

Capítulo 40

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Rafael Jurado Jiménez, Ángela Camacho Espejo y Antonio Rivero Román

INTRODUCCIÓN

La expresión clínica de la patología infecciosa está matizada tanto por características del microorganismo responsable como por la capacidad de respuesta inmunológica del huésped.

Es un hecho conocido en la clínica que la patogenia de algunos síntomas de determinadas enfermedades es motivada por la respuesta inmunológica del huésped y no por la acción directa del microorganismo.

En la fase de recuperación funcional del sistema inmune de pacientes con inmunosupresión grave transitoria (por quimioterapia, inmunodepresión por trasplante, etc) se han descrito síntomas de infecciones latentes, asintomáticas previamente. También se han descrito cambios en el curso clínico de infecciones ya diagnosticadas (1), con un agravamiento paradójico de las mismas (1).

La infección por VIH produce de forma lenta y progresiva una inmunodepresión grave. Esto se debe fundamentalmente a la disminución cuantitativa e irreversible de los linfocitos CD4+, y a otras alteraciones cualitativas que van a condicionar la aparición de múltiples infecciones oportunistas y/o de tumores, la muerte de los pacientes en último extremo.

Desde 1996 se dispone de un tratamiento antirretroviral de gran actividad frente al VIH (TARGA). Esta terapia ha cambiado la historia natural de la enfermedad, como lo demuestra la importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad de los pacientes (2). Este indudable beneficio obedece a la recuperación del sistema inmune que se consigue al suprimir la replicación viral con el TARGA. Esta recuperación se puede objetivar por el aumento cuantitativo de la cifra de linfocitos CD4+ y por la restauración de otros aspectos funcionales del sistema inmune de estos individuos.

Era de esperar que en pacientes con infección VIH muy inmunodeprimidos, en los que tras el inicio del TARGA el sistema inmune comienza a recuperar competencia funcional, pudieran aparecer eventos clínicos "paradójicos" del tipo anteriormente comentado.

La experiencia clínica acumulada en los años de experiencia con el TARGA sugiere la existencia de un verdadero síndrome de reconstitución inmune (SRI) en pacientes infectados por el VIH, relacionado con la recuperación inmune por el TARGA de pacientes

previamente muy inmunodeprimidos. Este SRI agruparía a tres tipos de fenómenos diferentes:

- A. Presentación clínica de infecciones oportunistas previamente silentes.
- B. Agravamiento clínico de enfermedades ya conocidas que estaban controladas o estabilizadas.
- C. Manifestaciones clínicas distintas o poco habituales de algunas enfermedades.

El SRI ha recibido otras muchas denominaciones como "respuestas paradójicas", "reacciones por respuesta inmune", "síndrome inflamatorio por respuesta inmune" o "enfermedad por recuperación inmunológica". El perfil clínico del SRI no ha sido bien definido ni consensuado en el momento actual, aunque para su consideración se requiere la presencia de las siguientes condiciones:

A. Relación temporal con el inicio del TARGA.

Normalmente aparecen en las primeras 12-16 semanas tras el inicio del TARGA, aunque hay casos descritos dentro de los 6 primeros meses. Se pueden encontrar variaciones en función de la infección subyacente, con períodos más cortos para las micobacterias (media de 11 días) y mayores para los virus (CMV, Zóster, Hepatitis, con media de 42 días).

B. Inmunodepresión severa en el momento del inicio del TARGA.

La frecuencia de aparición de este síndrome está claramente relacionada con la intensidad de la inmunodepresión, y lo encontraremos en pacientes con gran deterioro inmunológico de base (cifras más bajas de linfocitos CD4+).

C. Buena respuesta al TARGA.

Constar que el paciente ha experimentado una buena respuesta inmunológica (aumento de linfocitos CD4+) y virológica (reducción adecuada de la carga viral de VIH).

PATOGENIA

La patogenia del SRI no ha sido suficientemente aclarada. Bajo este síndrome se agrupan circunstancias y fenómenos diferentes que pueden ser secundarios a mecanismos patogénicos distintos y que tienen en común su relación temporal con el inicio del TARGA.

La teoría de más peso postula la existencia de una infección previa, latente o en incubación, que quedaría al descubierto por los cambios inmunológicos secundarios al tratamiento, o de una respuesta inflamatoria desproporcionada frente a determinados antígenos presentes en los tejidos, sin necesidad de la presencia de microorganismos viables.

