

## LA INFLUENCIA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA SINTOMATOLOGÍA ORTOPÉDICA DE LA HEMOFILIA

*Dra. Apsara Boadas \**

*Dr. Federico Fernández Palazzi\*\**

*Dra. Arlette Ruiz Sáez \**

*Dra. Helena de Castro \*\*\**

*Dra. María Eugenia Rivero\*\*\*\**

*Dra. Norma de Bosch \*\*\*\**

### Resumen

Se hace una evaluación de la influencia que ha tenido la infección por el virus VIH en la torpidez de la evolución de hemartrosis agudas y crónica.

También la proporción de tratamiento.

### Palabras clave

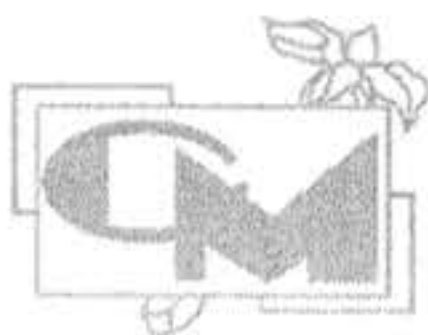
Hemartrosis. Hemofilia. VIH.

### Abstract

An evaluation is made of the influence of HIV virus infection on evolution of acute and chronic haemarthrosis in haemophilia

### Key words

Haemophilia. Haemarthrosis. HIV.



### Introducción

A medida que ha progresado el estudio genético de la hemofilia y se han desarrollado nuevas pautas de tratamiento específico con hemoderivados, tales como plasma fresco congelado, crioprecipitados y concentrados comerciales de pureza variable de los factores VIII y IX de la coagulación; ha aumentado el promedio de vida de los hemofílicos, haciéndolos susceptibles a contraer enfermedades como hepatitis B, hepatitis C, hepatitis Delta, citomegalovirus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A.) y una serie de trastornos inmunológicos asociados al estímulo repetitivo por las múltiples transfusiones de concentrados comerciales de factores VIII y IX, plasma y crioprecipitados.

La hemofilia se caracteriza por sangramientos excesivos en diferentes partes del cuerpo, siendo la hemartrosis y hematomas característicos de esta afección. Las hemartrosis ocupan el 75% de los episodios de sangramiento y comúnmente comienza a aparecer en la edad en que el hemofílico comienza a caminar. Por lo general, los períodos de sangramiento son intermitentes.

Si la hemartrosis no es crónica y es tratada a tiempo y adecuadamente, el dolor desaparece entre 6 y 8 horas de su inicio. Los signos de inflamación desaparecen aproximadamente a las 24 horas.

Los sangramientos intra-articulares repetidos causan destrucción del cartilago articular e hiperplasia sinovial, lo cual conlleva a la deformidad ósea, atrofia muscular, osteoporosis y pérdida del espacio articular.

Las hemartrosis en los pacientes hemofílicos positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) evolucionan más tópidamente, ya que se ha demostrado la presencia de complejos inmunes en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas.

Las manifestaciones músculo-esqueléticas de la infección por VIH más frecuentes son: (Tabla 1)

1. **Articulares:** Artralgias, artritis, artritis de tipo psoriática y síndrome de Réiter.
2. **Musculares:** Mialgias, polimiositis, miopatía necrotizante y miositis osificante.
3. **Infeciosas:** Artritis séptica, osteomielitis y piomiositis.

Las artralgias constituyen la manifestación músculo-esquelética más frecuente descrita en los pacientes VIH positivos, Berman y colaboradores <sup>(1)</sup> la encontraron presente en el 34.7% de los casos. La artralgia es usualmente intermitente y ocasionalmente persistente, afectando más a las grandes articulaciones (hombro y rodilla); y no evidenciándose actividad inflamatoria en las articulaciones afectadas de estos pacientes. También describieron en 10 pacientes VIH positivos, un cuadro caracterizado por dolor articular severo, de aparición aguda, de corta duración (2 a 24 horas), y que requería de la utilización de narcóticos. Este síndrome artrítico, parece ser diferente a los cuadros de artralgias descritos anteriormente por la severidad de sus síntomas, no evidenciándose

Centro Nacional de Hemofilia. Banco de Sangre del D.E Caracas, Venezuela.

\* Hematóloga. Centro Nacional de Hemofilia.

\*\* Ortopedista. Unidad de Ortopedia. Centro Nacional de Hemofilia.

\*\*\* Hematóloga. Egresada Post Grado de Hematología. Banco de Sangre.

