

M.J. Mellado Peña, J. Villota Arrieta,
A. Bernal Zamora¹, M.J. Cilleruelo Ortega,
M. García López, G. Barreiro Casal,
M.L. Pérez Jurado, P. Martín Fontelos

An Esp Pediatr 1997;46:65-68.

Introducción

El tratamiento prolongado con zidovudina (AZT) selecciona cepas de VIH con sensibilidad disminuida a AZT en adultos con SIDA⁽¹⁻⁴⁾; sin embargo, la relación entre desarrollo "in vitro" de resistencia a zidovudina y progresión de la enfermedad no está bien documentada. Se ha descrito una marcada diferencia en la eficacia de AZT dependiendo del fenotipo de la cepa de VIH y se sabe que zidovudina no previene de la emergencia de cepas virales con características replicativas «alto rápido» y de variantes con fenotipo inductor de sincitio (IS). Se ha observado progresión clínica en sujetos con variantes IS a pesar de tratamiento con AZT y situación clínica estable en sujetos que no desarrollan cepas IS⁽⁵⁻⁷⁾, incluso el beneficio de AZT durante el período asintomático, parece limitado a los sujetos que no desarrollan variantes IS en el curso de la infección⁽⁸⁾.

La historia natural de la infección vertical sugiere que la progresión de la enfermedad ocurre más rápidamente en niños que en adultos⁽⁹⁾, y algunos trabajos en niños sugieren que dicha progresión puede relacionarse con la virulencia de la cepa y con el desarrollo de resistencia a AZT^(10,11).

En la actualidad los estudios virológicos se realizan mediante cocultivo de linfocitos de sangre periférica del paciente con linfocitos de donante sano. Se determina la caracterización biológica de los aislados virales a través de la producción de Ag p24 en el cultivo⁽¹²⁾; considerando cinética de replicación «alta/rápida» cuando los títulos de Ag p24 son altos y se detecta su producción en la primera semana del cultivo y «baja/lenta» cuando los títulos de Ag p24 son bajos y se detectan más tardíamente, a lo largo de las 4 semanas del cultivo. Los aislados virales se inoculan en una línea celular MT-2 y se observa la aparición de efecto citopático, clasificando a las cepas como inductoras de sincitio (IS) o no inductoras de sincitio (NIS). La sensibilidad a antirretrovirales se puede determinar documentando mutaciones puntuales de la enzima transcriptasa inversa en el codón 215 (M215) que determina alta resistencia para AZT⁽¹³⁾ y en el codón 74 que determina resistencia para ddI.

Servicio de Pediatría, Centro de Investigación Clínica y Medicina Preventiva, Instituto de Salud Carlos III. ¹Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda. Madrid.

Correspondencia: María José Mellado Peña. Servicio de Pediatría. Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III. C/ Sinesio Delgado, 10-12. 28029 Madrid.

Recibido: Noviembre 1995

Aceptado: Junio 1996

Fenotipo inductor de sincitio, resistencia a zidovudina y rápida progresión clínica en un niño infectado por VIH

Presentamos un niño infectado por vía vertical, asintomático seis años sin tratamiento y tres años más con AZT, con cepa viral inicialmente NIS y sensible a AZT, que tras desarrollar cepa IS y M215 evolucionó tórpida a pesar de cambiar AZT a didanosina (ddI). Falleció a los 11 años, con una leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Observación clínica

Varón de 6 años, hijo de madre adicta a drogas vía parenteral. Refiere otitis recurrentes, candidiasis oral, infiltración parotídea y dos episodios de neumonía en el último año. Examen físico: bien nutrido, adenopatías > 2 cm en todas las cadenas, infiltración parotídea, hepatoesplenomegalia y muget. CD4 = 500/mm³, CD4 = 20%, CD4/CD8 = 0,4. Anti-VIH positivo (ELISA, Western-blot), Ag p24 = 158 pg/ml (Tabla I).

