

Manifestaciones reumatológicas asociadas a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana: Aspectos etiopatogénicos, clínicos y terapéuticos.

Rheumatological manifestations of HIV infection.

AGUILAR José Luis¹, GUTIERREZ Francisco², ESPINOZA Luis R.³.

¹Profesor auxiliar Departamento Académico de Medicina. Servicio de Inmunología y Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

²Fellow en Reumatología – Inmunología, University of South Florida – USA.

³Profesor Principal. Departamento de Medicina. División de Reumatología e Inmunología. University of South Florida. USA.

GENERALIDADES

A sólo ocho años de su primera descripción por el centro de control de enfermedades (CDC) en 1981 (1), la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una amenaza de creciente diseminación a través de todo el mundo. Para el 1ro. De octubre de 1988 se habían reportado 85,000 casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) solamente en el continente americano (2) (cifra necesariamente menor de la real debido al escaso reporte de la enfermedad en varios países), 133 países habían reportado casos de SIDA a la Organización Mundial de la Salud (OMS), y las cifras continúan mostrando un incremento en el número total de casos (3). Aparte de ello, los casos de SIDA representan sólo una fracción de personas infectadas con el virus. El número estimado de personas infectadas a la actualidad es de 2.5 millones sólo en el continente americano y de ellas 500,000 personas tendrán SIDA para 1992 (4).

Inicialmente reportada como una infección circunscrita a poblaciones de sujetos homosexuales o adictos a drogas endovenosas, el panorama epidemiológico se ha vuelto alarmante debido: * Al incremento de la tasa de trasmisión heterosexual (5); * A la

dificultad en crear agentes terapéuticos capaces de eliminar la infección; y * A la inhabilidad de generar una respuesta inmune protectora natural o inducida (6).

Una amplia variedad de manifestaciones clínicas han sido asociadas a la infección por VIH. Las manifestaciones reumatológicas, sin embargo, han sido sólo recientemente reportadas (7). La ausencia de mortalidad debido a complicaciones reumáticas, probablemente ha jugado un rol importante en el retraso de su reconocimiento clínico, pero en los últimos años, se ha observado un creciente interés en el estudio y la investigación de los trastornos músculo-esqueléticos asociados al VIH, reflejando quizás –dado el mecanismo inmunológico implicado en estas complicaciones – la potencialidad de encontrar claves etiopatogénicas de la infección.

Anteriormente llamado virus humano linfotrópico a células "T" tipo 3 (human T-lymphotrophic virus type 3 – HTLV-III), para diferenciarlo del HTLV-I y HTLV-II reportados varios años antes asociados a linfomas y leucemias, desde 1986 fue llamado VIH, con variedad 1 y 2. VIH-2 recuperado en regiones del Oeste del África casi exclusivamente y VIH-1 recuperado en el resto del mundo.

El VIH es un retrovirus (familia retroviridae y subfamilia lentiviridae), donde además se encuentran el virus de la artritis-encefalitis caprina (VAEC), visna virus del carnero y los virus de inmunodeficiencia felina y bovina entre otros (8). Esta familia de virus se caracteriza por poseer similar ordenamiento genético y por inducir infecciones de muy prolongados periodos de incubación y evolución. El VAEC tiene excepcional interés debido a que, luego de un largo período de incubación, es capaz de inducir en el carnero y cabra una artritis proliferativa crónica muy similar a aquella vista en artritis reumatoidea humana (9). Por otro lado los virus de inmunodeficiencia felina, bovina y del simio producen una deficiencia inmune (en el animal correspondiente) muy parecida a la enfermedad humana (8). Más aún, se ha logrado reproducir una polimiositis en el simio, usando el virus de inmunodeficiencia del simio (VIS), idéntica a la polimiositis recientemente descrita en humanos con el VIH, habiéndose recuperado el VIS a partir del músculo del animal comprometido (10). A pesar que estas infecciones por retrovirus en animales son especie específicas, se espera que sirvan como modelos animales para la investigación en SIDA.