\*\*\*\* Hematóloga. Directora Centro Nacional de Hemofilia.

# centro médico

Dra. Apsara Boadas • Dr. Federico Fernández Palazzi • Dra. Arlette Ruiz Sáez • Dra. Helena de Castro  
Dra. María Eugenia Rivero • Dra. Norma de Bosch

**TABLA 1**

**MANIFESTACIONES REUMATICAS DE LA INFECCION POR VIH**

MANIFESTACIONES	FRECUENCIA
<b>ARTICULARES:</b>	
Artralgias	34,7%
Síndrome doloroso articular	2-9%
Síndrome de Reiter	4,2-9,9%
Artritis psoriática	1,9-10%
Artritis asociada al S.I.D.A.	11,9%
<b>MUSCULARES:</b>	
Mialgias	2-9,9%
Polimiositis	2%
Miopatía necrotizante	2 casos
Miositis osificante	1 caso
<b>INFECCIOSAS:</b>	
Artritis séptica	3 casos
Osteomielitis	2 casos
Piomiositis	2 casos
<b>SINDROME DE SJÖGREN</b>	15 casos
<b>VASCULITIS</b>	11 casos
<b>PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA</b>	9 casos

Adaptado de Berman A. y colaboradores. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency by virus infection<sup>(1)</sup>.

actividad inflamatoria en ninguna de las articulaciones de estos pacientes.

El síndrome de Reiter asociado al S.I.D.A. fue descrito originalmente por Winchester y Bernstein<sup>(2)</sup>. Ellos describieron 13 pacientes con síndrome de Reiter severo y S.I.D.A. La artritis fue reactivada en 3 pacientes y sin causa definida en los otros 10 casos. La frecuencia de este síndrome reportada en pacientes VIH positivos se encuentra

en un rango comprendido entre 4,2% y 9,9%. Es posible que la inmunodeficiencia predisponga a la adquisición de artritis y síndrome de Reiter, ya que favorece la presencia de organismos artrogénicos.

La reacción inflamatoria articular de la artritis psoriática en pacientes con infección al VIH es severa y refractaria al tratamiento utilizado convencionalmente. la naturaleza de la artritis psoriática en estos pacientes puede ser un

fenómeno reactivo, frente a la presencia de bacterias, por un mecanismo similar al del síndrome de Reiter.

Se le ha dado el nombre de artritis asociada al S.I.D.A., a aquella enfermedad articular inflamatoria, en pacientes VIH positivos, en los cuales la artritis no ha podido ser clasificada como síndrome de Reiter, o ninguna otra forma de espondiloartropatía. Esta artritis no clasificable, parece ser característica y relacionada con la infección por VIH; quizás como consecuencia de la acción directa del virus de la inmunodeficiencia humana o por un tipo de reacción artrítica, debido al proceso infeccioso del mismo. A favor de la acción directa del virus está el hecho de que hayan sido aislado del líquido sinovial los antígenos p24 y gp41, al igual que complejos inmunes hayan sido detectados en el líquido sinovial de los pacientes con VIH. Estos hallazgos sustentan la existencia de un mecanismo reactivo en el cual los complejos inmunes juegan un papel relevante en la patogénesis de la artritis asociada al VIH <sup>(1,3)</sup>.

La artritis séptica y la osteomielitis en pacientes infectados con VIH son muy raras y generalmente producidas por organismos inusuales <sup>(4,5)</sup>.

En las manifestaciones reumáticas asociadas con la infección por VIH se han observado fenómenos autoinmunes y músculo-esqueléticos en pacientes infectados por este virus <sup>(3)</sup>. Dentro de estas manifestaciones músculo-esqueléticas se ha descrito un tipo de artritis asociada al S.I.D.A., caracterizada por una enfermedad inflamatoria articular en pacientes infectados por el VIH. Las manifestaciones músculo-esqueléticas en los pacientes con S.I.D.A., parecen estar relacionados con la presencia del virus. Esto se puede explicar como el resultado de la acción directa del VIH o como un tipo de artritis reactiva, resultante de la infección por el VIH. Al estudiar las manifestaciones reumáticas asociadas con otras infecciones virales, se ha podido observar que las artralgias, artritis y vasculitis han sido descritas durante el curso de la infección viral <sup>(3)</sup>.