Los estudios virológicos iniciales del paciente mostraban una cinética de replicación viral «baja/lenta», fenotipo viral NIS y genotipo viral con cepa sensible a AZT. Se inició terapia con AZT a 720 mg/m²/día y durante los primeros tres años de tratamiento el niño presentó varicela leve, dos episodios de gastroenteritis aguda y una neumonía bacteriana. Los CD4 subieron hasta 700/mm³ después del primer año de tratamiento y disminuyeron lentamente hasta 500/mm³ después de tres años con AZT; en este momento el estudio virológico se mantenía con cinética de replicación «bajo/lento», fenotipo viral NIS y genotipo sensible para AZT. En el cuarto año con zidovudina, el niño desarrolló infecciones severas bacterianas, iniciándose profilaxis con gammaglobulinas i.v.; los CD4 descendieron hasta 200/mm³ y se inicia profilaxis frente a *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol, presentando fiebre y rash que obligaron a cambiar a pentamidina en aerosol. El estudio virológico demostró cepa de crecimiento «alto/rápido», fenotipo viral inductor de sincitio (IS) y genotipo viral M215.

Valorando el deterioro clínico e inmunológico del niño junto con la documentación de una cepa con resistencia a AZT, se inició tratamiento con ddI a 200 mg/m²/día y a pesar de ello el paciente presentó tres episodios de neumonías bacterianas, dos diarreas severas por *G. lamblia* y muget recurrente. Durante los siguientes 4 meses, presentó fiebre intermitente sin foco, diagnosticándose por ecografía de endocarditis subaguda y aislándose en los hemocultivos *Streptococcus mitis* resistente a penicilina. El tratamiento con vancomicina y tobramicina resolvió la lesión cardíaca y negativizó los hemocultivos.

Tabla I Evolución clínica, inmunológica y virológica del caso

<i>Sensibilidad a antirretrovirales</i>	<i>Cepa salvaje WT (215)</i>	<i>Cepa salvaje WT (215)</i>	<i>Cepa salvaje WT (215)</i>	<i>Cepa salvaje WT (215)</i>	<i>Cepa mutante M (215)</i>	<i>C. mutante AZT M (215) C. sensible ddi WT (74)</i>
Fenotipo viral	Bajo/lento NIS	Bajo/lento NIS	Bajo/lento NIS	Bajo/lento NIS	Alto/rápido IS	Alto/rápido IS
Tratamiento antirretroviral	AZT AZT AZT AZT ddi					
Profilaxis frente a <i>Pneumocystis c.</i>	No	No	No	No	Cotrimoxazol	Pentamidina
Inmunoglobulinas intravenosas	—	—	—	—	Sí	Sí
Ag p24 (pg/ml)	150	300	300	700	30	
CD4/mm ³	500	700	650	500	100	15
Manifestaciones clínicas	Varicela leve	Neumonía bacteriana	Diarrea leve	Diarrea leve	- Muguet - Giardiasis recurrentes - Neumonías recurrentes - Bacteriemias	- Muguet - Neumonías - Endocarditis - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Muerte
Años de evolución	1988 (6 a)	1989 (7 a)	1990 (8 a)	1991 (9 a)	1992 (10 a)	1993 (11 a)

WT: Cepa salvaje; M: Cepa mutante; NIS: No inductora sincitio; IS: Inductora sincitio; AZT: Zidovudina; ddi: Didanosina.

Después de tres meses de tratamiento con ddi, presentó cambios de comportamiento, pérdida de memoria, sensación de adormecimiento de la lengua y tremor mandibular, disartria, disfagia y pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo, progresando en pocos días a un mutismo total y a hemiparesia izquierda. La TAC craneal demostró múltiples lesiones hipodensas diseminadas en la sustancia blanca, sin efecto de masa, sugestivo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Fig. 1). El LCR y el hemograma fueron normales, y se administró tratamiento empírico con sulfadiazina y pirimetamina, hasta descartar toxoplasmosis cerebral. Falleció dos meses después del comienzo del cuadro neurológico. El estudio virológico realizado tres meses antes de morir mostraba cepa «alto/rápido», con fenotipo IS con genotipo mutante en posición 215 y salvaje en posición 74.