El VIH es un virus de tipo RNA que posee la enzima polimerasa de DNA o transcriptasa reversa. Esta enzima le da la propiedad de, una vez dentro de la célula infectada, transcribir su información genética portada en un sistema RNA a una secuencia pro-viral en DNA, la cual es integrada al DNA de la célula huésped, desde donde ordena la síntesis de réplicas virales (11).

Existe clara evidencia que el antígeno gp 120 de la pared del VIH tiene una alta afinidad por la molécula del receptor CD4 (12). El receptor CD4 es expresado principalmente en la membrana celular de los linfocitos T cooperadores/inductores (CD4=OKT4 = Leu-3 = T4), la mayoría de macrófagos tisulares y en ciertos monolitos. A consecuencia de esta afinidad, la característica principal de la infección por VIH es la desregulación inmune causada por un defecto cuantitativo y cualitativo de los linfocitos T cooperadores/inductores, portadores

del receptor CD4, y dado el crítico rol que esta célula cumple en la compleja regulación inmune, se produce una propensión a infecciones oportunistas y neoplasias inusuales.

Sin embargo, la mayoría de manifestaciones reumatológicas vistas en el curso de la infección por VIH, no son explicadas como consecuencia directa de infecciones o neoplasias inusuales, lo cual obliga a plantear diferentes mecanismos etiopatogénicos para su producción (6).

En este artículo revisaremos las manifestaciones reumatológicas hasta el momento descritas asociadas a la infección por el VIH, sus probables mecanismos etiopatogénicos y las pautas principales del manejo terapéutico.

LAS MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS

Artralgias

Se presentan hasta en un 35% de pacientes con la infección (13). Generalmente son de moderada intensidad, intermitentes en curso, comprometen 2 ó más articulaciones y ceden ante el uso convencional de analgésicos no narcóticos. Recientemente ha sido descrito un "síndrome doloroso articular" (13) diferente de las artralgias habituales por la severidad del dolor, afectar una determinada articulación, causar incapacidad transitoria, persistir por 2 a 24 horas y requerir el uso de analgésicos narcóticos para su control. No existe una explicación satisfactoria para esta manifestación clínica, dado que el examen clínico y los estudios electromiográficos y gamagráficos no muestran alteraciones de las regiones comprometidas.

Síndrome de Reiter

En 1985 Fisher y col. (14) reportaron la asociación de síndrome de Reiter con infección por VIH. Evaluaciones posteriores han reportado una frecuencia entre 4 y 10% de esta manifestación en pacientes con infección por VIH. El síndrome de Reiter puede preceder, ser concomitante o más frecuentemente puede seguir al inicio de la inmunodeficiencia.

La etiopatogenia de esta complicación es aún desconocida. La mayor parte de pacientes que desarrollan síndrome de Reiter han mostrado poseer el antígeno HLA-B27 (antígeno de histocompatibilidad frecuentemente asociado con síndrome de Reiter y que representa la predisposición genética al desarrollo de esta entidad). Davis y col. (15), sin embargo, han descrito pacientes en poblaciones del Africa con cuadros compatibles con síndrome de Reiter, todos ellos negativos para el antígeno HLA-B27, reflejando quizá la preponderancia de los factores ambientales más que los genéticos en el desarrollo de este síndrome. Las múltiples infecciones oportunistas frecuentemente vistas en estos pacientes favorecerían la presencia de organismos artritogénicos, desarrollando así un proceso inflamatorio reactivo en un individuo que podría estar genéticamente predispuesto (16). Sin embargo, hay un grupo de pacientes con infección por VIH que debutan con síndrome de Reiter en ausencia

de infecciones oportunistas. Recientemente se ha postulado que antígenos propios del VIH sean capaces de desencadenar este mecanismo reactivo (17).

