en países en desarrollo, la OMS estima que más de las tres cuartas partes del total de casos de SIDA acumulados a la fecha han ocurrido en esos países, al hacer el análisis de los casos, de la estimación de estos y su diseminación a nivel global, se considera que a fines de 1993 cerca de 14 millones de adultos y un millón de niños han sido infectados con el VIH desde el inicio de la pandemia.- En la figura 7 se representa a todas las infecciones por VIH estimadas que han ocurrido desde el inicio de la pandemia a fines de los setentas hasta 1993.

En este contexto mundial México es uno de los 15 países con mayor frecuencia de casos de SIDA en el mundo. El panorama general de la epidemia ha presentado tres tipos de tendencias: a finales de 1986 el incremento fué lento, de 1987 a 1990 el crecimiento fué de tipo exponencial y a partir de 1991 el crecimiento se ha amortiguado con una tendencia a la estabilización. La estimación del número real de casos de SIDA en México es de 27,000 casos, al corregir la subnotificación-

y el retraso en la notificación. Los resultados del análisis por tasa indican que los hombres son seis veces más afectados que las mujeres. La razón hombre/mujer es diferente según los grupos de edad; para los grupos más afectados (25 a 39-años), ésta razón varía entre 6 y 7 hombres por cada mujer afectada, mientras que ésta relación es de 2:1 en el grupo de menores de un año.

En los hombres continúa siendo la vía sexual la forma más frecuente de adquisición de la enfermedad, seguida de los casos por transfusión que muestra tendencia a la disminución.

En mujeres la proporción de casos atribuibles a transmisión-sanguínea también ha disminuido, sin embargo en las mujeres heterosexuales ésta situación se ha presentado a la inversa; en 1991 (41%) y en 1993 (61.8%), esto en parte explicado porque la mujer de quien habitualmente menos se cuida es de su pareja o esposo.

En población pediátrica hasta el momento existen 524 casos reportados de menores de 15 años, siendo la vía de transmisión-perinatal, la principal vía de adquisición seguida por hemo-transfusión.

Este incremento, aunado al hecho que la infección por VIH-prácticamente puede afectar a cualquier órgano de la economía, condiciona que no sea sorpresiva la afección al sistema musculoesquelético, sobre todo si se toma en cuenta la evidencia de otros retrovirus en modelos animales, en donde, la artritis-encefalitis caprina y el virus de maedi-bisna en ovinos, las manifestaciones articulares son muy importantes (47).

En series prospectivas como los estudios de Espinoza y Buskila- (48,49) y recientemente una revisión de casos del servicio realizado por Medina y col. (50), ponen de manifiesto que las artralgias en un 40% y la afección muscular en un 25%, son las manifestaciones más comunes y que llegan a relacionarse con estadios avanzados de la enfermedad por VIH.

Las miopatías atribuidas a AZT o a la infección por VIH, también han sido reportadas, así como casos de complejo sicca,

y síndrome de Sjögren (51). La artritis reumatoide (AR) raramente está asociada con infección por VIH y existen reportes describiendo remisión de la enfermedad con el desarrollo del-

SIDA. La explicación de este fenómeno se encuentra probablemente focalizado en la importancia crítica de las células CD4+ en la inflamación articular de la AR, en donde la acumulación de linfocitos CD4+ con la subsecuente producción de citocinas- (ej. interleucinas I (IL-1), IL-2), contribuyen a la inflamación del sinovium en AR. La infección por VIH favorece la depleción de linfocitos CD4+, observándose con ello desaparición de los síntomas articulares en estos pacientes, un efecto similar al observado con medicamentos inductores de remisión- (52,53).

Respecto a las artritis reactivas, en la población adulta VIH+, parece seguir un curso clínico más agudo y severo, al grado de que se ha postulado que en esta entidad las: subpoblación linfocitaria CD4+ no sea determinante en la patogenia (54).

Existen varias posibilidades para explicar la asociación con-

VIH+, ya que la presencia de la severa inmunosupresión predispone a la adquisición de la artritis y de espondiloartropatías como el síndrome de Reiter, al favorecer la presencia de microorganismos artrítogénicos (55). Además, en los pacientes VIH+, ésta bien establecido que presentan gran variedad de infecciones: *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Mycobacterium avium intracellulare*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Isospora belli*, *Cándida* sp., y citomegalovirus, las cuales habitualmente son asintomáticas.

Esta relación no es tan clara en población pediátrica, de modo que se han reportado una relación máxima hasta del 15% con artralgias y en menor porcentaje con mialgias. En nuestro estudio un paciente (3.8%), en estadio P2DI cursó con artralgias de rodillas de poca significancia, contrario a lo ya observado en población adulta. Con respecto a artritis reactiva, no se detectó en ningún paciente, coincidiendo con lo reportado previamente, sin embargo no deja de llamar la atención su ausencia debido a que, es precisamente la población infantil la mayormente predispuesta a una gran variedad de infecciones oportunistas, lo que nos lleva a pensar que el estímulo antigénico de éstos microorganismos potencialmente artrítogénicos no es suficiente, probablemente explicado en parte, por inmadurez del sistema inmune. Sólo uno (3.8%) de los casos estudiados presentó cuadro de artritis séptica, aislandose del líquido sinovial obtenido *Salmonella enteritidis*, con mala evolución.

