

SÍNDROME DE RECUPERACIÓN INMUNE
EN
PACIENTES CON HIV

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

Dra. Erika De La Rosa Jaime.

Dr. Ellery Marino López Star.

Dr. Francisco Martínez Castro.

Ezequiel Montes, 135, Col. Tabacalera, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06030, México, D.F.

Tel. 55-46-20-81. E-Mail: eridelarose@yahoo.com.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: Les doy gracias por darme la oportunidad de vivir, por su amor y apoyo incondicional por que siempre me han guiado y respetado en todas mis decisiones.

A MI HERMANO: Por contar con su cariño, apoyo y porque es lo máximo que tengo en la vida.

A MIS MAESTROS: Por brindarme su tiempo, conocimiento y experiencia.

A MIS COMPAÑEROS: Por haber compartido tan especiales momentos.

DR. LILERY LÓPEZ STAR , **DR. FRANCISCO MARTÍNEZ CASTRO:** Por su comprensión , colaboración, apoyo y dedicación para la realización de este proyecto de investigación.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSINES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
TABLA.....	18
ANEXO.....	19

INTRODUCCIÓN

La inflamación ocular en pacientes con HIV también conocida como **“Uveítis de Recuperación Inmune”** se define como una condición de reacción inflamatoria intraocular atribuida a una mejoría de la respuesta inmune asociada con la nueva terapia potente antirretroviral (terapia HAART) que ocurre en algunos pacientes con Citomegalovirus (CMV) preexistente (1,4).

A este deterioro clínico se le conoce como **Síndrome de Recuperación Inmune** ó **Síndrome de Reconstitución Inmune Inflamatoria (IRIS)**, que es el resultado de una respuesta inflamatoria exagerada como respuesta al diagnóstico previo o a incubación de patógenos oportunistas, así como algunos antígenos aún no identificados(1,2,3).

La recuperación inmune se define como un incremento en conteo de células T CD4 de 50 células/ul o más de 100 células/ul. Esto pudiera confundirse con una reactivación temprana de retinitis por CMV en el curso de la terapia HAART. La uveítis de recuperación inmune puede producir pérdida visual en pacientes con VIH, la severidad de la inflamación se ha relacionado con varios factores incluyendo disminución de la reconstitución inmune, la cantidad de antígenos intraoculares de CMV y tratamientos previos (4).

Algunas publicaciones acerca de uveítis de recuperación autoinmune (IRU) se han quedado sin resolver ; diversos tópicos incluyendo la frecuencia con la cuál este síndrome ocurre y los factores de riesgo que contribuyen a su aparición, características clínicas incluyendo porcentajes de complicaciones, el curso de la enfermedad, resultados visuales y el curso de la enfermedad .

Robinson y asociados describen las características inflamatorias con detalle, mientras que Karavella y asociados proveen un mejor entendimiento de las secuelas a largo plazo del IRU (Uveítis de recuperación autoinmune) reportando leve reacción inflamatoria, pérdida de visión de un mínimo de 2 líneas y edema macular reportado fluorangiográficamente.

Es difícil comparar información ya que no existe un estándar de definición del Síndrome de Recuperación Inmune. Algunos signos atribuidos a IRU fueron observados en la época previa a la utilización de la potente terapia antirretroviral (5).

Más pacientes con retinitis por CMV tuvieron una reacción inflamatoria media en cámara anterior y en humor vítreo, algunos clínicos observaron que la turbidez vítrea se incrementaba con la extensión y la duración de la infección (5).

Los Hallazgos Clínicos incluyen:

Reacción en cámara anterior o vítreo el cual impide observar el polo posterior, panuveitis con hipopión, edema de disco óptico, edema macular cistoideo el cuál podría no ser reconocido clínicamente y requiere de fluorangiografía o de realización de tomografía óptica coherente para su diagnóstico, formación de membrana epiretiniana, catarata, síndrome de tracción vitreomacular, vitreoretinopatía proliferativa (4).