Discusión

La historia natural de la infección vertical en niños sugiere que la evolución de la enfermedad es más rápida que en adultos^(9,14-17). Existen dos patrones distintos de progresión de la enfermedad en niños: un 20% de los casos progresa rápidamente a una inmunodeficiencia grave, mientras que en el resto la progresión ocurre lentamente. Aunque el momento de adquirir la infección puede determinar la severidad de la enfermedad, siendo más agresiva en los casos que adquirieron la infección tempranamente intraútero que en los que se contagiaron al final de la gestación o en el momento del parto, actualmente parecen ser fundamentales, en cuanto a la evolución de la enfermedad, la

cantidad de inóculo transmitido, es decir, la carga viral, y las características de la cepa viral^(10,18,19).

Se presenta un caso de infección vertical por VIH con una lenta evolución clínica. El niño mostró escasa sintomatología durante los primeros 10 años de vida y en el último año presentó múltiples infecciones, incluidas dos que son excepcionales en los niños con esta enfermedad: endocarditis bacteriana y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La endocarditis bacteriana es muy rara en niños infectados por VIH a pesar de la frecuencia de catéteres venosos centrales o de afectación cardíaca previa por VIH⁽²⁰⁾. En nuestra experiencia personal, de una serie de 55 niños infectados y una incidencia de afectación cardíaca por VIH de un 45%, ningún caso presentó endocarditis bacteriana⁽²¹⁾.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección oportunista que puede aparecer en caso de inmunodeficiencia celular, por reactivación de una infección latente por papovavirus tipo JC. Esta infección ha sido ampliamente descrita en adultos infectados por VIH^(22,23); sin embargo, existen muy pocos trabajos publicados de esta infección oportunista en niños, siendo uno de ellos muy superponible al caso que aquí se presenta, con un curso fulminante en un corto período de tiempo^(24,25).

En el largo período de supervivencia, 11 años, dos factores pueden estar implicados: las características fenotípicas de la cepa viral transmitida por su madre, inicialmente tipo «lento/bajo» y NIS, y la terapia con AZT precoz, que se mostró beneficiosa al menos durante los 4 primeros años de tratamiento. En el cuarto año se observa un cambio en la cepa viral, con carac-