Otra posible explicación para estas diferencias es la diferente

vía de adquisición de la infección por VIH, observándose que en la población adulta homo o heterosexual en quienes la vía de transmisión es frecuentemente sexual, la presencia de artritis reactivas o espondiloartropatías es más frecuente.

Mientras que en los pacientes hemofílicos o cuya infección ha sido adquirida a través de transfusiones o el uso de material contaminado (transmisión hemática), se han observado mayormente complicaciones infecciosas mioarticulares.

Extrapolando lo anterior en población pediátrica observamos que el patrón de transmisión es predominaantemente hemático (perinatal, transfusional). Otra posibilidad a este respecto, es la integridad en este grupo de la vía genitourinaria que podría jugar un papel importante en este tipo de pacientes limitando el paso de microorganismos potencialmente artritogénicos, mientras que en los pacientes VIH+ por transmisión sexual, necesariamente hay ruptura de la barrera genitourinaria que permiten el paso de linfocitos CD4+ infectados y posible paso de bacterias principalmente enteropatógenas y que han sido implicadas en la etiopatogenia de las espondiloartropatías seronegativas.

Varios tipos de vasculitis sistémica han sido reportados en pacientes con SIDA, algunas de ellas, vasculitis necrosante-tipo poliarteritis nodosa (PAN) (56,57), en otros casos vasculitis necrosante y granulomatosa (58). Se desconoce si la vasculitis necrosante de pacientes infectados por VIH es resultado directamente del virus o no. Sin embargo otros virus como el de la hepatitis B (59), citomegalovirus (60) y herpes-

simple han sido implicados, en la patogenesis de la vasculitis necrosante. La presencia de herpes simple se ha asociado con adenitis necrosante masiva (61), necrosis digital (62) y "gangrena herpética" (63). Esta asociación parece corresponder a algo más que una simple coincidencia debido a los casos previamente reportados, además se han identificado partículas retrovirales en células endoteliales mediante sondas génicas (64). La asociación en población pediátrica con VIH+ y vasculitis ha sido escasamente reportado, como es el caso de vasculitis leucocitoclástica (Púrpura de Henoch-Schölein) (65) y la asociada a medicamentos (66).

La distribución topográfica de las lesiones vasculíticas - observada en población adulta ha sido preponderantemente - en regiones acrales, tal y como lo observamos en una de las pacientes de la presente serie.

El espectro de las vasculitis en población VIH+ es muy variado. La inflamación vascular parece ser multifactorial y ser resultante de las anormalidades inmunológicas inducidas por el VIH y exposición a una variedad de xenoantígenos, como es el VIH por sí mismo, otros agentes infecciosos y drogas o medicamentos.

Los fenómenos de autoinmunidad son comunes en adultos infectados por VIH, como es la presencia de los sCL con una incidencia del 53 al 65% (67), el isotipo IgG se ha encontrado entre el 85 al 95% de los pacientes VIH en estadios avanzados (68). Puesto que ésta frecuencia tiene incremento paulatino acorde con la progresión de la enfermedad, Mizutani y col. (69),

postulan que el monitoreo de los aCL puede constituir una manifestación temprana y predictiva del deterioro de la función inmune. Los aCL se han relacionado con procesos infecciosos agudos, particularmente con neumonía por *Pneumocystis carinii*, incluso con reportes de normalización en los títulos al resolverse el cuadro infeccioso. Por otro lado, el hecho de que éste tipo de pacientes no presenten las complicaciones tromboticas frecuentemente observadas en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) (70), puede deberse al hecho al hecho de que no requieren para su expresión, unirse a un cofactor identificado como apolipoproteína H (beta 2 glicoproteína 1) (71), al igual que se ha observado en otros procesos infecciosos crónicos como sífilis, lepra y tuberculosis (72). Parece ser que la dependencia de aCL al cofactor es útil para diferenciar entre los aCL que aparecen en el curso de infecciones y las observadas en enfermedades autoinmunes.

En nuestra serie se encontró una incidencia de aCL IgG del 30% e IgM del 46%, menor de la reportada en adultos, pero mayor que en la población normal (1-2%), no observandose correlación con presencia de *Pneumocystis carinii* y/o fenómenos tromboticos.

Respecto a los AAN, la frecuencia en población adulta VIH+ es baja (50), como lo encontramos también en nuestro estudio con una positividad del 7% a títulos bajos. La expresión del FR ha sido reportada en adultos VIH+ hasta en 12% y en población pediátrica con similares resultados (39).