La vitreoretinopatía proliferativa fue vista solo ocasionalmente, por ello es que se distinguían los ojos con IRU los cuales presentaban severa reacción inflamatoria comparada con aquellos con CMV antes de la introducción de potentes terapias antirretrovirales. Los pacientes con IRU desarrollan edema macular, mientras que los pacientes con retinitis por CMV con severa inmunosupresión generalmente desarrollan edema macular solo si la lesión está presente en arcada vascular temporal mayor. Existen otros factores que pueden causar inflamación intraocular en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida como otras infecciones coexistentes y algunos medicamentos (5).

La frecuencia con la cual se presenta el síndrome de recuperación autoinmune ha sido sujeto a controversia y se han reportado diferencias que no han sido aclaradas completamente (5, 7,8).

En un seguimiento del reporte inicial de Karavella y asociados calculan una incidencia de 0.83% con leve reacción inflamatoria en vítreo y una incidencia anual de 0.60% para casos severos de síndrome de recuperación autoinmune (Requiriendo una pérdida de un mínimo de 2 líneas de visión, con evidencia fluorangiográfica de edema macular o ambos) entre los pacientes con retinitis por citomegalovirus quienes han respondido a potente terapia antirretroviral (5).

Nguyen y asociados calcularon una incidencia anual de 0.109% de casos de síndrome de recuperación autoinmune (6).

Existen publicaciones desde 1980 en el American Journal of Ophthalmology en donde se han publicado series pequeñas de casos, las cuales pueden proveer observaciones interesantes. La colección final consiste de 4 artículos originales y un reporte de investigadores de 8 instituciones de E.U y Canadá quienes tienen una experiencia extensa en el cuidado de pacientes con VIH. Se realizaron cuestionamientos acerca de las manifestaciones oculares en estos pacientes con inflamación asociada con infecciones severas oportunistas incluyendo retinitis por citomegalovirus y queratitis por virus del herpes simple, observando que la retinitis por varicela zoster en pacientes con VIH más frecuentemente presentan síndrome de necrosis retiniana el cuál presenta una inflamación severa.

La pobre respuesta inflamatoria ha sido frecuentemente atribuida al hecho de que los pacientes con VIH están inmunosuprimidos. También ha habido pequeña inflamación en humor vítreo de pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia y Retinitis por CMV, los estudios de autopsias han revelado focos densos de células inflamatorias y tejido necrótico retiniano los cuales han sido reportados en otra población con retinitis por CMV. La variedad de reacción inflamatoria ocular vista en pacientes con VIH es relacionada a la complejidad de respuesta ocular inmune y a la diversidad de reacciones inmunes disfuncionales (7, 8,9).

El interés en inflamación ocular ha sido rechazado en gran parte por la introducción de nuevas drogas que se agrupan en 2 categorías: Nuevas drogas antimicrobianas para tratar infecciones oportunistas e inhibidores de proteasa (cidofovir) que son una alta clase efectiva de terapia antirretroviral. (7)

Diversos investigadores suponen que el inhibidor de proteasa cidofovir es un factor de riesgo importante para el desarrollo de síndrome de recuperación inmune (10, 11,12). La inflamación observada en uveítis de recuperación inmune puede representar persistencia de células T mediadoras de activación contra antígenos CMV presentes en retina con infección inactiva clínicamente. Estudios histopatológicos alternativos demostraron coroiditis con macrófagos y células plasmáticas pero no se identifican antígenos CMV, sugiriendo que la uveítis de recuperación inmune pudiera perpetuarse por una respuesta inmune (4,13).

Diferencias en factores genéticos especialmente haplotipos en complejo mayor de histocompatibilidad pudiera predisponer a los pacientes a desarrollar uveítis de recuperación inmune HLA A 2 ,B44 y DR4 fueron observados en 66% de los pacientes con retinitis por CMV y uveítis de recuperación inmune . Estos haplotipos no fueron asociados en pacientes que desarrollaron otros tipos de enfermedades de recuperación inmune iniciados por Micobacterium, Infecciones por virus herpes simple o herpes zoster, se ha reportado un paciente con infección simultánea con retinitis por CMV, enfermedad de recuperación inmune e infección activa pulmonar por Criptococos. Esto sugiere que la recuperación inmune pudiera desarrollarse gradualmente o posiblemente ser incompleta. La uveítis de recuperación inmune ha sido diagnosticada en 16-63% de los pacientes con terapia HAART. Pacientes quienes tienen un daño en la retina mayor de 30% secundario a CMV tienen un alto riesgo de desarrollar uveítis de recuperación inmune (4).