La mayoría de pacientes con síndrome de Reiter asociado a VIH responden al uso de analgésicos convencionales y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un grupo de ellos, sin embargo, siguen una evolución tórpida, con desarrollo de deformaciones invalidantes en corto período de tiempo. En estos pacientes se han empleado terapias más agresivas con inmunosupresores como methotrexate. Algunos autores (16) han asociado el uso de methotrexate con precipitación de infecciones oportunistas o neoplasias en pacientes con infección por VIH, sin embargo este hallazgo no ha sido corroborado por otros (18). En pacientes con formas severas de síndrome de Reiter debería descartarse la posibilidad de infección por VIH antes de decidir el uso de terapias más agresivas. En todo caso el uso de inmunosupresores para formas severas de síndrome de Reiter en pacientes con VIH debería ser tomado con cautela y con un seguimiento cercano.

El uso ocasional de inyecciones intra-articulares de corticosteroides en articulaciones agudamente inflamadas ha sido beneficioso y no asociado con agravamiento de la inmunodeficiencia ni con infecciones locales (18).

Artritis Reactiva

Varios estudios han confirmado la presencia de artritis reactiva como una de las complicaciones reumatológicas más frecuentes en pacientes con infección por VIH (7, 13,15,19).

Usualmente se presenta como oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones, aunque también se ha descrito poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones idéntica a artritis reumatoidea (19). La artritis persiste de 2 a 24 semanas con un promedio de 4 semanas. Durante el seguimiento ninguno de estos pacientes presentó características de síndrome de Reiter, psoriasis u otra enfermedad reumatológica previamente clasificada. El fluido articular casi invariablemente fue de tipo inflamatorio y la biopsia de sinovia reveló sinovitis crónica inespecífica. El infiltrado inflamatorio visto, en estas biopsias está constituido tanto por linfocitos T supresores/citotóxicos (CD8) como por cooperadores/inductores (CD4) (17), lo cual llama la atención debido a la conocida disminución de linfocitos CD4 en estos pacientes.

La respuesta de la artritis al uso de analgésicos y AINE es buena, aunque puede ocurrir reaparición de la artritis en su evolución posterior.

Su etiopatogenia igualmente no es aún clara. Todos los pacientes reportados con esta complicación han sido HLA-B27 negativos y no se ha descrito ninguna otra forma de predisposición genética. Un reporte aislado (20) ha descrito recuperación de VIH del líquido sinovial de un paciente con artritis. Sin embargo, otros autores insistentemente han tratado de recuperar el virus del líquido y tejido sinovial, sin obtener resultados positivos (17,21). Recientemente nuestro grupo junto con el grupo de los Institutos Nacionales de Salud de USA (NIH) hemos tratado de infectar con VIH macrófagos sinoviales (sinoviocitos tipo A) mantenidos en cultivo, sin obtener resultados positivos (22).

Este resultado tiene notable importancia, dado que la gran mayoría de macrófagos tisulares humanos son posibles de ser infectados in- vitro con VIH. Esto podría explicar porqué ha sido imposible recuperar el VIH de estructuras articulares. Además representa un fuerte argumento en contra de la replicación intra-articular del virus para explicar la artritis de estos pacientes.

Por técnicas inmunohistoquímicas se ha demostrado la presencia de antígenos del virus en sinovia de pacientes con artritis reactiva asociada a la infección por VIH (17). Se ha planteado que estos antígenos cumplan un rol causal en el desencadenamiento del proceso reactivo (17). La posibilidad de que este proceso reactivo sea secundario a alguna de las infecciones oportunistas, sin embargo, no puede ser descartada.

Artritis Psoriasica

Johnson y Col (23) inicialmente llamaron la atención sobre la asociación de psoriasis con la infección por VIH. Estos autores describieron exacerbaciones severas o comienzo de psoriasis después de adquirir la infección. Posteriores estudios han confirmado una mayor prevalencia de psoriasis en individuos portadores de la infección por VIH (13,24). La psoriasis puede preceder o seguir a las evidencias de inmunodeficiencia.

