

## SECCION BIBLIOGRAFICA

## PATOGENESIS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO

Dres. David D. Ho, Roger Pomerantz y Joan C. Kaplan

De la División de Enfermedades Infecciosas del Centro Médico Cedars-Sinai y la Escuela de Medicina de la UCLA, en Los Angeles, y la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Massachussetts y la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard en Boston

Reproducido del New England Journal of Medicine Vol. 317, pág. 281 de julio 30 de 1987

Traducido por Julio Rodríguez Grullón

y II

Alternativamente, la posible afección de las células endoteliales cerebrales aunque demostrada solamente en uno de cuatro estudios realizados,<sup>120-122-125</sup> puede causar anomalías en la permeabilidad en la barrera meníngea, lo cual puede generar disfunción neurológica.

Hasta ahora los estudios hechos para detectar antígenos virales o ácido nucleicos en los cerebros afectados no apoyan la idea de una infección directa por el VIH de las células neurales como un mecanismo importante para la producción de encefalitis subaguda.<sup>120-122-125</sup> Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que el cerebro humano puede expresar el receptor T4<sup>55-126-127</sup> y que las líneas de células gliales<sup>129a</sup> son susceptibles a la infección del VIH in vitro.

Ciertamente Gyorkey y col<sup>130</sup> examinando tejido enfermo por microscopía electrónica, ha visualizado partículas con las características del VIH en células oligodendrogiales y astrogiales.

Asimismo VIH RNA ha sido detectado por hibridación in situ, ocasionalmente en astrocitos y microglia y raras veces en neuronas.<sup>122-125</sup>

Esta afección de las células neurales puede resultar entonces en desmielinización o muerte de la célula neuronal; sin embargo, más estudios son necesarios para definir la importancia precisa de la infección directa por VIH de las células neurales en la patogénesis de la demencia en el SIDA.

Una reciente observación fortuita en el estudio de factores neurotrópicos ha sugerido otro mecanismo hipotético para la patogénesis de los síndromes neurológicos asociados al VIH.

Neuroleukina es un factor neurotrópico 56-kd hecho por el músculo esquelético, cerebro y médula ósea.<sup>98-99</sup> Además de su efecto estimulante sobre la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B, mencionada anteriormente, también promueve in vitro, la sobrevivencia de las neuronas embrionales de la médula espinal, las neuronas motoras del músculo estriado y las neuronas sensoriales. Estudio del crecimiento y secuencias moleculares de la neuroleukina por Gurney y col. ha revelado una homología moderada en la composición de los aminoácidos entre este factor neurotrópico (que es distinto del factor para el crecimiento de los nervios y una región altamente observada de la glicoproteína externa de envoltura del VIH,<sup>98-99</sup>

Esta homología consiste de 30% de identidad sobre un área de 47 aminoácidos.<sup>98</sup> Recientes experimentos in vitro por Lee y col (datos sin publicar) sugieren que esta homología secuencial puede tener importancia biológica; extractos de la proteína del VIH se encontró que inhibían el crecimiento de neuronas expuestas a neuroleukina pero no el crecimiento de neuronas expuestas al factor de crecimiento. Este efecto inhibitorio de las proteínas del VIH fue específicamente eliminado por pretratamiento (inmunoprecipitación) con antisueros anti-gp 120, implicando que gp-120 era el componente inhibitorio. Ciertamente gp 120 purificado y recombinado se demostró que inhibía neuroleukina por competencia; más aun, un péptido sintético de 19 aminoácidos conteniendo la secuencia del VIH homóloga a neuroleukina, también bloqueaba la acción de este factor neurotrópico (Gurney y col, datos sin publicar).

Estos hallazgos forman la base de la especulación de



que la glucoproteína de la envoltura del VIH (gp 120 y sus productos de desdoblamiento) pueden competir con neuroleukina por la ligazón a ciertas neuronas (Fig. 4) y por tanto causan un acortamiento en la sobrevivida de las células afectadas, resultando en disfunción neurológica.

Esta hipótesis también puede ser usada para explicar la patogénesis no sólo de la encefalitis subaguda sino también de la mielopatía vacuolar relacionada al SIDA<sup>110</sup> y de la neuropatía periférica.<sup>113-114</sup>

## PERSISTENCIA DEL VIH

El VIH persiste en las personas infectadas, las cuales deben ser consideradas infectadas e infecciosas de por vida al menos que una terapia efectiva sea desarrollada. Varias de las propiedades del VIH contribuyen a esta persistencia prolongada.

