

Hipoplasia tímica fetal en mujer con infección por el VIH y triterapia antirretroviral

A.I. Teijelo, M.M. Sánchez-Sánchez, J. Moro, R.M. García-Robles, A. Leiva, J.A. Pérez-Escanilla, F. Corredera, J.M. Benavente, A. Tejerizo-García y L.C. Tejerizo-López

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

UMMARY

We report an autopsy case of a malformed fetus with thymic hypoplasia. The autopsy was performed after therapeutic termination in the second trimester of pregnancy. The VIH-1 infected mother had received 3 antiviral agents and treatment for opportunistic infections.

INTRODUCCIÓN

La clave del tratamiento médico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el tratamiento antirretroviral^{1,2}. La introducción de triterapias antirretrovirales, asociando análogos de base y antiproteasas, ha sido el mayor hito de los años 1996-1997 en el tratamiento de la infección por el VIH.

Si bien la eficacia de estas terapias se documenta con periodicidad y constancia, las informaciones concernientes a la acción de las triterapias en la mujer embarazada son mucho más limitadas.

Aportamos el caso de un feto malformado que presentaba una hipoplasia del timo. La autopsia fetal se practicó después de interrupción voluntaria de la gestación por infección a VIH-1. La madre recibía triterapia antirretroviral y tratamiento antibiótico para infecciones oportunistas.

CASO CLÍNICO

Gestante de 30 años de edad, en su tercera gestación, con menarquia a los 13 años; FM: 3-4/irregular y amigdalectomía y apendicectomía como antecedentes quirúrgicos.

Su primer embarazo cursó con muerte fetal intra-útero, cuya causa se desconoce, con expulsión fetal al sexto mes de embarazo. Su segundo finalizó por interrupción voluntaria del mismo en la semana 16 de amenorrea.

Heroinómana con 12 años de toxicomanía, incluida desde hacía 2 años en un programa con metadona (20-30 mg), de observación al parecer correcta.

La paciente estaba infectada por el VIH, de forma conocida desde hace 6 años. La infección por el VIH estaba en estadio C según CDC de 1993⁵. En el último balance inmunitario el nivel de CD4 era de 45 elementos/ μ l. La paciente era portadora crónica de hepatitis B y C, con trombopenia crónica asociada.

La tercera gestación es diagnosticada en la semana 11-12, y estaba sometida al siguiente tratamiento:

- Zidovudina (AZT) (azidotimidina, rerovir, 3'-azido-2',3'-desoxitimidina): 200 mg/8 h.
- Lamivudina (epivir, 2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC): 150 mg dos veces al día.
- Sulfato de indinavir (Crixivan): 800 mg/8 h.
- Metadona: 20 mg/día.
- Atovaquona (Wellvone): 250 mg/12 h/día.
- Isetionato de pentamidina (Pentacarinat): aerosol, una dosis de 300 mg una vez al mes.

A petición de la mujer se practicó, en centro autorizado, una interrupción voluntaria de la gestación en la semana 15 cumplida. La anatomía patológica del feto, de sexo masculino y peso de 82 g, reveló una hipoplasia tímica en el límite de la aplasia, sin otra anomalía visceral detectable. En el cariotipo se detectó una deleción del brazo de un cromosoma del par 22.

DISCUSIÓN

La aplasia o la hipoplasia tímica se asocian con frecuencia con una aplasia de las paratiroides, una dis-

morfia cervicofacial y malformaciones cardíacas (síndrome de Di George).

Como consecuencia de la diversidad de funciones de las células T, las alteraciones de su desarrollo pueden ser responsables de una amplia variedad de inmunodeficiencias, entre las que se encuentran la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), los defectos selectivos de la inmunidad celular y los síndromes que se manifiestan como deficiencias de anticuerpos^{2,6-8}. Entre estos últimos se encuentra el síndrome de Di George⁶⁻⁸.

El síndrome de Di George es el clásico ejemplo de deficiencia aislada de células T y se debe a una alteración del desarrollo de los elementos epiteliales del timo derivados de la tercera y de la cuarta bolsa faríngeas⁶⁻⁸. El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 22q11⁶⁻¹⁰ y, más raramente, en el cromosoma 14¹¹, pero igualmente parece originarse con la exposición a agentes teratógenos^{12,13}.