En la práctica clínica, el SRI lo encontramos fundamentalmente relacionado con las infecciones por micobacterias (*M. avium complex* y *M. Tuberculosis*) y por herpesvirus (CMV y Zóster). También se ha descrito en relación con otras muchas infecciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis, virus C y B de la hepatitis, *Pneumocystis carinii*, lepra, leishmaniasis, criptococo, molluscum, *Bartonella hensellae* (3),

etc. Hay casos descritos de asociación con tumores (sarcoma de Kaposi) e incluso con patologías de otras etiologías: sarcoidosis, tirotoxicosis, tiroiditis autoinmune, foliculitis eosinófila, y enfermedad de Castelman.

SÍNDROMES DE RECONSTITUCIÓN INMUNE MÁS DESCRITOS

• **Linfadenitis por *Mycobacterium avium* complex (MAC).**

Fue uno de los primeros SRI descritos (4,5). La característica más importante es la aparición de cuadros clínicos secundarios a infección por MAC tras inicio de TARGA, atípicos respecto a los habitualmente descritos en esta infección, en pacientes inmunodeprimidos por VIH; cursan con linfadenitis focal cervical, torácica o abdominal, con gran respuesta inflamatoria, fiebre y leucocitosis, frente al cuadro de enfermedad diseminada que era lo más habitual. También se han descrito, aunque más raramente, nódulos cutáneos, bursitis, osteomielitis, masas granulomatosas y enfermedad de Addison. Aparece en las primeras semanas de tratamiento y en pacientes muy inmunodeprimidos, con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 50-100 cel/ μ L, y habitualmente sin diagnóstico previo de enfermedad por MAC. El aislamiento del MAC en el ganglio confirma el diagnóstico. Se han descrito casos de SRI por MAC en pacientes que recibían profilaxis con claritromicina o azitromicina.

Aunque la evolución a medio o largo plazo es buena, la linfadenitis suele terminar fistulizándose, a pesar del tratamiento específico del MAC y de la asociación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticoides sistémicos. El drenaje quirúrgico puede ser beneficioso.

• **Respuesta paradójica de la tuberculosis en paciente VIH.**

Se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas atribuibles a una tuberculosis ya diagnosticada a pesar de un tratamiento correcto, una vez iniciado el TARGA (6-8).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, siendo la más frecuente la aparición de fiebre sin foco. También se han descrito aparición de adenopatías nuevas o crecimiento de las ya existentes, infiltrados pulmonares, síndrome de distress respiratorio del adulto, cambios en la clínica neurológica, crecimiento de tuberculomas o aparición de abscesos.

Este fenómeno puede ocurrir hasta en el 33% de los pacientes VIH diagnosticados de TB que inician TARGA y recuperan la respuesta inmunológica. El diagnóstico es clínico y de exclusión, debiéndose descartar otras causas de fiebre, mala adherencia al tratamiento y resistencia a tuberculostáticos. Es típico observar micobacterias en la tinción de las muestras con cultivos negativos. A veces se positiviza la reacción cutánea frente a la tuberculina (9).

Una vez hecho el diagnóstico se debe tener una actitud expectante, manteniendo tanto el tratamiento antituberculoso, sin adicción de nuevos fármacos, como el TARGA, ya que no se ha demostrado relación entre la aparición de SRI de la tuberculosis y la evolución posterior de la infección por VIH o de la propia tuberculosis. En casos de

gravedad clínica o mala evolución se han utilizado AINEs o corticoides (prednisona 1mg/kg) mientras se mantenga la clínica de SRI.

- **SRI relacionado con CMV.**

Pueden ocurrir dos respuestas diferentes:

1. Por un lado el **aumento de casos de retinitis por CMV** diagnosticados durante los tres primeros meses después del inicio del TARGA, en pacientes VIH con recuperación de cifras de linfocitos CD4+ por encima de los valores normalmente encontrados en la retinitis por CMV (50-100 cel/ μ L) (10). Hay algunos casos descritos de enfermedad por CMV extraocular: colitis, pancreatitis o inflamación submandibular.

Se piensa que se trata de retinitis subclínica puesta de manifiesto por el incremento de la capacidad inflamatoria.

La actitud, una vez hecho el diagnóstico, es el tratamiento habitual del CMV, manteniendo el TARGA. Una vez obtenidas cifras adecuadas de linfocitos CD4+ se puede retirar el tratamiento de mantenimiento frente al CMV.