En la presente serie ésta correlación fué negativa.
En ninguno de los grupos se estableció una correlación clínica o de laboratorio de evidencia de enfermedad reumática.

CONCLUSIONES

Con base en los antecedentes científicos previamente señalados podemos establecer las siguientes consideraciones:

Existen diferencias significativas entre la población adulta y la pediátrica infectada por VIH con respecto al tipo, frecuencia y evolución clínica de las manifestaciones reumáticas que llegan a observarse, con un patrón mucho más florido y agresivo en el primer grupo. Las manifestaciones reumáticas encontradas en el grupo pediátrico estudiado fueron detectadas en los estadios clínicos del SIDA correspondientes a predisposición a infecciones por gérmenes oportunistas o infecciones graves del CDC. Lo que de alguna forma apoya la correlación que se ha observado entre la presencia de microorganismos patógenos y la presencia de manifestaciones reumáticas.

La presencia de alteraciones autoinmunes (FR, AAN), es similar a la reportada en el adulto VIH+. La presencia de aCL es superior a la población normal, pero menor que la observada en población adulta VIH+.

Estas diferencias observadas en ambos grupos pueden estar relacionadas directamente con los factores propios del huésped, como es la relativa inmadurez del sistema inmune pediátrico, forma de adquisición de la enfermedad, duración de la infección por VIH o exposición a otros microorganismos transmitidos sexualmente.

Todavía quedan muchas interrogantes respecto de las manifestaciones reumáticas en pacientes con VIH, ya que el espectro no está completamente dilucidado. Por otro lado, la coinfección por gérmenes oportunistas requiere de más precisión en lo que respecta a patogénesis de las manifestaciones reumáticas.

ASPECTOS DEMOGRAFICOS Y FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES VIH+ Y VIH-

	<u>GRUPO 1 VIH+</u> (N=26)	<u>GRUPO 2 VIH-</u> (N=25)
SEXO		
Masculino	15	14
Femenino	11	11
EDAD	6.45±4.14	7.10±3.86
TRANSMISION		
Perinatal	15 (57 %)	
Transfusional	9 (34 %)	
Post-puncion	1 (3.8%)	
Sexual	1 (3.8%) ?	

POBLACION PEDIATRICA VIH+ ESTADIOS CLINICOS

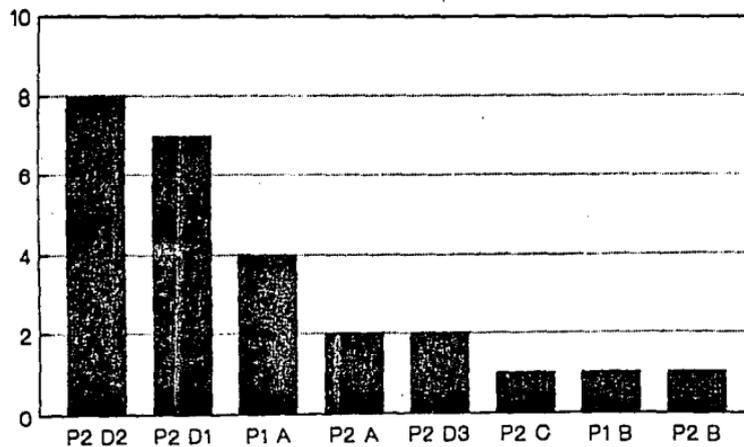




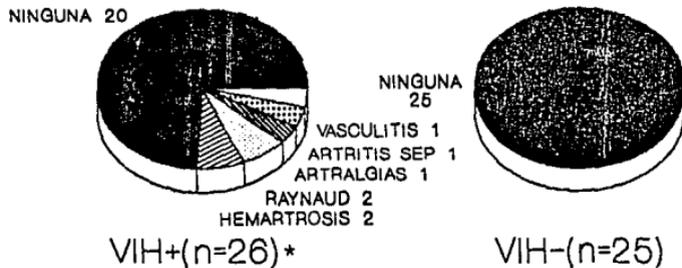
FIGURA IA. Proyección radiográfica anteroposterior de rodillas de niño hemofílico de 10 años de edad. VIH+ que cursó con hemartrosis de rodilla derecha. Observándose aumento de tejidos blandos y de espacio articular, sin evidencia de lesión cartilaginosa u osee.