Los pacientes con uveítis de recuperación inmune, podrían tener una inflamación prolongada y significativa seguida de una extracción de catarata y podrían beneficiarse con una inyección de esteroides de depósito (4,13).

El **tratamiento** con corticosteroides es efectivo en el control de la inflamación y mejora visión en algunos casos. Los corticosteroides no son causa de reactivación de retinitis por CMV. Los pacientes con síndrome de tracción vitreomacular, formación de membrana epiretiniana, catarata, vitreoretinopatía proliferativa podrían beneficiarse después de la cirugía (4,13).

Se han descrito vitreítis y edema macular quísticos en pacientes con retinitis por CMV en estadio cicatricial (14, 15) y que responden a la corticoterapia. No se conoce bien su mecanismo, pero se conoce que la familia de los herpes virus a la que pertenece el CMV, produce cuadros recidivantes inflamatorios crónicos en pacientes inmunocompetentes. Hasta ahora se sabe que son fenómenos transitorios y frecuentes en los primeros estadios de la recuperación de CD4. Tendremos que esperar para entender cómo se recuperan las defensas específicas de estos pacientes y entender mejor la patogenia de estos nuevos fenómenos (15).

Una de las características que ha tenido la infección por VIH para los clínicos que han tenido la oportunidad de trabajar en ella, ha sido la capacidad de producir nuevos cuadros, o de hacer frecuentes cuadros raros ya sea por su baja incidencia, o por su aspecto abigarrado. Pues bien, la variación en todos los aspectos que se produjo con la introducción de la terapia HAART a mediados de los 90' no ha hecho perder esta cualidad a la infección por VIH, por lo que estamos asistiendo a nuevos cuadros. Probablemente tengamos que asistir a modificaciones en el manejo de estos pacientes a medida que conozcamos cómo se restauran las defensas y cómo responden frente a órganos modificados por infecciones oportunistas o tratamientos poco experimentados (15).

JUSTIFICACIÓN

La uveítis de recuperación inmune o síndrome de recuperación inmune en pacientes con terapia HAART puede producir pérdida visual de acuerdo a la severidad de la inflamación por ello consideramos importante evaluar las características clínicas del síndrome para poder iniciar un adecuado seguimiento y tratamiento oportuno evitando así las complicaciones posibles.

OBJETIVOS

Determinar las características del Síndrome de Recuperación Inmune en pacientes con VIH quienes presentan retinitis por CMV inactivo que se encuentran con máxima terapia antirretroviral (HAART).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó estudio prospectivo, longitudinal ,descriptivo y observacional en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome de recuperación inmune y SIDA con terapia HAART que acudieron al departamento de Uvea de la Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz en el período comprendido de marzo a septiembre de 2004.

Fueron consentimiento previo informado y aceptaron participar en el estudio. A todos los pacientes se les realizó valoración oftalmológica completa, incluyendo capacidad visual con cartilla de Snellen, exploración biomicroscopía, fundoscopia, fotografías a color de segmento anterior y polo posterior, fluorangiografía y tomografía óptica coherente para el diagnóstico de edema macular cistoide, grosor macular así como también formación de membrana epirretiniana, síndrome de tracción vítreomacular y vitreorretinopatía proliferativa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes VIH positivos
- Con terapia HAART
- Retinitis por Citomegalovirus inactiva
- Aumento en el conteo de CD4

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Reactivación de CMV
- Disminución en el conteo de CD4
- Patología sistémica agregada
- Patología ocular agregada