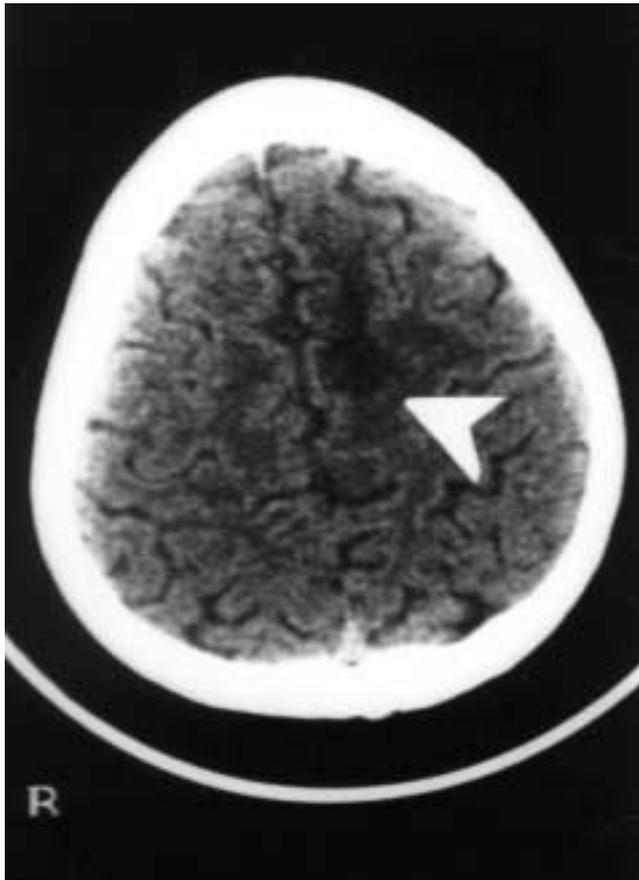


Figura 1. En la tomografía axial computarizada cerebral se observan múltiples lesiones hipodensas diseminadas en la sustancia blanca, sin efecto de masa. Imágenes sugestivas de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

terísticas «alto/rápido» e inductora de sincitio; asimismo, se obtiene por primera vez una cepa con disminución de la sensibilidad a AZT, al documentar genotipo mutante en posición 215.

Aunque en la literatura se describe que pueden existir cepas con cinética de replicación alta que no formen sincitio y cepas con cinética de replicación baja que sí lo formen y que habitualmente suele preceder la cinética de replicación alta a la formación de sincitio⁽²⁶⁾, no podemos conocer en nuestro caso cuál fue la secuencia de los hechos, ya que obtuvimos simultáneamente una cepa muy replicativa y con fenotipo IS.

En nuestro paciente el cambio de fenotipo se asoció a la aparición de una cepa con susceptibilidad disminuida a AZT; a pesar de haber documentado mutación en posición 215, el paciente todavía permaneció al menos un año estable, hasta que desarrolló una profunda inmunodeficiencia y deterioro clínico. Esto puede explicarse porque cuando una cepa de virus es sometida a una presión ambiental con un antirretroviral, emergen las cepas resistentes a dicho fármaco, pero se precisa un tiempo hasta que predomine mayoritariamente la población viral resistente.

No está clara la relación entre aparición de cepas resistentes a AZT y progresión de la enfermedad, aunque parece ser que es el aumento de la carga viral lo que determina una mayor calidad de replicación del virus; y esto, a su vez, justificaría la aparición de las cepas mutantes a AZT y mayor progresión de la enfermedad. En niños se ha demostrado relación entre la existencia de cepas de VIH con sensibilidad conservada a AZT y buena evolución clínica⁽¹¹⁾ y cepas resistentes a AZT asociadas con elevada carga viral⁽²⁷⁾.

En nuestro paciente, a pesar de cambiar AZT por ddI y de aislar una cepa viral sensible a ddI, una vez documentado el cambio a cepa «alto/rápido» e IS, la enfermedad progresó inexorablemente, falleciendo a los 10 meses del inicio de ddI. Posiblemente la aparición de una cepa viral más agresiva ha hecho ineficaz el tratamiento antirretroviral.

El estudio de marcadores más precoces de progresión de la enfermedad, junto con actitudes más enérgicas de tratamiento, como la posibilidad de administrar terapia de combinación en la enfermedad avanzada por VIH en niños, pueden ser las claves del futuro.