FIGURA IB. *Proyección radiográfica lateral de rodilla derecha de mismo paciente, observándose aumento de tejidos blandos y de espacio articular en forma pancompartmental.*

POBLACION PEDIATRICA VIH+

MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS



* = $P < 0.01$

Gráfico 2

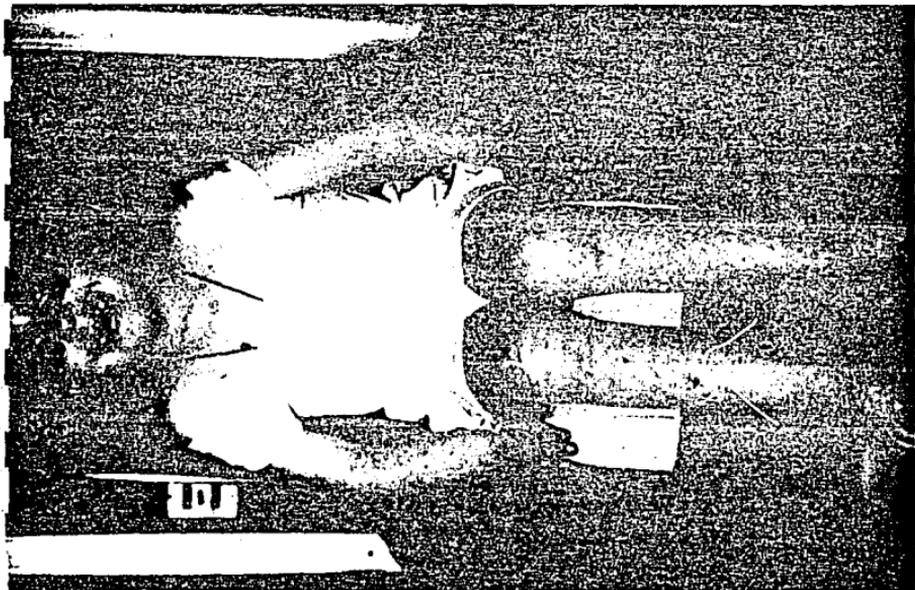


FIGURA 2. Niña de 8 años de edad, VIH+, con presencia de fenómeno de Raynaud y livedo reticularis en las cuatro extremidades.

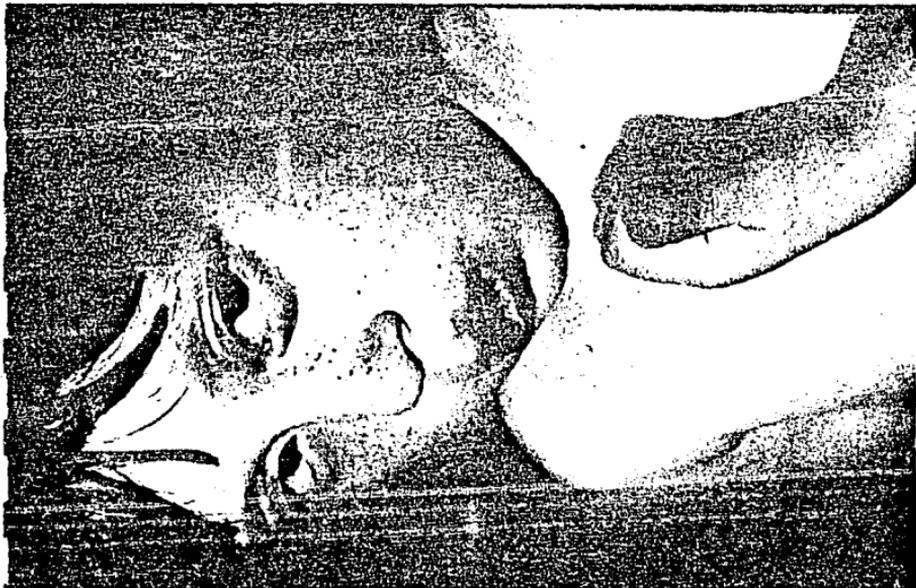


FIGURA 3. Misma paciente con lesiones necróticas en primer dedo mano izq. y en mucosa labial, coexistiendo con lesiones herpéticas periorales.

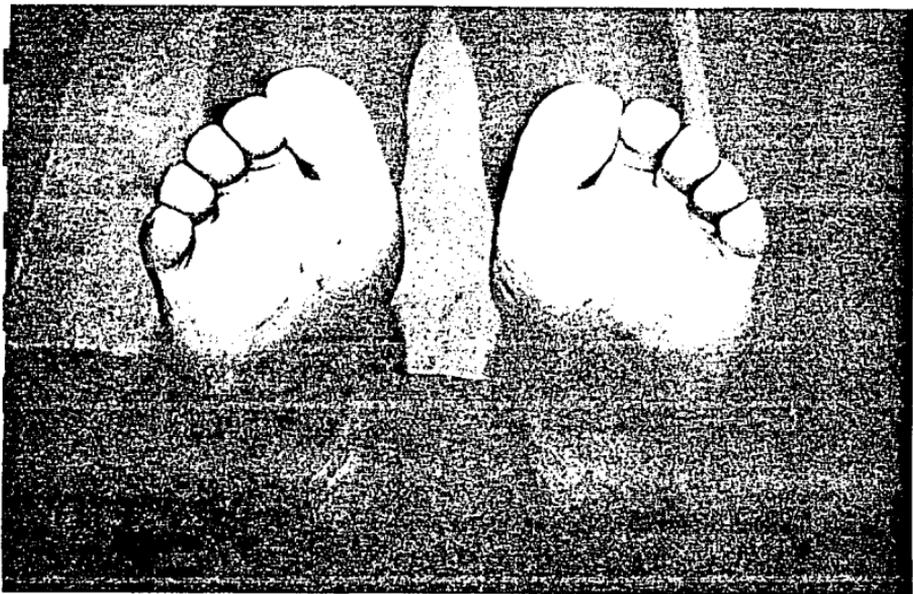


FIGURA 3. *Detalle que muestra livedo reticularis en extremidades inferiores y vasculitis en primerortejo derecho.*