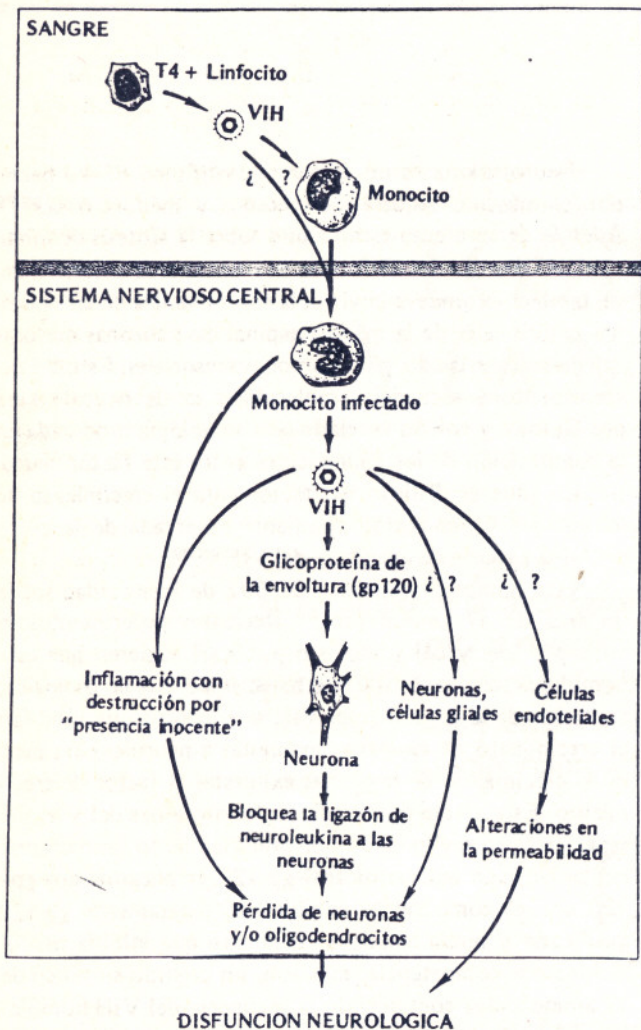


FIGURA No. 4. Posible esquema patogénico para la encefalitis subaguda inducida por el VIH.

Como en todos los retrovirus, el DNA transcrito del genoma del VIH es integrado al cromosoma del hospedador después de la infección; por tanto es muy difícil erradicar el VIH sin matar también la célula infectada; in vivo restricción de la expresión viral bien documentada para los virus visna,<sup>123</sup> también se ve para las infecciones con el VIH, escasos virus libres se encuentran en las personas infectadas y menos del 0.01 por ciento de los linfocitos circulantes expresan detectablemente el RNA mensajero del VIH.<sup>131</sup> Por tanto, muchos de los virus parecen estar latentes o restringidos y no son susceptibles de ser eliminados por acción inmunológica.

Monocitos y macrófagos infectados pueden también contribuir a la persistencia del VIH; como dijimos anteriormente, los monocitos y los macrófagos son relativamente resistentes al efecto citolítico del VIH,<sup>82-84</sup> además de que monocitos y macrófagos infectados en el sistema nervioso central pueden estar protegidos de ciertas células inmunológicas efectoras. Estas propiedades pueden permitir a los monocitos y macrófagos servir como un reservorio importante del VIH.

Un porcentaje pequeño de linfocitos T4 infectados y activados también pueden sobrevivir a la infección por el VIH<sup>132-134</sup> y contribuir así a la persistencia del virus.

Hay considerable variación genómica entre los aislados del VIH.<sup>135-142</sup>

La variabilidad de una cepa a otra es mayor en ciertas regiones "hipervariables" de la glicoproteína externa de la envoltura.<sup>142</sup> Se ha sugerido que selección inmunológica

## ENCEFALITIS SUBAGUDA

Una disfunción neurológica ocurre frecuentemente en el SIDA.