En el síndrome de Di George las anomalías del desarrollo de órganos consisten en:

- Cardiopatías congénitas, sobre todo las que afectan a los grandes vasos (cayado aórtico interrumpido, tetralogía de Fallot, tronco arterioso)^{8,14,15}.

- Tetania hipocalcémica por desarrollo defectuoso de las paratiroides^{8,16-19}.

- Ausencia de timo normal^{6-13,16,17}. Los pacientes adultos suelen tener un timo pequeño e histológicamente normal situado cerca de la base de la lengua o en el cuello, lo que permite a la mayoría de ellos desarrollar células T funcionales en un número que puede o no ser suficiente para ofrecer unas defensas adecuadas⁸.

- Malformaciones faciales que consisten en orejas anormales, filtro acortado, micrognatia e hipertelorismo⁸.

En el síndrome de Di George, a menudo, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas son normales, pero la respuesta de anticuerpos, sobre todo de los serotipos IgG e IgA, suelen estar alteradas. Los valores de células T son bajos, en tanto que los de las células B son normales. En los casos más graves del síndrome de Di George, se recomienda una intervención terapéutica en forma de trasplante tímico epitelial⁸.

Los pacientes con síndrome de Di George tienen frecuentes candidiasis mucocutáneas¹⁹.

La mayoría de los afectados mueren al principio de la infancia por infecciones graves, hipocalcemia y convulsiones o por complicaciones cardiovasculares^{17,18}. No obstante, como hemos apuntado, algunos llegan a adultos y existen formas incompletas más leves^{8,18}.

En nuestro caso, similar al caso publicado por Cravetto et al¹³, aunque en éste el cariotipo no consta, la alteración del timo era aislada.

Está comúnmente admitido que la infección por el VIH, cualquiera que sea el estadio de la misma, no parece provocar ni exceso de malformaciones ni malformaciones específicas^{3,4,13}. Sólo algunos autores han descrito, inicialmente, un síndrome dismórfico craneofacial muy controvertido^{20,21} que no ha sido corroborado por publicaciones posteriores.

En el plano etiológico, en el análisis y exposición de este caso es imposible sacar conclusiones definitivas a partir de una sola observación. Los escollos mayores están constituidos por la asociación, en este caso, de una anomalía en el cromosoma 22 y el número de medicamentos que la paciente ingería por su proceso infeccioso por VIH.

La zidovudina fue el primer medicamento autorizado en el tratamiento de la infección por el VIH y es el prototipo de un grupo terapéutico general conocido como análogos de los nucleósidos². Han superado la prueba de su buena tolerancia por parte de la mujer embarazada y de su eficacia en la reducción de la transmisión materno fetal del virus²². El porvenir de los niños expuestos *in utero* a este medicamento es hasta el momento tranquilizador²³, pero aún no se pueden excluir efectos retardados de la zidovudina a largo plazo¹³. Se sabe que este fármaco atraviesa la placenta y alcanza valores adecuados en el feto^{4,24}. Sperling et al²⁵ estudiaron a 43 gestantes medicadas con zidovudina (AZT), comprobando que las mujeres toleraron el fármaco, y no observaron asociación con sufrimiento fetal ni anomalías congénitas. McLead y Hammer²⁶ iniciaron un estudio aleatorio, controlado con placebo en fase III (ACTG 076), aún no publicado en sus últimos resultados, investigando si la AZT reduce en forma segura el riesgo de transmisión vertical.

La lamivudina es el quinto análogo de los nucleósidos aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH². Este análogo de la citidina sólo está aprobado para su empleo en combinación con la zidovudina en situaciones en que está indicada esta última. Su utilización en mujeres gestantes ha sido objeto de un ensayo de tolerancia (ensayo ANRS 075)^{2,13}, en el cual la lamivudina no era prescrita hasta el tercer trimestre de la gestación. Algunas mujeres han parido ya después de haber tomado lamivudina durante la gestación y, aunque el número de casos es aún pequeño, los centros de farmacovigilancia no han señalado efectos nefastos significativos ligados a este fármaco¹³.