RESULTADOS

Fueron estudiados 480 pacientes diagnosticados con SIDA en un periodo comprendido de marzo a septiembre (7 meses), de los cuales se reportaron 25 pacientes con terapia HAART y con el diagnóstico de Retinitis por CMV inactiva. Encontrando un total de 6 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Recuperación Inmune de los cuales fueron todos incluidos en el estudio, la edad media de presentación fué de 40.16 años con un rango de 34 a 45 años, presentando afección monocular 2 pacientes y 4 binocular, el tiempo de evolución del diagnóstico de VIH fué de 12 meses a 72 meses con un promedio de 13.92 meses, el tiempo de tratamiento con terapia HAART fué de 1 mes a 72 meses y el promedio fué de 12 meses, el conteo de células CD4 fué en promedio 355.8 con un rango de 136 a 873, la media de carga viral fué de 417.1666 copias con un rango de 239 a 696. Dentro de los factores de riesgo para HIV eran 4 pacientes Homosexuales, 1 Bisexual y 1 Heterosexual, todos los pacientes eran masculinos, presentaban capacidad visual con cartilla de snellen de 20/20 a 20/400; 6 ojos tenían capacidad visual 20/20, 1 ojo 20/400, 1 ojo capacidad visual 20/300, 1 con 20/80 y 1 20/60. A la exploración biomicroscopica se encontró vitreitis en 10 ojos de los 6 pacientes examinados,

En tres ojos de dos pacientes se encontró membrana epirretiniana y en un ojo edema macular cistoideo, además de encontrar las cicatrices por CMV inactivo en todos los pacientes, solo 3 pacientes se manifestaron sintomáticos refiriendo uno de ellos pérdida gradual de visión en ambos ojos de predominio ojo derecho y ojo rojo, el segundo paciente refirió pérdida progresiva de agudeza visual de predominio ojo izquierdo con sensación de cuerpo extraño en ojo derecho y ojo rojo ocasional y el tercer paciente manifestó solo visión borrosa en ambos ojos el resto de los pacientes se manifestaron asintomáticos. A los pacientes se les realizó tomografía óptica coherente y fluorangiografía retiniana reportando en 2 ojos membrana epirretiniana y un ojo con edema macular cistoideo. Se les aplicó esteroide paraocular solo a 2 pacientes en tres ojos requiriendo solo 1 dosis, antiinflamatorios no esteroideos en tres pacientes y un paciente con esteroides tópicos al cuál se le tuvo que adicionar betabloqueador pues reportó cifras de tensión ocular elevada probablemente hiperreactor a esteroides y en 2 meses se suspendió betabloqueador. Un paciente tuvo que ser intervenido quirúrgicamente debido a que su capacidad visual seguía disminuyendo y no respondía a tratamiento tópico, por tomografía óptica coherente se

reportó edema macular quístico ojo derecho y en ojo izquierdo membrana epirretiniana se decide realizar vitrectomía de ojo izquierdo, encontrando Desprendimiento de Retina cerca de área foveolar, por lo que se coloca aceite de silicón, teniendo buena evolución anatómica y funcional.

DISCUSIÓN

Roberger y Heineman sugiere la hipótesis de que la infección por virus de inmunodeficiencia puede causar uveítis.

En informe publicado por Buley y Torriani diversos investigadores evaluaron que la uveítis de la inmunorecuperación estaba definida como la inflamación ocular asociada con recuperación inmune clínica en pacientes que están bajo potentes regímenes antirretrovirales (terapia HAART) se identificaron características oftálmicas y su efecto en agudeza visual el recuento medio de células CD4 en pacientes que recibían terapia antirretroviral en el momento de evaluación eran 393 células en promedio con un rango de 97-1338 células/micro litro (9). Este estudio realizado en 6 pacientes en el Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz reportó un conteo de CD4 promedio de 355.8 con un rango de 136 a 873 células /micro litro.

Buley define al Síndrome de Recuperación autoinmune como un conteo de CD4 de más de 50 células / microlitro por más de tres meses (9).

Scott Whitcup refiere que en algunos pacientes la retinitis no progresa cuando se suspende la terapia para CMV pero un número de pacientes ha desarrollado una inflamación ocular como resultado de una disminución de agudeza visual (13).