Aproximadamente 60% de los pacientes tienen síntomas neurológicos y 80 a 90% de ellos se encuentran con anomalías neuropatológicas al realizarse la autopsia.<sup>105-109</sup>

Patologías neurológicas frecuentes incluyen la toxoplasmosis, criptococosis y linfoma primario del sistema nervioso central.<sup>105</sup> Asimismo varios síndromes neurológicos previamente inexplicables se ven con frecuencia en el SIDA o el complejo relacionado con el SIDA, entre los que se incluyen encefalitis subaguda,<sup>106-109</sup> mielopatía vacuolar,<sup>110</sup> meningitis aséptica,<sup>105-111-112</sup> y neuropatía periférica.<sup>113-114</sup>

Encefalitis subaguda (encefalopatía por SIDA o complejo demencial) es el problema neurológico más frecuente en el SIDA.<sup>105-106</sup> Clínicamente se caracteriza por pérdida de la memoria, inhabilidad para concentrarse, apatía y retardo psicomotor.<sup>107</sup> Anormalidades focales motoras y cambios en el comportamiento también pueden ocurrir. Para el 80% de los pacientes afectados los síntomas progre-



san rápidamente, con el cuadro del complejo demencial desarrollándose de forma completa en el término de un año.<sup>107</sup>

El análisis del líquido cefalorraquídeo y exámenes radiográficos generalmente muestran cambios no específicos; sin embargo los rasgos histopatológicos de la encefalitis subaguda consisten en un conjunto de hallazgos característicos, los cuales incluyen gliosis de la corteza cerebral y núcleos subcorticales, necrosis focal de las sustancias blanca y gris, inflamación perivascular, agrandamiento atípico del núcleo de los oligodendrocitos, la formación de nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas y desmielinización de la sustancia blanca.<sup>106-108-109-115</sup>

Existe evidencia substancial que implica una etiología directa a la acción del VIH como causa de la encefalitis subaguda.

Shaw y col fueron los primeros en reportar la detección en 5 de 15 cerebros afectados de VIH DNA y RNA por el método de la hibridización sureña y la hibridización in situ respectivamente;<sup>116</sup> subsecuentemente Ho y col<sup>111</sup> y Levy y col<sup>117</sup> fueron capaces de aislar con frecuencia el VIH de los cerebros o del líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis subaguda. En ambos estudios la cantidad de VIH detectada en el sistema nervioso central frecuentemente excedió la cantidad encontrada en la sangre o en otros tejidos del paciente.

Varios investigadores también han demostrado producción intratecal de inmunoglobulinas específicas contra el VIH en pacientes con encefalitis subaguda,<sup>118-119</sup> lo cual robustece la idea de la presencia del VIH en el sistema nervioso central; estos datos conjuntamente con la similitud entre el VIH y otros lentivirus (virus visna, virus de la encefalitis y artritis caprina y el STLV-III) que también pueden inducir encefalitis<sup>29-32-38</sup> fuertemente incriminan al VIH como el agente causal del complejo demencial del SIDA. Estos cambios también sugieren que el HIV es neurotrópico y que el sistema nervioso central puede servir como un santuario para el virus.

En el cerebro las células predominantemente infectadas por el virus aparentan ser los monocitos y los macrófagos.

Gabuzda y col detectaron antígenos en células mononucleares en cerebros afectados usando la técnica de la inmunoperoxidasa;<sup>120</sup> estas células positivas a los antígenos fueron identificadas morfológicamente como monocitos o macrófagos; Koenig y col simultáneamente encontraron el monocito-macrófago también como la célula predominantemente afectada en los cerebros infectados por VIH;<sup>121</sup> asimismo ellos demostraron que las células gigantes multinucleadas vistas en la encefalitis subaguda contenían VIH RNA y tenían marcadores de monocitos como se demostró por la hibridización in situ y la tinción inmunohistoquímica respectivamente. Resultados similares obtuvieron Wiley y sus col.<sup>122</sup> Sin embargo, ellos también señalaron la infec-

ción por VIH de las células endoteliales del cerebro y en un caso severo de encefalitis subaguda afección escasa de neuronas y células gliales; estos hallazgos apoyados por la demostración previa de infección de monocitos y macrófagos in vitro por el VIH,<sup>82-85</sup> sugiere que el monocito o macrófago afectado juega un papel central en la patogénesis de la encefalitis subaguda.