La metadona, que provoca alteración del crecimiento fetal intrauterino, tiene un potencial teratogénico nulo o más débil como todos los morfínicos²⁷⁻³¹.

La abstinencia materna de metadona durante el embarazo determina la aparición de agitación fetal, pasaje de meconio y secreción sistémica endógena de catecolaminas^{29,32}.

El efecto de la atovaquona no ha sido estudiado durante el embarazo¹³. Los datos disponibles en animales de experimentación son insuficientes para evaluar el riesgo teratogénico¹³. Weinberger y Weiss³³ comentan el desconocimiento sobre la seguridad durante el embarazo del tratamiento de segunda línea para *Pneumocystis carinii*, responsable de algunas infecciones pulmonares oportunistas de la infección por VIH, con atovaquona (trimetoprina-dapsona y clindamicina-primaquina).

Los estudios realizados en la rata con la pentamida sugieren una ausencia de acción teratogénica cuando las dosis administradas eran idénticas a las recomendadas en el ser humano^{13,34}. Por contra, se ha encontrado un exceso de pérdidas embrionarias por acción tóxica directa¹³.

El indinavir fue el tercer inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1². Está indicado para la infección por VIH en adultos en los que está justificado el tratamiento antirretroviral. No ha sido estudiado en mujer embarazada, y no existe publicación alguna de gestación y terapia con indinavir en la especie humana. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo han sido realizados por el laboratorio fabricante (Merck and Co, West Point, EE.UU.) utilizando la rata y el conejo¹³. Modificaciones esqueléticas han sido observadas en la rata, con aumento de la frecuencia de costillas supernumerarias y de costillas cervicales. En el conejo no se ha observado ninguna anomalía externa, visceral o esquelética. En el estado actual de conocimientos, la prescripción de antiproteasa está contraindicada durante la gestación³⁵. No obstante, dado el número creciente de pacientes y, por tanto, de mujeres que reciben terapia con antiproteasas, es absolutamente ineluctable que cada vez más embarazos se inicien en pacientes bajo triterapia¹³, como es el caso aquí aportado.

A modo de conclusión, es imposible, a partir de esta única observación, deducir la existencia formal de una ligazón entre malformación tímica y terapéutica antirretroviral, destacando, por otra parte, que no existe información documentada sobre la acción de las triterapias en los fetos humanos¹³.

RESUMEN

Describimos un caso de un feto malformado que presentaba una hipoplasia del timo. La autopsia se practicó después de interrupción voluntaria de la ges-

tación por infección por el VIH-1. La madre recibía una triterapia antirretroviral y tratamiento para infecciones oportunistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpenter CJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobson DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. JAMA 1996; 27: 146.
2. Fauci AS, Lane C. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y procesos relacionados. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de medicina interna II (14.^a ed.). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 2034-2107.
3. Galbraith RM. Enfermedades inmunológicas: consideraciones generales. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1073-1082.
4. Collins TM, Saltzman RL, Colin Jordan M. Infecciones virales. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo (4.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 379-401.
5. Center for Disease Control and Prevention. Update: trends in AIDS diagnosis and reporting under the expanded surveillance definition for adolescents and adults-United States 1993. Morb Mort Week Rep 1994; 43: 826-831.
6. Paul WE. Fundamental Immunology (3.^a ed.). Nueva York: Raven Press, 1993.
7. Rosen FS, Fudenberg HH, Good RA, Hitzing W, Kunkel HG, Roitt IM et al. Primary immunodeficiency disease. N Engl J Med 1995; 333: 341-344.
8. Cooper MD, Lawton III AR. Inmunodeficiencias primarias. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de medicina interna II (14.^a ed.). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 2024-2034.
9. Dricoll DA, Burdack ML, Emanuel BS. A genetic etiology for Di George syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. Am J Hum Genet 1992; 50: 924-933.
10. Demczuk S, Aurias A. Di George syndrome and related syndrome associated with 22q11. 2 deletions. A review. Am Genet 1995; 38: 59-76.
11. Ohtake T, Asano S, Nozawa Y, Uzui Z, Suzuki H, Wakasa H. Thymus aplasia in distal trisomy 14q syndrome: an autopsy case with a review of the literature. Pathol Int 1994; 44: 151-157.
12. Ostes G, Kilburn KH, Siegal FP. Chemically induced congenital dysgenesis in the rat: a model of the Di George syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1983; 28: 128-134.
13. Cravello L, Fredouille C, Jean-Pastor MJ, Falco JP, Gastaut JA. Hypoplasie thymique foetale diagnostiquée après interruption de grossesse pour infection à VIH traité par trithérapie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998; 27: 533-535.
14. Friedman WF. Congenital heart disease in infancy and childhood. En: Braunwald E, editor. Heart disease. Filadelfia, WB Saunders Co, 1997; 877-962.
15. Friedman WF, Child JS. Cardiopatías congénitas en el adulto. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de medicina interna II (14.^a ed.). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 1486-1496.