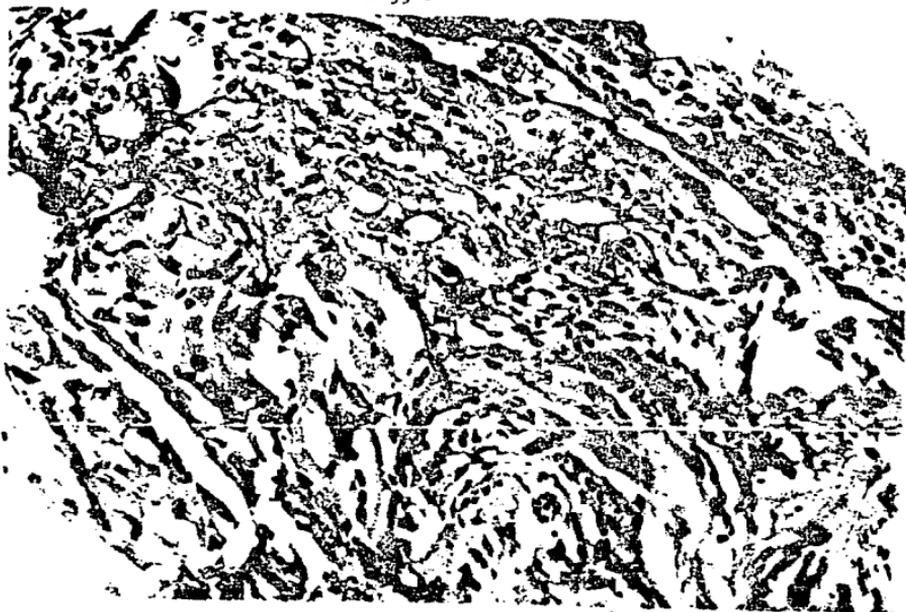


FIGURA 5. Biopsia de la misma paciente de lesión necrótica de mucosa oral. En la vecindad de las zonas necróticas se observa submucosa conservada, grán número de vasos de pequeño y mediano calibre en un estroma laxo edematoso, con escaso infiltrado linfocitario perivascular en ausencia de vasculitis.

ALTERACIONES DE LABORATORIO EN PACIENTES VIH+.

	<u>GRUPO 1 VIH+</u> (N=26)
LEUCOCITOS	5,660 ± 3,292
LINFOCITOS	2,275 ± 1,403
CD4 TOTALES	174 ± 145
< 200 Cel/mm ³	18 (69%)
200-500 Cel/mm ³	6 (23%)
> 500 Cel/mm ³	2 (7%)

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN PACIENTES VIH+ Y VIH-

	<u>GRUPO 1 VIH+</u>		<u>GRUPO 2 VIH-</u>	
	(N=26)	%	(N=25)	%
WAALER-ROSE	0		0	
LATEX (FR)	0		0	
Ac. ANTINUCLEARES	2	8	1	4
aCL IgG	8	30*	1	4
aCL IgM	12	46*	2	8
Beta 2 Microglob. (0.3-3.4 mcg/l)	1/14	7	NR	

**P<0.01 NR= NO REALIZADO

POBLACION PEDIATRICA VIH+ TRATAMIENTO

	<u>GRUPO 1 VIH+</u>	
	(N=26)	%
ZIDOVUDINA (AZT)	19	73
ALFA INTERFERON	9	34
RIBAVIRINA	6	23
F ESTIMULANTE COLONIAS	3	11
ERITROPOYETINA	2	7.6
DIDEOXI-CITIDINA	1	3.8
TRATAMIENTO COMBINADO	23	88
OTROS		
HAIN PROFILACTICO	7	26
RIFAMPICINA + HAIN	9	34