El compromiso articular más frecuente es una poliartritis asimétrica que compromete pequeñas y grandes articulaciones. Las articulaciones sacroiliacas y de la columna vertebral pueden también ser afectadas. Se han descrito un grupo de pacientes que presentan un curso tórpido con artritis erosiva progresiva y rápido desarrollo de deformaciones invalidantes (25). Algunos pacientes han mostrado sobreposición de características de síndrome de Reiter y psoriasis en su evolución (21).

La mayoría de estos pacientes responde al uso convencional de antálgicos y AINE. Igual que en pacientes con síndrome de Reiter se ha mencionado que el uso de inmunosupresores ha exacerbado la inmunodeficiencia en algunos casos. Con nuestro grupo, en las clínicas de inmunodeficiencias de la Universidad del Sur de Florida (USF) observamos 2 pacientes que recibieron terapia con sales de oro, 1 con síndrome de Reiter y otro con psoriasis, con buena respuesta inicial, sin embargo, la artritis recrudesció luego de suspender la crisoterapia debido a efectos colaterales (18). Aunque sales de oro no han sido evaluadas por actividad antiviral, interesantemente, otra droga usada en el tratamiento de artritis reumatoidea (AR), la dpenicilamina, ha mostrado efecto contra VIH in-vitro e in-vivo (26,27). Estos estudios no han sido corroborados ni continuados, por lo cual su uso no puede aún ser preconizado. Es necesario continuar la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos para el manejo de estas complicaciones.

La etiopatogenia de psoriasis asociada con VIH aún no ha sido totalmente aclarada (28). Tschachler y col (29) mostraron que un tercio de las células de Langerhans (macrófagos residentes de la piel) de pacientes con infección por VIH presentaban cambios citopáticos, sugiriendo un efecto viral directo a este nivel. Sin embargo, el virus no ha sido cultivado ni de piel ni de sinovia en pacientes con psoriasis asociada al VIH (19).

Es conocida la exacerbación de psoriasis y artritis psoriásica con el uso de interferón (30), y por otro lado han sido detectados niveles altos de interferón gama en pacientes con infección por VIH (31). Estos niveles alterados de citoquinas podrían, en parte, explicar la exacerbación de psoriasis y artritis psoriásica en pacientes con infección por VIH. Se ha descrito que la fracción 3'orf del genoma del VIH es capaz de sintetizar proteínas similares a factores de crecimiento como: factor del crecimiento epidérmico (32) o factor de crecimiento endotelial (33), los cuales podrían ser responsables de los trastornos hiperproliferativos en piel y sinovia descritos en pacientes con VIH y psoriasis.

Compromiso muscular

Mialgias se han descrito hasta en un 35% de pacientes con infección por VIH (13). Igualmente atrofia muscular es un hallazgo frecuente, generalmente secundario a desuso, desnutrición o alteraciones neurológicas de base (13). Ya en 1983 se describió el compromiso inflamatorio muscular en pacientes infectados por VIH (34). Las características clínicas de la polimiositis (PM) asociada a este virus y los hallazgos bioquímicos y electromiográficos no difieren de aquellos de la PM idiopática. Recientemente nuestro grupo en la USF ha descrito un primer caso de dermatomiositis (DM) en un paciente con infección por VIH (35). Los hallazgos histológicos en PM-DM asociada a esta infección frecuentemente son también similares a los de la PM-DM idiopática. Algunos autores han reportado la presencia de células gigantes y estructuras tubuloreticulares sugerentes de ser partículas virales (36). A pesar de ello, hasta ahora no ha sido posible identificar estructuras virales completas o cultivar el virus en las muestras de músculo estudiadas (35). Recientemente hemos reportado que el infiltrado inflamatorio visto en pacientes con miositis asociada a VIH esta compuesto tanto por linfocitos supresores (CD8) como por linfocitos cooperadores (CD4), aunque los primeros predominan claramente (35,37). Mediante técnica de inmunoperoxidasa usando anticuerpos monoclonales ha sido posible demostrar la presencia de antígenos del VIH en los linfocitos y macrófagos del infiltrado inflamatorio, así como en células musculares degeneradas (35, 37), sugiriendo que los antígenos del virus pudieran desencadenar el ataque inmunológico contra el músculo.