16. Neufeld M, McLaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Am* 1980; 9: 154-162.
17. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, Brown J, Scambler PJ, Bain HH et al. A prospective cytogenetic study of 36 cases of Di George syndrome. *Am J Hum Genet* 1994; 51: 957-963.
18. Potts Jr JT. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. *Harrison. Principios de medicina interna II* (14.a ed.). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 2534-2557.
19. Sherman SI, Gagel RF. Trastornos que afectan a sistemas endocrinos múltiples. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editores. *Harrison. Principios de medicina interna II* (14.a ed.). Madrid: McGraw Hill Interamericana, 1998; 2423-2432.
20. Marion RW, Wiznia AA, Hutcheon RG, Rubinstein A. Human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV III) embryopathy: a new dysmorphism syndrome associated with intra-uterine HTLV III infection. *Am J Dis Child* 1986; 140: 338-340.
21. Iosub S, Bamj M, Stone RK. More on human immunodeficiency virus embryopathy. *Pediatrics* 1987; 140: 638-640.
22. Connor EM, Sperling RS, Gelber R. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-1180.
23. Pintus AE, Atzeni S, Zorcolon F, Onnis P, Belloni M, Chiappe F et al. Efficacy and safety of ZVD treatment in preventing vertical transmission of VIH infections. Long term in follow-up of 22 babies born to mothers treated with ZVD [resumen]. Toulon, IX^e Symposium de Sidénologie «De la virologie... à la thérapeutique» 1997; 201.
24. Pons JC, Taburet AM, Singlas E, Delfraissy JF, Papierik E. Placental passage of azathiothymidine AZT during the second trimester of pregnancy: Study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod biol* 1991; 40: 229-231.
25. Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ, Boyer P, Watts DH, Lambert JS et al. A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infections. *N Engl J Med* 1992; 326: 887-888.
26. McLead G, Hammer SM. Zidovudine: five years later. *Ann Intern Med* 1992; 117: 487-501.
27. Harpel Jr HS, Gautieri RF. Morphine-induced fetal malformations. Encephaly and axial skeletal fusions. *J Pharma Sci* 1968; 57: 1590-1597.
28. Angel JE. Methadone hydrochloride. En: Angel JE, editor. *Physicians desk reference* (38.^a ed). Oradell. Medical Economics, 1984; 1128-1130.
29. Confino E, Gleicher N. Abuso de drogas en el embarazo. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 125-138.
30. Haygood V. Opiáceos y analgésicos sintéticos. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1042-1046.
31. Lee RV. Drogadicción. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo* (4.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 577-594.
32. Zuspan FP, Gumpel JA, Meijia-Zelaya A, Madden J, Davis R. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 43-46.
33. Weinberger SE, Weis ST. Enfermedades pulmonares. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. (4.^a ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 437-481.
34. Harstad TW, Little BB, Bawdon RE, Knoll K, Roe D, Gilstrap LC. Embryofetal effects of pentamidine isethionate administered to pregnant Sprague-Dawley rats. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 3: 912-916.
35. Dormont J. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. *Rapport* 1996. París: Flammarion, 1996; 223-224.