En base a los datos disponibles y los mecanismos patogénicos conocidos de las infecciones típicas por lentivirus del sistema nervioso central<sup>33-34-123-124</sup> el esquema patogénico que aparece en la figura 4 puede ser propuesto para encefalitis subaguda. El VIH infecta el monocito periféricamente, el cual entonces actúa como un vehículo (una especie de caballo de troya<sup>123</sup>) para el transporte del virus a través de la barrera meníngea dentro del sistema nervioso central; al activarse las células o diferenciación terminal,<sup>124</sup> el VIH se multiplica en monocitos y macrófagos. Es posible que estas células infectadas entonces liberen monokinas o enzimas proteolíticas que son tóxicas para las células neurales o que son factores quimiotácticos que inducen mayor infiltración por células inflamatorias.

En cualquier caso, las neuronas y las células gliales son afectadas adversamente en la llamada destrucción por "presencia inocente".

Esta hipótesis sería consistente con una de las características histológicas de encefalitis subaguda que es la infiltración por linfocitos y macrófagos de las áreas de necrosis focal.<sup>109</sup>

Esto ha motivado preocupación sobre la eficacia de una vacuna única para proteger contra muchas diversas variantes de VIH aisladas.<sup>145</sup>

Sin embargo, no hay evidencia hasta la fecha de variantes del VIH que no son reconocidas por el sistema inmunológico. Los análisis moleculares de secuencia de aislados de personas infectados no apoya la teoría de la selección inmunológica.<sup>146</sup>

La variabilidad del VIH también puede ser explicada por errores en la transcripción al revés junto con selección funcional.

La transcripción reversa en los retrovirus tiene una frecuencia de errores muchas veces más alta que las polimerasas eucarióticas de DNA.<sup>140</sup>

Estos errores se hacen más notorios por la naturaleza extremadamente citolítica del VIH, la cual resulta en ciclos múltiples de infecciones, necesitando muchos pasos de transcripción inversa.

Otros retrovirus particularmente de los tipos transformantes requieren menos ciclos de transcripción inversa y por tanto demuestran menos heterogeneidad.<sup>140</sup>

Las variantes del VIH son viables si las mutaciones no trastornan la capacidad funcional del virus.

Esto explica por qué las regiones hipervariables están localizadas predominantemente en la glicoproteína de la



envoltura externa, ya que partes de ella pueden no tener importancia funcional.

Por otra parte esto también sugiere que las partes conservadas de la envoltura tienen que ser funcionales (en ligarse a la molécula T4 o induciendo la fusión de virus a célula y célula a célula) y deben ser considerados los sitios estratégicos para el diseño de la vacuna contra el SIDA.<sup>147</sup>

## CONCLUSION

En sólo seis años después de la descripción inicial del síndrome clínico y cuatro años después de la identificación del agente etiológico, mucho es lo que se ha aprendido respecto al SIDA y el VIH. Raras veces ha progresado tan rápido la ciencia médica y sin embargo la epidemia del SIDA sigue sin control. Una mejor comprensión de la patogénesis de la infección por el VIH es esencial para el diseño racional de estrategias terapéuticas y preventivas para combatir este virus mortal.