La terapia de pacientes con PM y DM asociada a VIH es aún motivo de controversia. Nuestros pacientes han tenido evolución favorable con el uso de esteroides, a las dosis usadas en PM-DM idiopática, asociado al uso de zidovudine (azidotimidina=AZT). No hemos observado exacerbación de la inmunodeficiencia ni aparición de infecciones oportunistas ni neoplasias en el seguimiento de estos pacientes (18). Sin embargo se requiere un seguimiento más prolongado para confirmar su beneficio sin precipitar la aparición de SIDA.

Se ha descrito el desarrollo de mialgias y polimiositis en pacientes con VIH luego del uso de zidovudine (38), pero no está claramente demostrado el rol jugado por zidovudine en el desarrollo de la PM (18,39).

OTRAS MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS

Otras manifestaciones reumatológicas reportadas en pacientes portadores de la infección por VIH son síndrome de Sjögren (40,41) y vasculitis necrotizante (13,42,43).

El síndrome de Sjögren en este contexto difiere del primario por el predominio de linfocitos supresores en el infiltrado inflamatorio, la ausencia de los anticuerpos Ro y La y la alta frecuencia de infiltración linfocítica sistémica (41,44). El alto predominio de sexo masculino de esta complicación contrasta con la del cuadro primario, pero probablemente refleja sólo la desigual distribución de la infección por VIH en la población.

Compromiso del sistema nervioso central y periférico, así como úlceras en mucosa oral han sido las presentaciones clínicas de los pacientes con vasculitis necrotizante reportados (42-44). Dado el compromiso multisistémico que pueden mostrar los pacientes con infección por VIH, al igual que los pacientes con vasculitis, es importante tener ambas entidades en cuenta en el diagnóstico diferencial por las implicancias que conllevan.

Ha llamado la atención los escasos reportes de infecciones localizadas en el sistema músculo-esquelético en pacientes con infección por VIH. Dada la profunda inmunodeficiencia que caracteriza a estos pacientes, al menos en las etapas avanzadas de la infección, sería de

esperar una alta frecuencia de artritis séptica por gérmenes comunes u oportunistas. Sin embargo, comunicaciones sobre este tópico no abundan en la literatura. Se han reportado casos aislados de artritis sépticas a *Cryptococo neoformans* (45) y *Sporothrix schenckii* (46). Un reporte menciona artritis por estafilococo y neumococo en pacientes con hemofilia infectados con VIH (47). En estos casos la destrucción articular séptica puede desarrollarse rápidamente. Es importante en todo paciente con VIH que se presente con un cuadro de artritis tener presente la posibilidad de un proceso séptico. El estudio y tratamiento oportuno de esta complicación evitará un severo daño a la articulación.

El rol de las infecciones oportunistas en la actividad del síndrome reumatológico asociado merece cierto comentario. Hemos observado un paciente con artritis psoriásica asociada a infección por VIH quien presentó dos episodios de exacerbación severa de su cuadro dérmico y articular concomitantemente al desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas. Interesantemente, estas exacerbaciones cedieron rápidamente cuando tales infecciones fueron controladas (18). Esta observación, nos obliga a descartar la posibilidad de infección sistémica añadida antes de decidir terapia agresiva para las manifestaciones reumatológicas en estos pacientes.