La uveítis anterior, vitreitis, edema macular cistoideo, membrana epirretiniana y edema de disco pueden ocurrir en pacientes con retinitis por CMV quienes han experimentado con terapia HAART un aumento en el conteo de células CD4.

Nuestros pacientes fueron valorados por medio de OCT y fluorangiografía reportando en los diez ojos estudiados (6 pacientes) 2 membranas epiretinianas grado 0 (clasificación de Gass), un ojo con edema macular quístico y en todos los pacientes (10 ojos estudiados) se reportó vitreitis y cicatriz por CMV sin datos de actividad.

Un número de estudios durante los últimos 3 años sugiere que la terapia HAART induce a la aparición de síndrome de recuperación autoinmune y ha tenido un impacto significativo en pacientes con retinitis por CMV.

Con la utilización de terapia HAART, el número anual de casos de retinitis por CMV ha disminuido en más de 50%.

No está muy claro si el síndrome de recuperación inmune pudiera controlarse en ausencia de tratamiento específico anti-CMV.

Otros reportes clínicos sugieren que la recuperación inmune en pacientes que reciben terapia HAART es suficiente para controlar la retinitis por CMV.

Withcup y Cunningham han sugerido que la retinitis por CMV pudiera no reactivarse en pacientes con conteo elevado de CD4, después de suspender el mantenimiento con terapia HAART e inducir un síndrome de recuperación autoinmune.(4) Nosotros estudiamos 438 pacientes con HIV y solo 25 presentaban retinitis por CMV inactiva con terapia HAART y 8 ojos de 6 pacientes presentaron retinitis activa por CMV, de estos fueron estudiados 6 pacientes quienes presentaron síndrome de recuperación inmune y retinitis por CMV inactiva en un periodo de 7 meses.

Solo 1 de 65 pacientes estudiados por Cunningham tuvo una reactivación de retinitis por CMV después de haber presentado un conteo de CD4 por debajo de $0.05 \times 10^9 /L$. (4) En nuestro estudio no hubo reactivación en ninguno de los 6 pacientes estudiados (10 ojos). El conteo de células CD4 es el mejor predictor de una efectiva respuesta inmune contra CMV que otros parámetros de laboratorio incluyendo carga viral y cultivo para CMV (13).

CONCLUSIONES

La variación en todos los aspectos que se han producido con la introducción de la terapia HAART a mediados de los 90's ha disminuido la incidencia de infecciones oportunistas y ha favorecido la recuperación inmune. Por lo que es importante detectar las características clínicas del síndrome de recuperación inmune pues tienen una respuesta favorable a tratamiento con esteroides y así mismo se evitarían las complicaciones que este produce.

TABLA I

PAC.	EDAD	SEXO	OJO	C.V.	CD4	DX HIV	TX	Hallazgos
1	42	M HOMOS	A.O	20/80 20/400	137	3 años	Paraocular	Vitreitis
2	45	M HETER	O.D	20/20	873	1 año	AINES	Vitreitis,DVP
3	36	M HOMOS	A.O	20/20 20/20	153	2 años	AINES	Vitreitis,DVP
4	34	M BISEX	A.O	20/20 20/20	136	1 año	Ester tópico	MER G 0
5	40	M HOMOS	A.O	20/300 20/60	260	5 años	AINES	DR,EMQ
6	44	M HOMOS	O.D	20/20	576	6 años	Paraocular	Vitreitis