Bibliografía

- 1 Larder BA, Darby G, Richman DD y cols. HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;**243**:1731-1734.
- 2 Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J AIDS* 1990;**3**:743-746.
- 3 Boucher CAB, Tersmette M, Lange JMA y cols. Zidovudine sensitivity of human immunodeficiency viruses from high-risk, symptom free individuals during therapy. *Lancet* 1990;**336**:585-590.
- 4 Rooke R, Tremblay M, Soudyus H y cols. Isolation of drug-resistant variants of HIV-1 from patients on long-term zidovudine therapy. *AIDS* 1989;**3**:411.
- 5 Tersmette M, Lange JMA, De Goede REY y cols. Association between biological properties of human immunodeficiency virus variants and risk for AIDS and AIDS mortality. *Lancet* 1989;**1**:983-5.
- 6 Schuitemaker H, Koot M, Koostra NA y cols. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: progression of diseases is associated with a shift from monocytotropic to T-cell-tropic virus population. *J Virol* 1992;**66**:1356-1360.
- 7 Koot M, Vos AHV, Keet RPM y cols. HIV-1 biological phenotype in long term infected individuals, evaluated with an MT-2 cocultivation assay. *AIDS* 1992;**6**:49-54.
- 8 Koot M, Schellekens PTA, Mulder JW y cols. Viral phenotype and T-cell reactivity in Human Immunodeficiency virus type 1 infected asymptomatic men treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1993;**168**:733-736.
- 9 Scott GB, Hutto C, Makuch RW y cols. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989;**321**:1791-1796.
- 10 Tudor-Williams G, Saint-Clair MH, McKinney RE y cols. HIV-1 sensitivity to zidovudine and clinical outcome in children. *Lancet* 1992;**339**:15-18.
- 11 Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Development and significance of zidovudine resistance in children infected with human immuno-

- deficiency virus. *J Pediatr* 1993;**123**:1-8.
- 12 Fenyo EM, Albert J, Asjo B. Replicative capacity, cytopathic effect and cell tropism of HIV. *AIDS* 1989;**3**(Suppl s1):S5-12.
 - 13 Larder BA, Coates KE, Kemp SD. Zidovudine-resistance predicted by direct detection of mutations in DNA from HIV-infected lymphocytes. *AIDS* 1995;**5**:137-144.
 - 14 Auger I, Thomas P, De Gruttola V y cols. Incubation periods of paediatric AIDS patients. *Nature* 1988;**336**:575-577.
 - 15 Blanche S, Tardieu M, Duliege A y cols. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection; evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990;**144**:1210-1215.
 - 16 Tovo PA, De Martino M, Gabiano C y cols. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection: The Italian Register for HIV infections in children. *Lancet* 1992;**339**:1249-1253.
 - 17 Grupo de Estudio Colaborativo Europeo. Niños nacidos de mujeres con infección por VIH-1: historia natural y riesgo de transmisión. *The Lancet* (ed esp) 1991;**19**:5-13.
 - 18 Blanche S, Mayaux MJ, Rouxioux C y cols. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994;**330**:308-312.
 - 19 Bugard M, Mayaux MJ, Blanche S y cols. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. *N Engl J Med* 1992;**327**:1192-1197.
 - 20 Kavanagh-McHugh A, Rupp AJ, Rowe SA y cols. Cardiovascular manifestation in Pediatric AIDS by Pizzo PA and Wilfert CM. Williams and Wilkins, 1991;355-372.
 - 21 Cilleruelo MJ, Mellado MJ, Villota J y cols. Heart involvement in children with AIDS. VIa. International Conference on AIDS. San Francisco, CA. USA, 1990; FB 484;2:199.
 - 22 Berger JR, Kaszovitz B, Post MJD y cols. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection: a review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 1987;**107**:78-87.
 - 23 Stoner GL, Soffer D, Ryschkewitsch CF y cols. A double-label method detects both early (T-antigen) and late (capsid) proteins of JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy brain tissue from AIDS and non-AIDS patients. *J Neuro Immunol* 1988;**19**:223-236.
 - 24 Vandersteenhoven JJ, Dbaido G, Boyko OB y cols. Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:232-237.
 - 25 Berger JR, Scott G, Albrecht J y cols. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infected children. *AIDS* 1992;**6**:837-841.
 - 26 Roots MTL, Lange JMA, De Goede REY. Virus phenotype and immune response in primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 1992;**165**:427-432.
 - 27 Israele V, Chelyapor NH, Wittek AE y cols. Evaluation of efficacy of therapy and emergence of zidovudine (AZT) resistance HIV-1 by quantitative cultures and PCR. 7th International Conference on AIDS. Florence, Italy, 1991; vol. 1: 80 abstract.