Berman y colaboradores <sup>(1)</sup>, en 1988 realizaron un estudio del líquido sinovial en 5 pacientes con artritis asociada al S.I.D.A., que no sufrían de hemofilia; encontrando complejos inmunes circulantes elevados; los cultivos de la membrana y del líquido sinovial fueron negativos, lo cual descarta la posibilidad de que las manifestaciones articulares pudieran deberse a la presencia de gérmenes oportunistas.

Estos hallazgos sostienen que un mecanismo reactivo en el cual el depósito de complejos inmunes, juega un papel muy importante en la patogénesis de las manifestaciones articulares vistas en el curso de la infección por VIH. De todas formas, la artritis pudiera reflejar la acción directa del VIH sobre la membrana del líquido sinovial o pudiera ser una expresión reactiva a otras infecciones que pudieran estar presentes en estos pacientes.

A partir de 1983, se comenzaron a encontrar en los hemofílicos anticuerpos para el VIH, en aquellos pacientes tratados con concentrados comerciales de factores VIII y IX.

En el Centro Nacional de Hemofilia de Venezuela se

controlan 1051 hemofílicos censados hasta diciembre de 1998 (Archivos del Banco de Sangre del D.F.), provenientes de todo el país y de todas las edades, con un predominio de jóvenes en edad reproductiva. Hemos observado, en nuestro Centro, que aquellos pacientes hemofílicos VIH positivos presentan un aumento en la severidad de las manifestaciones de sangramiento articular y de las complicaciones de las mismas, no presentando la mejoría clínica esperada a pesar de recibir la terapia sustitutiva adecuada.

En nuestro Centro, con el objeto de estudiar la causa de este comportamiento, acortar la sintomatología y disminuir los requerimientos terapéuticos, se decidió evaluar a un grupo de pacientes hemofílicos durante episodios de hemartrosis mediante el estudio del líquido sinovial. Se estudiaron 11 pacientes, con edades comprendidas entre los 8 y 32 años, con diagnóstico de hemofilia, 10 de ellos tipo A y uno tipo B, 8 graves y 3 moderados; quienes presentaban hemartrosis a repetición con respuesta poco adecuada al tratamiento sustitutivo. Las articulaciones afectadas fueron rodilla derecha en 9 de los casos, rodilla izquierda en 1 caso y codo izquierdo en 1 caso, de estos pacientes 4 eran VIH positivo y 7 eran VIH negativo. Ninguno presentaba inhibidores contra el factor VIII o el factor IX.

A ese grupo de pacientes se les realizó artrocentesis para estudio del líquido sinovial: microscópico, bacteriológico, citoquímico y de determinación de complejos inmunes (por el método de Elisa). Previamente a la aspiración del líquido sinovial se administró tratamiento sustitutivo con concentrados comerciales del factor deficiente.

Los cultivos bacteriológicos fueron encontrados negativos en todos los pacientes.

Se observaron niveles altos de las proteínas totales del líquido sinovial, tanto en los pacientes positivos al VIH como en los pacientes VIH negativos.

Los complejos inmunes fueron realizados en todos los pacientes, encontrándose en 3 de los 4 pacientes VIH positivo valores elevados ( $p=0.01$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los otros parámetros estudiados del líquido sinovial.

En lo referente a la frecuencia de la aparición de la hemartrosis en las articulaciones estudiadas, se apreció un aumento de la frecuencia por mes en el grupo de los pacientes VIH positivos en comparación con el grupo de los VIH negativos.

En este grupo de pacientes hemofílicos estudiados en nuestro Centro, pudimos apreciar que la afectación articular caracterizada por hemartrosis, dolor articular, aumento de volumen e incapacidad funcional de la articulación, presentaba una evolución más tórpida en los pacientes hemofílicos con serología positiva para el VIH, que en los pacientes hemofílicos VIH negativos. Esto pudiera ser debido a que en estos pacientes VIH positivos, se encontraba asociada a la hemartrosis característica de la hemofilia, la presencia de complejos inmunes en el líquido sinovial.

# centro médico

*Dra. Apsara Boadas • Dr. Federico Fernández Palazzi • Dra. Arlette Ruiz Sáez • Dra. Helena de Castro  
Dra. María Eugenia Rivero • Dra. Norma de Bosch*

Adicionalmente, tuvimos el caso de un paciente hemofílico A grave (1 U/dl de FVIII) que presentó artritis séptica de la rodilla derecha, la cual drenó espontáneamente, aislándose en los cultivos bacteriológicos *Estafilococo coagulasa negativo*. Al indicar la antibioticoterapia adecuada mejoró el cuadro articular. En otros 2 pacientes hemofílicos A graves, positivos al VIH, no se consiguió la mejoría de hemartrosis de rodilla, a pesar de administrar tratamiento sustitutivo de concentrados comerciales de FVIII a dosis adecuadas. En ellos sólo se obtuvo la mejoría al indicar antibióticos (Ciprofloxacina) de manera empírica por 21 días.