ANEXO I

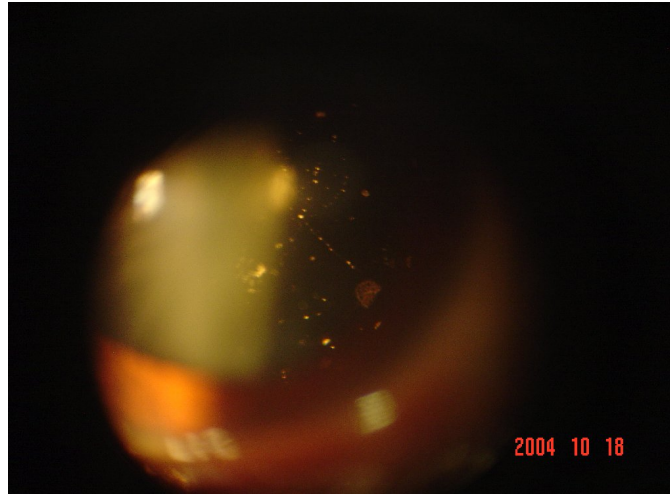


Fig.1

Fig. 1 Celularidad en vítreo en Uveitis de Recuperación

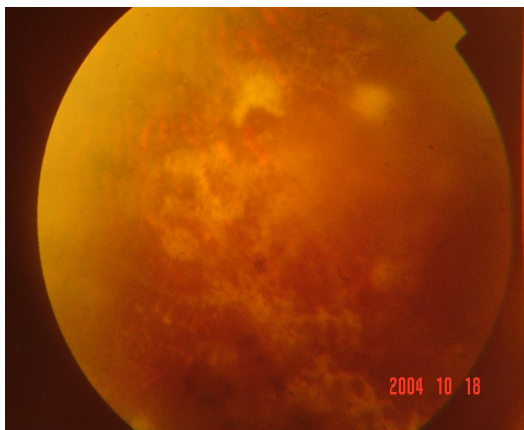


Fig.4

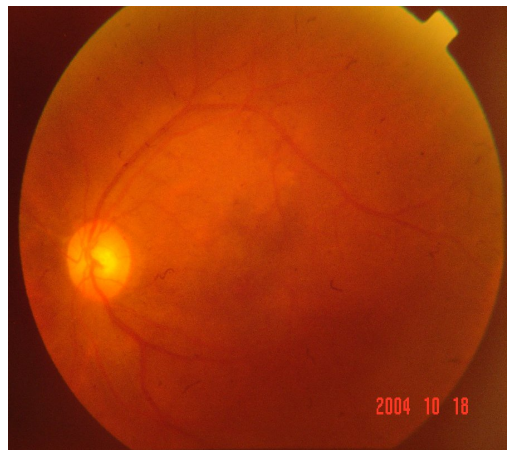


Fig. 5

Figura 4 CMV inactivo , vitritis grado III dificulta valorar polo posterior
Figura 5 vitritis de menor intensidad con datos de inactividad por CMV