FALTA PAGINA

No. ___ a la ___

37

**CASOS ACUMULADOS DE SIDA EN ADULTOS Y NIÑOS A NIVEL MUNDIAL
ESTIMADOS HASTA DE 1993**

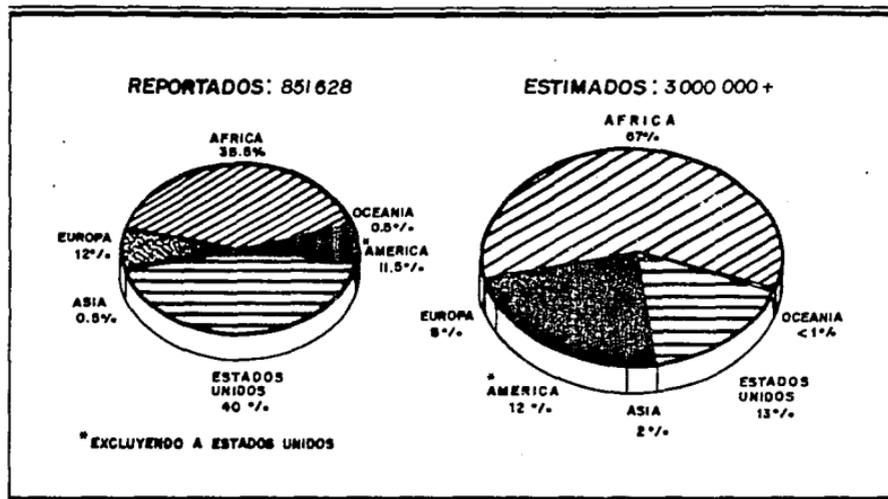


Figura 6

DISTRIBUCION ESTIMADA DE PREVALENCIA DE HIV EN ADULTOS
A FINES DE 1993

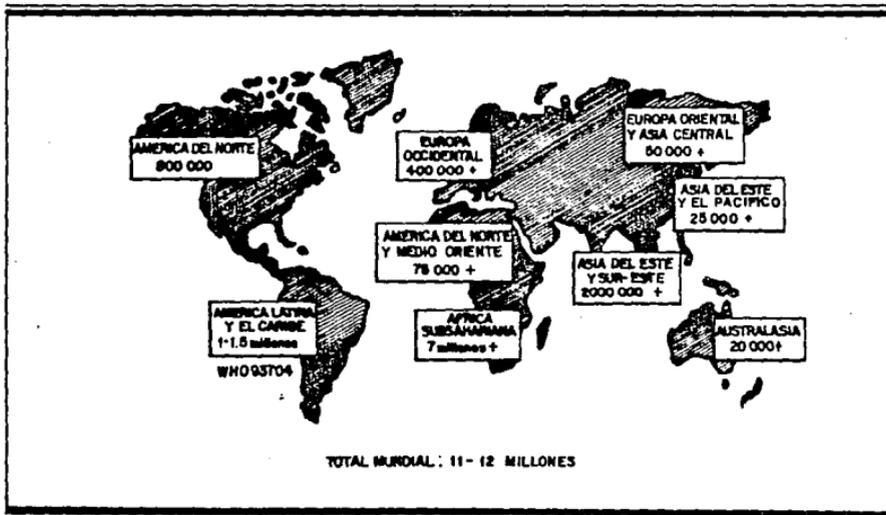


Figura 7

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- EPI-CONASIDA. Situación del SIDA en México Bol. mensual SIDA/ETS. 1992;78:216-33.
- 2.- Chin JM. Vigilancia global y pronóstico del SIDA Rol or Sanit Panam 1989;106:369-79.
- 3.- Chin JM. Surveillance and fore casting of AIDA. Bull Who 1989;67:379-89.
- 4.- EPI-CONASIDA. Situación del SIDA en México. Bol. Mensual SIDA/ETS. 1994;1:2576-2594.
- 5.- Sepúlveda J., Rico B. Infancia y SIDA. Bol. med Hosp. Inf fant. Méx. 1992;49:541-42.
- 6.- Rubistein A. Pediatric AIDS. Lockhord JD. ad. Current - Problems in pediatrics. Chicago: Year Book medical Publi shers 1986:362-409.
- 7.- Scott GB, Mastrucc MT, Hutto Sc, Parks WP. Mother of in- fants with VIH in infection; outocome of subsequent " - pregnancies. Washington D.C. Presented at the third In-- ternational Conference on AIDS 1987.
- 8.- Pérez GLF, Morán MA, Santos PJI, SIDA en pediatría. In-- forme del primer caso en México. Bol Med. Hosp. Infant- Méx. 1986;43:729.
- 9.- Pérez G., Gorbea M., Torres F. SIDA en niños. Experiencia de 8 años en el Hosp. de Infectología del CMR. IMFS. 1992

- 49;581-584.
- 10.- Lesgord A., Diamond G., Dickson D. et al: Pediatric Acquired Immunodeficiency Sx. AJDC 1988;142N29-35
 - 11.- Cabrera M., Sadowinski S., Román G., y col. Patología del SNC en niños con SIDA Bol. Med. Hosp. Infant - Mex. 1992;49:549-57.
 - 12.- Samudio G., Dávila G., Mtz G. y Col. Manifestaciones neurológicas en pac. ped. con SIDA. Bol. Med. Hosp.- Infant. Mex. 1992;49:558-65.
 - 13.- Sadowinski S., Cabrera M., Valencia P. y Col. Arterio-
patía coronaria asociada a cardiomiopatía en un
adolescente con SIDA. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.-
1992;49:605-9.
 - 14.- Joshi VV., Gadol C., Connor E., y Col. Dilatad -
cardiomyopathy in children with AIDS. A Pathologic -
study of five cases. Human Patol 1988;10:69-73.
 - 15.- Muñoz R., Romero B., Gómez R y Col. Síndrome neuróti
co asociado a VIH. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 1992;
49:600-4
 - 16.- Strauss J., Abitbol C., y Col. Renal disease in -
children with AIDS. N. Engl J Med 1989;32:625-30.
 - 17.- Straka B., Whitakar D. y Col. Cutaneous manifestation
of the AIDS in children. M Am Acad. Dermatol. 1988;
18:1089-1102.