## Conclusiones

1. Existen diferencias en el líquido sinovial de los pacientes hemofílicos VIH positivos y VIH negativos, en los complejos inmunes, los cuales son más elevados en los pacientes VIH positivos que en los pacientes VIH negativos.
2. No hay evidencia de la presencia de agentes infecciosos en el cuadro de hemartrosis de los pacientes hemofílicos VIH positivos.
3. El aumento de complejos inmunes en los casos con VIH positivo nos hace pensar en la presencia de una artropatía reactiva, que conduciría a la respuesta menos satisfactoria al tratamiento sustitutivo con concentrados comerciales de factores, observada por nosotros en los hemofílicos VIH positivos.

## Recomendaciones

1. La antibioticoterapia en la hemartrosis de los hemofílicos VIH positivos debería estar soportada por un estudio del líquido sinovial. Sin embargo, empíricamente se ha observado que esta terapia acorta el tiempo de la hemartrosis sin la existencia real de una infección.
2. El tratamiento del cuadro articular agudo, en los pacientes VIH positivos debería contemplar, además de la terapia transfusional, la indicación de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) durante corto tiempo y con estricto control para evitar episodios de sangramientos digestivos.

## Referencias bibliográficas

1. Berman A. y colaboradores. Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. *American Journal of Medicine*. 85: 59-64. 1988.
2. Winchester J. & Bernstein D.H. The Co-occurrence of Reiter's Syndrome and Acquired Immunodeficiency. *Annals of Internal Medicine*; 106:19-26. 1987.
3. Buskila D. & Gladman Dafna. Musculoskeletal Manifestations of Infection with Human Immunodeficiency Virus. *Reviews of Infectious Diseases*. 223-235. 1990.
4. Ragni M. & Henley E. Septic Arthritis in Hemophilic Patients and Infection with Human Immunodeficiency

- Virus (HIV). *Annals of Internal Medicine*. 110:168-69. 1989.
5. Hughes R.A. Septic Bone, Joint and Muscle Lesions with Immunodeficiency Virus Infection. *British Journal of Rheumatology*. 31: 381-388. 1992.
6. Espinola L. y colaboradores, HIV Associated Arthropathy: HIV Antigen Demonstration in the Synovial Membrane. *Journal of Rheumatology*. 17:1995-2010. 1990.
7. Forster S.M. y colaboradores. Inflammatory Joint and Human Immunodeficiency Virus Infection. *British Medical Journal*. 296: 1625-1627. 1988.
8. Calabrese L.H. Rheumatic Symptoms and Human Immunodeficiency by Virus Infection. The Influence of Clinical and Laboratory Variables in Longitudinal Cohort Study. *Arthritis and Rheumatism*. 34: 257-263. 1991.
9. Hughes R.A. y colaboradores. The Detection of Human Immunodeficiency Virus DNA in Dendritic Cells from the Joints of Patients with Aseptic Arthritis. *British Journal of Rheumatology*; 29: 166-170. 1990.
10. Vaplan G. y colaboradores. Inflammatory Arthropathies in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Presse Medical*; 18: 525-528. 1989.
11. Kaye B.R. Rheumatologic Manifestations of Infection Virus (HIV). *Annals of Internal Medicine*; 111: 158-167. 1989.
12. Calabrese L.H. The Rheumatic Manifestations of Infection with Human Immunodeficiency Virus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 18: 22-239. 1989.
13. Rynes R. J. y colaboradores. Acquired Immunodeficiency Syndrome Associated Arthritis. *American Journal of Medicine*. 84: 810-816. 1988.
14. Withrinton Robin y colaboradores. Isolation of Human Immunodeficiency Virus from Synovial Fluid of a Patient with Reactive Arthritis. *British Medical Journal*. 294:484. 1987.
15. Bentin J. y colaboradores. Chronic Acquired Human Immunodeficiency Syndrome Associated Arthritis: A Synovial Ultrastructural Study. *Arthritis and Rheumatism*. 33: 268-273. 1990.
16. Malin J.K. & Patel N.J. Arthropathy and HIV Infection. A Muddle of Mimicry. *Postgraduate Medicine*. 93:143-150. 1993.