2. Aparición de "uveítis por recuperación inmunológica".

Se trata de la aparición de uveítis en las primeras semanas o meses, y a veces mucho más tarde, después de iniciar el TARGA. Se produce en los ojos de pacientes previamente infectados por CMV y no se relaciona con reactivación de esta infección, sino con presencia de antígenos que producen una intensa respuesta inflamatoria secundaria a la reconstitución inmune (11).

La clínica se caracteriza por visión de "moscas volantes", visión borrosa, pérdida de agudeza visual, a veces intensa, y ausencia de enrojecimiento o dolor ocular. En casos complicados se han descrito formación de membranas epirretinianas, edema macular y neovascularización del nervio óptico. No son habituales las sinequias del iris.

El tratamiento se basa en la utilización de corticoides tópicos o sistémicos. El tratamiento anti-CMV recomendado por algunos autores no tiene una evidencia consistente.

OTRAS MANIFESTACIONES DEL SRI

- **Herpes zóster.**

Entre un 7 y un 9% de los pacientes que inician TARGA se presentan episodios de herpes zóster que se caracterizan por no manifestarse clínicamente de forma diferente a la habitual ni responder de forma distinta al aciclovir (12,13).

La aparición de herpes zóster está relacionada con el incremento de la población de linfocitos CD8+.

• **Empeoramiento paradójico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).**

El mal pronóstico de la LMP en los pacientes VIH, que producía el fallecimiento de estos en los meses inmediatos a su diagnóstico, ha mejorado con el TARGA. Hay descritos casos de empeoramiento clínico y radiológico de esta enfermedad en las cuatro primeras semanas tras inicio de TARGA (14). En algunas biopsias realizadas en estos pacientes se ha encontrado como dato histológico relevante la existencia de inflamación linfoplasmocitaria perivascular con predominio de linfocitos T-supresores (CD8+).

Se recomienda el uso de antiinflamatorios en este cuadro, aunque la experiencia sea escasa.

SRI EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA POR VIRUS C Y B DE HEPATITIS.

Valorar si el empeoramiento de una hepatopatía crónica por virus C o B es secundario a SRI tras el inicio de un TARGA es muy complejo, ya que resulta extremadamente difícil distinguir esta entidad de otras posibles causadas por el empeoramiento de la hepatopatía como pueden ser las hepatitis tóxicas por fármacos o eventos derivados de la propia historia natural de la enfermedad. Hay experiencia clínica y estudios clínicos e histológicos que señalan que el SRI puede ser responsable de reagudización de una hepatopatía tras el inicio del TARGA (15), fundamentalmente asociada al aumento de linfocitos T (CD8+).

No disponemos de métodos diagnósticos en la práctica clínica para poder saber con certeza si el deterioro hepático tras inicio el TARGA es secundario a SRI.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO EN LA PRACTICA CLÍNICA DEL SRI.

No existen estudios controlados que permitan realizar recomendaciones firmes sobre el manejo del SRI. Las recomendaciones existentes se basan en opiniones de expertos (CIII) (16) y se resume en la tabla 1:

- Antes de iniciar TARGA en pacientes con linfocitos CD4+ menor de 100 cel/ μ L, descartar infección oportunista activa.
- Mantener las profilaxis indicadas antes de iniciar TARGA, hasta conseguir respuesta inmunológica.
- Mantener el TARGA siempre que se descarte toxicidad.
- Iniciar o mantener el tratamiento etiológico de enfermedad subyacente.
- En caso de SRI con manifestaciones inflamatorias intensas: utilizar corticoides o AINES.

Bibliografía

1. Pulido F, Cepeda C, Costa A. Síndromes de reconstitución inmune infección por VIH 2001. In: Doyma E, ed, 2002: 53-74.
2. Detels R, Tarwater, Phair J, Margolick J, Riddler S, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after aids diagnosis. *AIDS* 2001;15:347-355.
3. Abino JF, Peraldi R, Lepidi H, Luciani M, Girard PM. Bacillary splenitis (*Bartonella henselae*) during immune restoration in an HIV-infected patient. *AIDS* 2002;16:1429-30.
4. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest* 2002;122:597-602.
5. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:252-5.
6. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
7. Orlovic D, Smego RA, Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:370-5.
8. Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect* 1987;15:1-3.
9. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:1976-9.
10. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443-5.
11. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:634-9.
12. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1510-3.
13. Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1719-20.
14. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1900-2.
15. Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997;349:995-6.
16. Podzamczar D, Ramon Arribas J, Mallolas J, Maria Pena J, Pulido F. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:376-92.