INFECCIÓN POR VIH EN EL CONTEXTO DE OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Otro punto de interés es la eventual relación entre la infección por VIH en el contexto de otros cuadros reumatológicos tales como AR o lupus eritematoso sistémico (LES). Dada la relativamente alta prevalencia de AR en la población general, llama la atención lo infrecuente de su coexistencia con la infección por VIH. Se ha planteado, un rol protector

de la infección por VIH en el daño articular por AR (48). Un factor importante podría ser la disminución del número de linfocitos cooperadores visto en estos pacientes, los cuales han sido implicados como efectores del daño articular.

En pacientes con LES se ha descrito también cambios clínicos en el comportamiento de la enfermedad luego de la infección con VIH. En dos pacientes con LES que adquirieron la infección por VIH se observó mejoría del cuadro reumatológico en relación a la depleción de la población de linfocitos cooperadores (CD4) como consecuencia de la infección por VIH (49). Posteriormente al iniciar tratamiento con zidovudine, estos pacientes presentaron reagudización de su cuadro lúpico a medida que se recuperaba el número de linfocitos cooperadores (CD4). Esto pone de manifiesto el estrecho nexo entre la cantidad de linfocitos cooperadores (CD4) o la proporción linfocitos cooperadores/supresores (CD4/CD8) y la actividad clínica de estas enfermedades autoinmunes.

Un aspecto distinto del problema es el referente a las dificultades que pueden surgir en el diagnóstico diferencial entre la infección por VIH y LES. Ambas condiciones podrían cursar con manifestaciones multisistémicas similares.

En pacientes con infección por VIH se ha reportado positividad de anticuerpos antinucleares (50). Sin embargo, su real existencia ha sido cuestionada (51,52). Ambas entidades suelen cursar con niveles disminuidos de los linfocitos T cooperadores (CD4) circulantes. Varios trabajos han descrito la presencia de anticuerpos anticardiolipinas (53,54) en pacientes con VIH, lo cual

también es frecuente en LES. En infección por VIH esto posiblemente refleja sólo una hiperactividad inmune dependiente de linfocitos B más que autoinmunidad, o una respuesta a otros factores como infecciones (53). A diferencia de pacientes con LES, la existencia de verdadera autoinmunidad en SIDA y la repercusión clínica que ella pudiera ocasionar es aún tema de controversia.

Por otro lado, para aumentar más la confusión diagnóstica se ha reportado test de ELISA falso positivo para VIH en pacientes con LES y pacientes con vasculitis sistémica.

En circunstancias de dilema clínico y de laboratorio, el diagnóstico definitivo deberá ser dado con cautela en base a la evaluación global del paciente. Igualmente en un paciente con enfermedad del tejido conectivo debe tenerse cuidado al catalogarlo como portador de infección por VIH.

Dado el creciente número de personas infectadas con VIH se espera un paralelo incremento en el número y variedad de complicaciones músculo esquelético a observarse. Es necesario que el médico general así como el especialista tengan presente estas complicaciones y asociaciones. Es plausible continuar las investigaciones acerca de estas entidades para tener una mejor comprensión de la etiopatogenia y brindar un manejo más integral a estos pacientes.

MANIFESTACIONES REUMATOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL VIH