- 18.- Levine A., Non Hodgkins lymphomas and other malignancies in the AIDS. Semin Oncol 1987;17 (suppl. 3):34-9.
- 19.- Martínez G., Navarrete S., Samudio G., y Col. Infecciones bacterianas en niños con SIDA. Bol. Med. 1992;49:585-91.
- 20.- Ramos A., Mtz. G., Cuairan U. y Col. Manifestaciones orales en niños con SIDA. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. - 1992;49:592-99.
- 21.- Buskila D., Gladman D., Langevitz P., Bookman A., et al- Rheumatological manifestations of infection with the - human immunodeficiency virus (VIH). Clin Exp. Rheumatol, 1990;8:567-73.
- 22.- Calabrese L., O'Connel M., Kellev D. et al: A longitudinal study of patients infected with the human immunodeficiency virus (VIH). The influence of rehumatic symotoms on the - natural history of retroviral infections. Arth y Rneum. - 1991;34:257-63.
- 23.- Winchester R., Bernstein D., Fischer A., et al. The co--- occurrence of Reiters syndrome and acquired innunodeficiency. Ann Intern Med. 1987;106:19-26.
- 24.- Espinoza L., Berman A., Vasey F. et al. Psoriatic arthritis and AIDS. Art y Rheum. 1988;31:1034-40.
- 25.- Calabrese L.; The rheumatic manifestations of infection - with the human immunodeficiency virus. Semin Arthritis -

- 26.- Rynes RI: Painful rheumatic syndromes associates with human innunodeciency virus infection. Clin Rheum Dis. 1991;17:79-88.
- 27.- Watts R., Hoffbrand B., Paton D., Davis J.:Pyomiositis associated with human immunodeficiency virus infection Br. Med. J. 1987;294:1524-8.
- 28.- Ges J., Agular J., Espinoza L.: Human immunodeficiency virus infection-associated dermatomyositis. J. Rheumatol 1989;16:397-8.
- 29.- Rowe F., Forster S., Seifert M. et al; Rheumatological lesions in individual with human immunodeficiency virus infection. Q. J. Med, 1989;73:1167-84.
- 30.- Buskila D., Gladman D., Langevitz P. et al; Rheumatologic manifestations of infection with the immudeficiency virus. Clin. Exp. Rheumatol 1990;8:567-73.
- 31.- Winchester R., Bernstein D., Fisher A., et al. The co-- occurrence of Reinter's svndrome and acquired immunodefi- ciency. Ann Inter. Med., 1987;106:19-26.
- 32.- Kaye B., Rheumatological manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Ann Intern Med. 1989;11: 158-67.
- 33.- Medina F., Guzmán C., Jara L. et al. Rheumatic manifesta tion in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: A study of populations with similar risk - factors. J. Rheumatol 1993;20:1880-4.

- 34.- Dalakas M., Iliis L., Pezeshkpour G. et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N. Engl J. Med. 1990;328:1098-1105.
- 35.- Gaut P., Wong P., Meyer R. Pyomyositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med. 1988;1608-1610.
- 36.- Dubinsky R., Yarchoan R., Dalakas M. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 2-3-dideoxythymine (ddc). Muscle Nerve 1989;2: 856-60.
- 37.- Raphael S., Wolfson B., Parker et al. Pyomyositis in a child with AIDS. AJDC 1989;143:779-781.
- 38.- D'Agati V., Seigle R. Coexistence of AIDS and lupus nephritis: a case report. Am J. Nephrol;1990;10:743-7.
- 39.- Schuval S., Bonagura V., Ilowitz N. Rheumatologic manifestations of pediatric human immunodeficiency virus infection. J. Rheumatol 1993;20:1578-82
- 40.- Jarvis J., Taylor H., Iobidze M. Rheumatoid factor expression and complement activation in children congenitally infected with human immunodeficiency virus. -- Clin Immunol. Immunopathol 1993;67:50-4.
- 41.- Dalekos G., Manoussakis M., Zervou E. Immunologic and viral markers in the circulation of anti-HIV negative-heroin addicts. Eur. J. Clin. Invest. 1993;23:219-25.