## BIBLIOGRAFIA

105. Snider WD, Simpson DM, Nielson S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14:403-18.
106. Nielson SL, Petito CK, Urmacher CD, Posner JB. Subacute encephalitis in acquired immune deficiency syndrome: a postmortem study. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:678-82.
107. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex. I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19:517-24.
108. Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex. II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19:525-35.
109. de la Monte SM, Ho DD, Schooley RT, Hirsch MS, Richardson EP Jr. Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 1987; 37:562-9.
110. Petito CK, Navia BA, Cho E-S, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:874-9.
111. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1493-7.
112. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, diMarzo-Veronese F, Rota TR, Hirsch MS. Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann Intern Med* 1985; 103:880-3.
113. Lipkin WI, Parry G, Kiprov D, Abrams D. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* 1985; 35:1479-83.
114. Comblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, Witte AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987; 21:32-40.
115. Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS; UCLA experience and review. *Am J Pathol* 1986; 124:537-58.
116. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985; 227:177-82.
117. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 1985; 2:586-8.
118. Resnick L, diMarzo-Veronese F, Schüpbach J, et al. Intra-blood-brain barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1985; 313:1498-504.
119. Goudsmit J, Wolters EC, Bakkar M, et al. Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV-III in patients with AIDS or AIDS related complex. *Br Med J* 1986; 292:1231-4.
120. Gabuzda DH, Ho DD, de la Monte SM, Hirsch MS, Rota TR, Sobel RA. Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. *Ann Neurol* 1986; 20:289-95.
121. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986; 233:1089-93.
122. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MBA. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:7089-93.
123. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature* 1986; 322:130-6.
124. Gendelman HE, Narayan O, Kennedy-Stoskopf S, et al. Tropism of sheep lentiviruses for monocytes: susceptibility to infection and virus gene expression increases during maturation of monocytes to macrophages. *J Virol* 1986; 58:67-74.
125. Stoler MH, Eskin TA, Benn S, Angerer RC, Angerer LM. Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system: a preliminary in situ analysis. *JAMA* 1986; 256:2360-4.
126. Pert CB, Hill JM, Ruff MR, et al. Octapeptides deduced from the neuro-peptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potentially inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T-cell infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:9254-8.
127. Funke I, Hahn A, Rieber EP, Weiss E, Reithmüller G. The cellular receptor (CD4) of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain. *J Exp Med* 1987; 165:1230-5.
128. Chiodi F, Fuerstenberg S, Gidlund M, Åsjö B, Fenyo EM. Infection of brain-derived cells with the human immunodeficiency virus. *J Virol* 1987; 61:1244-7.
129. Koyanagi Y, Miles S, Mitsuyasu RT, Merrill JE, Vinters HV, Chen ISY. Dual infection of the central nervous system by AIDS viruses with distinct cellular tropisms. *Science* 1987; 236:819-22.
- 129a. Cheng-Mayer C, Rutka JT, Rosenblum ML, McHugh T, Stites DP, Levy JA. Human immunodeficiency virus can productively infect cultured human glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:3526-30.
130. Gyorkey F, Melnick JL, Gyorkey P. Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J Infect Dis* 1987; 155:870-6.
131. Harper ME, Marselle LM, Gallo RC, Wong-Staal F. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphotropic virus type III in lymph nodes and peripheral blood from infected individuals by *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:772-6.
132. Hoxie JA, Haggarty BS, Rackowski JL, Pillsbury N, Levy JA. Persistent noncytopathic infection of normal human T lymphocytes with AIDS-associated retrovirus. *Science* 1985; 229:1400-2.
133. Folks T, Powell DM, Lightfoote MM, Benn S, Martin MA, Fauci AS. Induction of HTLV-III/LAV from a nonvirus-producing T-cell line: implications for latency. *Science* 1986; 231:600-2.
134. Folks TM, Powell D, Lightfoote M, et al. Biological and biochemical characterization of a cloned Leu-3<sup>+</sup> cell surviving infection with the acquired immune deficiency syndrome retrovirus. *J Exp Med* 1986; 164:280-90.
135. Ratner L, Haseltine W, Patarca R, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 1985; 313:277-84.
136. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell* 1985; 40:9-17.
137. Sanchez-Pescador R, Power MD, Barr PJ, et al. Nucleotide sequence and expression of an AIDS-associated retrovirus (ARV-2). *Science* 1985; 227:484-92.
138. Muesing MA, Smith DH, Cabradilla CD, Benton CV, Lasky LA, Capon DJ. Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus. *Nature* 1985; 313:450-8.
139. Wong-Staal F, Shaw GM, Hahn BH, et al. Genomic diversity of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Science* 1985; 229:759-62.
140. Coffin JM. Genetic variation in AIDS viruses. *Cell* 1986; 46:1-4.
141. Alizon M, Wain-Hobson S, Montagnier L, Sonigo P. Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients. *Cell* 1986; 46:63-74.
142. Starcich BR, Hahn BH, Shaw GM, et al. Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. *Cell* 1986; 45:637-48.
143. Montelaro RC, Parekh B, Orrego A, Issel CJ. Antigenic variation during persistent infection by equine infectious anemia virus, a retrovirus. *J Biol Chem* 1984; 259:10539-44.
144. Clements JE, Pedersen FS, Narayan O, Haseltine WA. Genomic changes associated with antigenic variation of visna virus during persistent infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:4454-8.
145. Francis DP, Petricciani JC. The prospects for and pathways toward a vaccine for AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313:1586-90.
146. Hahn BH, Shaw GM, Taylor ME, et al. Genetic variation in HTLV-III/LAV over time in patients with AIDS or at risk for AIDS. *Science* 1986; 232:1548-53.
147. Ho DD, Sarngadharan MG, Hirsch MS, et al. Human immunodeficiency virus neutralizing antibodies recognize several conserved domains on the envelope glycoproteins. *J Virol* 1987; 61:2024-8.