1. ARTRALGIAS
2. ARTRITIS REACTIVA
3. SINDROME DE REITER (HLA-B27[+], HLA-B27[-])
4. ARTRITIS PSORIASICA
5. POLIMIOSITIS DERMATOMIOSITIS
6. SINDROME DE SJOGREN
7. VASCULITIS NECROTIZANTE
8. INFECCIONES MUSCULO-ESQUELETICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Center for Diseases Control. Pneumocystis pneumonia. MMWR 1981; 30:250-252.
2. Guerra de Macedo C. La epidemia del SIDA (mensaje del director). Bol Of Sanit Panam 1988; 105:1
3. Anderson RM, May RM: Epidemiological parameters of HIV transmission. Nature 1988; 333: 514-522.
4. Quinn TC, Zacarias FRK, John RK. AIDS in the Americas. An emerging public health crisis (Editorial). New Engl J Med 1989; 320: 1005-1007.
5. Handsfield HH. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. JAMA 1988; 260:1943-1944.
6. Zuckerman AJ. Prospects for vaccines against HIV. B Med J 1988; 297:86-88.
7. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey F, Germain B. Rheumatic manifestations associated to HIV Infection. Arthritis Rheum 1989 12: 1615 22.
8. WHO. Memoranda: Animal models for HIV infection and AIDS: Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1988; 66:561-574.
9. Crawford TB, Adams DS, Cheevers WP, Cork LC: Choric arthritis in goats caused by a retrovirus. Science 1980; 207:997-999.
10. Dalakas MC, London WT, Gravell M, Sever JL. Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus. Neurology 1986; 36: 569-572.
11. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239: 617-622.
12. Lyerly HK, Matthews TJ, Langlois AJ, Bolognesi DP, Weinhold KJ. Human T cell lymphotropic virus IIIb glycoprotein (gp 120) bound to CD4 determinants on normal lymphocytes and expressed by infected cells serves as target for immune attack. Proc Natl Acad Sci 1987; 84:4601-4605.

13. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 59-64.
14. Fisher H, Solomon G, Enlow R, Winchester R. Reiter's syndrome and the acquired immune deficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1985; 28: S22.
15. Davis P, Stein M, Latif A, Emmanuel J. HIV and polyarthritis. *Lancet* 1988; 1(8591): 936.
16. Winchester R, Solomon G. Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. In: Espinoza L, Golderberg D, Arnett F, Alarcon G, eds: *Infections in the rheumatic diseases. A comprehensive review of microbial relations to rheumatic disorders*. Orlando: Grune & Stratton Inc; 1988 .p. 343-347.
17. Aguilar JL, Espinoza LR, Berman A, Espinoza CG, Vasey F, Germain B. HIV antigen demonstration in synovial membrane from patients with HIV –associated arthritis and HIV-associated psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: S87.
18. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A. Drug selection for rheumatic manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (reply). *Am J Med* 1988; 85: 894-896.
19. Aguilar JL, Berman A, Espinoza LR. Artritis asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Mex Reumatol* 1988; 3: 109-113.
20. Withrington RH, Cronos P, Harris JRW, et al. Isolation of human immunodeficiency virus from synovial fluid of a patient with reactive arthritis *B Med J* 1987; 294:484.
21. Solomon G, Brancato LJ, Itescu S, Skovorn ML, Mildvan D, Winchester RJ. Arthritis, psoriasis and related syndromes associated with HIV infection. *Arthritis Rheum* 1988; 31: S12.
22. Michaels F, Aguilar JL, Espinoza LR, Gutierrez F, Gallo RC. Failure to infect synovial macrophages in culture with HIV. (En prensa).
23. Johnson TM, Duvis M, Rapini RP, Rios A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1415.
24. Kaplan MH, Sadick N, McNutt NS, Meltzer M, Sarngadharan MG, Pahwa S. Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:485-506.
25. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, Cahalin C, Nelson R, Germain B: Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1034-1040.
26. Chandra P, Sarin PS. Selective inhibition of replication of the AIDS-associated virus HTLV- III/LAV by synthetic D- penicillamine. *Drug Res* 1986; 36:184-186.
27. Schulof RS, Scheib RG, Parenti DM, et al: Treatment of HTLV-III/LAV-infected patients with D-penicillamine. *Drug Res* 1986; 36: 1531-1534.
28. Espinoza LR, Aguilar JL, Gutierrez F. Infections in the seronegative spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology* 1989; 1: 151-158.
29. Tshachler E, Groh V, Popovic M, et al. Epidermal Langerhans cells. A target for HTLV-III/LAV infection *J Invest Dermatol* 1987; 88:233-237.
30. Baker BS, Griffiths CEM, Fry L, Valdimarson H, Psoriasis and interferon. *Lancet* 1986; II: 342-344.
31. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MR, Wachter H. Psoriasis gamma-interferon, and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 165.
32. Guy B, Kiény MP, Riviere Y, et al. HIV F/3'orf encodes a phosphorylated GTP – binding protein resembling an oncogen product. *Nature* 1987; 330: 226-229.
33. Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin SZ, et al. AIDS-kaposi's sarcoma derived cells