ANEXO 2

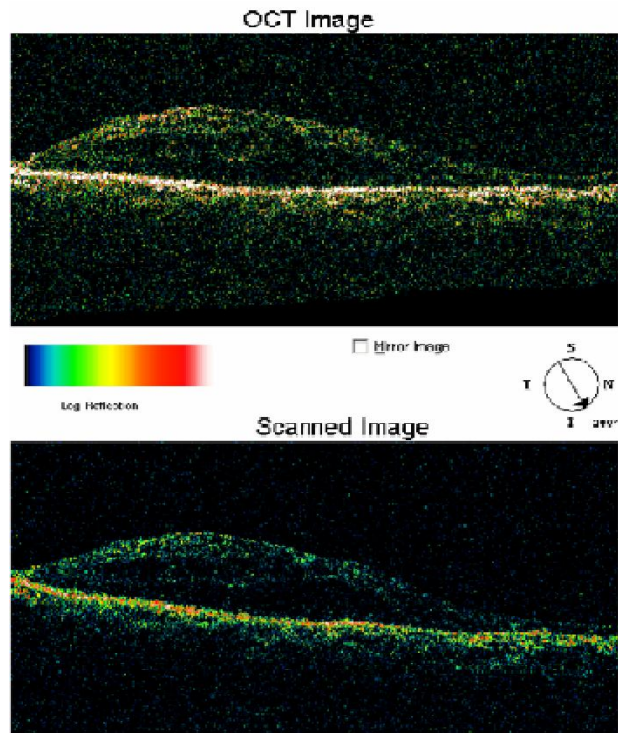


Figura 6 MER con tracción macular en IRU

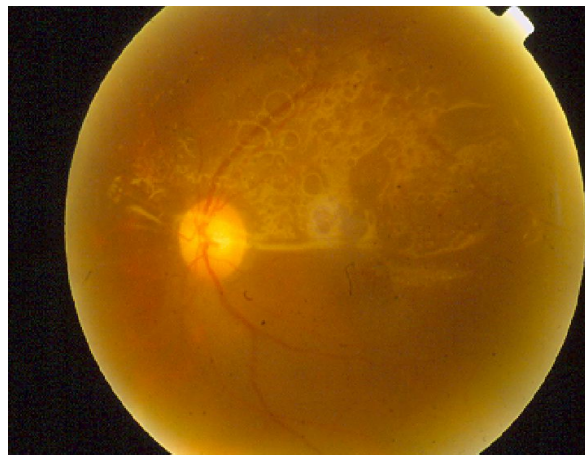


Figura 7

Figura 7 Dos semanas posteriores a vitrectomía + Ac de silicón Retina aplicada

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Godwin S Okoye, MD , PhD: Ocular Manifestationes of HIV :American Academy of Ophthalmology 2002; 1-49
- 2.-Shelburne SA 3rd, Hamil RJ: The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev. 2003 ; 5 (2): 67-79.
- 3.-Baruch D. Kuppermann, MD, PhD, and Gary N. Holland , Md ; Immune Recovery Uveitis. American Journal of Ophthalmology 2000 ; 130 (1) :103-105.
- 4.-Silverstein BE, Smith JH,Sykes SO, Janes MR, Schwartz D, Cunningham ET, Jr: Cystoid macular edema associated with cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: American Journal of Ophthalmology 1998; 25:411-415.
- 5.-Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y; Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. Retina 2003 ; 23 (4) : 495-502.
- 6.-Gary N. Holland, MD ; Pieces of a Puzzle: Toward a Better Understanding of Intraocular Inflammation Associated With Human Immunodeficiency Virus Disease. American Journal of Ophthalmology 1998 ; 125 (3) : 383-385.
- 7.-Robert B. Nussenblatt,MD,and H. Clifford Lane, MD: Human Immunodeficiency Virus Disease: Changing Patterns of Intraocular Inflammation. American Journal of Ophthalmology 1998;125 (3) : 374-382.
- 8.-Daniel F. Rosberger,MD, PhD, Murk-Heinemann,MD,Dorothy N.Friedberg, Uveitis Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection:American Journal of Ophthalmology 1998 ; 125 (3) : 301-305.

9.-Song MK, Azen SP, Buley A, Torriani F, Cheng L, Chaidhawangul S, Ozerdem U, Scholz B, Freeman WR: Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis: American Journal of Ophthalmology 2003 ; 136 (4) : 696-702.

10.-Robinson MR, Csaky KG, Lee SS, Masur H, Polis MA: Fibrovascular changes misdiagnosed as cytomegalovirus retinitis reactivation in patients with immune recovery. Clinical Infect Disease 2004; 1; 38 (1); 139-141.

11.-Mari Tanaka, Chie Yasuoka, Ikumi Genka, Natsuo Tachikawa, Yoshimi Kikuchi, Katsuji Teruya: Sustained Cytomegalovirus-Specific CD4 T Cell Response Associated with Prevention of Recurrence of Cytomegalovirus Retinitis without Secondary Prophylaxis after Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients with AIDS: AIDS Research and Human Retroviruses 2001; 17, (18) ; 1749-1756.

12.-Michael Altaweel, MD , Vytautas A Pakainis, MD: Retinitis, CMV: American Academy of Ophthalmology 2002; 1-26

13.-Tamara R. Vrabec , Posterior Segment Manifestación of HIV/AIDS: Survey of Ophthalmology, 2004; 1-19

14.-Rosberger DF, Heinemann MH, Freidberg DN, Halland GN: Uveitis associates with human immunodeficiency virus infection: American Journal Ophthalmology 1998; 25: 301-305.

15.- Olea JI : Nuevo horizonte en la Terapia del Sida Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2000; 9:1-2.