- 42.- Weyand C., Goronzy J. HIV infection and rheumatic disease autoimmune mechanisms in immunodeficiency hosts. *Z. Rheumatol* 1992;51:55-64.
- 43.- Alvarado F., Aleman C., Valdespino J. Diagnóstico de infección por VIH en niños menores de 18 meses. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx.* 1992;49 (6)
- 44.- Centers for disease control, clasification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children-under 13 years of age. *MMWR* 1987;36:225-236.
- 45.- Schumacher H., Gall E: Arthritis in acute hepatitis and chronic active hepatitis. *Am J. Med.* 1974;57:655-64.
- 46.- Alarcón-D, Deleze I., Oria C., et al; Antiphospholipid syndrome in lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989;68:353-65.
- 47.- Winchester R., Bernstein D, Fischer A. The occurrence of Reiter's syndrome and SIDA. *Ann Intern Med.* 1987;106: 19-26.
- 48.- Berman A., Spindler A., Espinoza L. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: the added effect of HIV. *J. Rheumatol* 1991;18:1564-7.
- 49.- Buskila D., Gladman D: Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus infection. *Rev. Infect. Dis.* 1990;12:223-32.
- 50.- Medina F., Hermida C., Jara L y Col; Impacto del virus de

inmunodeficiencia humana sobre manifestaciones reumatológicas en poblaciones de alto riesgo. Rev. Mex. Reumat. 1993;8:225-34.

- 51.- Berman A., Espinoza L., Díaz J. et al: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency syndrome-associated arthritis. Am J. Med. 1988;85:56-64.
- 52.- Bijlisma J.W.J., Dersken R., Herber-Bruning O., et al: Does AIDS cure rheumatoid arthritis? (letter). Ann Rheum Dis 1988;47:350-2.
- 53.- Calabrese L., Wilke W., Perkins A., et al: Rheumatoid arthritis complicated by infection with the human immunodeficiency virus and the development of Sjogren's Sx. -- Arthritis Rheum 1989;32:1453-7.
- 54.- Forster S., Seifert A., et al: Inflammatory joint disease and human immunodeficiency virus infection. Br. MED. J. 1988;296:1625-7.
- 55.- Berman A., Espinoza L., Díaz, et al: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am J. Med. 1988; 85:59-64.
- 56.- Berg R., Belani A., Belani C. Vasculitis in a suspected AIDS patients. South Med. J. 1986;79:914-5.
- 57.- Calabrese L., Yen-Lieberman B., Estes M. Systemic necrotizing vasculitis and the human immunodeficiency virus: an important etiologic relationship (Abstracts) Arthritis

- Rheum. 1988;31: (Suppl. 2):535.
- 58.- Gesh J., Aguilar L., Espinoza L.: Human immunodeficiency virus infection-associated dermatomyositis. J. Rheumatol 1989;16:1397-8.
- 59.- Sargent J., Lockshin MD., Christian C. Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term observations in nine patients. Medicine (Baltimore), 1976;55:1-18.
- 60.- Doherty M., Bradfield J. Polyarteritis nodosa associated with acute cytomegalovirus infection. Ann Rheum Dis. 1981; 40:419-21.
- 61.- Pierre C., Jaubert D., Carlos E., et al. Massive necrotizing adenitis complicating a disseminated herpes simplex virus 2 infection in chronic lymphoid leukemia. Ann Pathol 1991;11:31-5.
- 62.- Baden L., Bigby M., Kwan T. Persistent necrotic digits in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. - Herpes simplex virus infection. Arch Dermatol: 1991;127: 113-16.
- 63.- Zuretti A., Schwartz I. Gangrenous herpetic whitlow in a human immunodeficiency virus positive patient. Am J. Clin Pathol 1990;93:828-30.
- 64.- Calabrese L.I., Estes M., Yen-Lieberman B., et al: Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. Arthritis Rheum. 1989;32:569-76.

- 65.- Velji A. Leukocytoclastic vasculitis associated with -
positive HTLV-III serological findings (letter). JAMA. -
1986;256:2196-7.
- 66.- Straka B., Whitaker D., Morrison S., et al. Cutaneous
manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome
in children. J. Am Acad. Dermatol. 1988;18:1089-1102.
- 67.- Kopelman R., Zolla-Pazner S: Association of human immuno-
deficiency virus infection and autoimmune phenomena.
Am J. Med 1988;84:82-8.
- 68.- Stimmler M., Quismorio F., McGehee W. et al: Anticardio
lipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome.
Arch Intern Med. 1989;149:1833-5.
- 69.- Winchester R: Immunodeficiency and arthritis. Current -
opinion in Rheumatology 1989;1:199-204.
- 70.- McNeil H., Chesterman C., Krilis S.: Immunology and -
clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv.
Immunol. 1991;49:193-280.
- 71.- Hunt J., McNeil P., Morgan G. et al: A phospholipid B2 -
glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin
antibodies occurring in autoimmune disease but not with
infection. Lupus 1992;1:75-81.
- 72.- Ordi J., Selva A., Monegal F.: Anticardiolipin antibodies
and dependence of a serum cofactor. A mechanism of ---
thrombosis J. Rheumatol 1993;20:1321-1324.