- express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. *Science* 1988; 243: 223-226.
34. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency virus: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14: 403-418.
 35. Gresh JP, Espinoza LR, Aguilar JL, Cox C, Germain B. Human immunodeficiency virus infection-associated dermatomyositis. *J Rheumatol* (En prensa).
 36. Nordstrom DM, Petropolis AA, Giorno R, Gapes RH, Reddy VB: Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 16:475-479.
 37. Aguilar JL, Espinoza LR, Gresh JP, Gutierrez F, Vasey F, Germain B. Polymyositis-Dermatomyositis in HIV infected patients Proceeding of XVII ILAR Congress of Rheumatology 1989.p. 67.
 38. Bessen LJ, Green JB, Louie E, Seitzman P, Weinberg H. Severe polymyositis-like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC. *New Engl J Med* 1988; 318: 708.
 39. Espinoza LR, Berman A, Aguilar JL. Myalgias in human immunodeficiency virus infected patients (reply). *Am J Med* 1989; 86:510-511.
 40. Couderc LJ, D'Agay MF, Danon F, Harzic M, Brocheriu C, Clauvel JP. Sicca complex and infection with human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1987; 147: 898-901.
 41. Itescu S, Brancato L, Buxbaum J, Solomon G, Winchester R. Sjogren's syndrome associated with HIV infection. *Arthritis Rheum* 1988; 31:S35.
 42. Bardin T, Gaudouen C, Kuntz D, et al. G: Necrotizing vasculitis in human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1987; 30:S37.
 43. Velji AM. Leukocytoclastic vasculitis associated with positive HTLV-III serological findings *JAMA* 1986; 256: 2196-2197.
 44. Calabrese LH. The rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 225-239.
 45. Ricciardi DD, Sepkowitz DV, Berkowitz LB, Bienenstock H, Maslow M. Cryptococcal arthritis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1986; 13: 455-458.
 46. Lipstein-Kresch E, Isenberg HD, Singer C, Cooke O, Greenwald RA. Disseminated *Sporothrix schenckii* infection with arthritis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12:805-808.
 47. Ragni M, Hanley E. Septic arthritis in hemophilic patients and infection with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1989; 110:168-169.
 48. Bijlsma JWJ, Derksen RWHM, Huber-Pruning O, Borleffs JCC. Does AIDS "cure" rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 350-352.
 49. Furie R, Kaella A, Petrucci R, Farber B, Kaplan M. Systemic lupus erythematosus complicated by infection with human immunodeficiency virus. *Arthritis Rheum* 1988, 31:S56.
 50. Kopelman RG, Zola-Pazner S. Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 1988; 84: 82-88.
 51. Berman A, Espinoza LR, Aguilar JL, Blitz B, Lockey R, Germain B. Autoantibodies in human immunodeficiency virus infection with musculoskeletal involvement. *Arthritis Rheum* 1988; 31:S35.
 52. Arroyo RA, Brey R, Higgs J, Boswell R, Harris N. Anticardiolipin antibodies in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989; 32: S73.
 53. Morales J, Moreno-Maldonado S, Hernandez-Ochoa C., Orozco ME. Falsas positivas

anti-HIV en lupus eritematoso sistémico. *Rev Mexicana Rheumatol* 1988; 3:114-117.
54. Calabrese LH, Proffitt MR, Segal AM, Stakey C, Britz JA, Munton F. Clinical significance of serologic reactivity to human T cell lymphotropic virus type III in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 1988; 31:S21.

Rev Med Hered 1990; 1 (1)