





Reporte de caso: controlador elite del VIH, seguimiento a 15 años

Pedro Cuases¹ , Maritza Daniela Eraso-Quintero² , Julieth Carolina-Castillo³ ,
María Beltrán⁴ 

¹ Médico y profesor de semiología e inmunología de la facultad de medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia.

² Médica experta en VIH, Sies salud, Pasto, Colombia.

³ Epidemióloga, Sies salud, Bogotá, Colombia.

⁴ Enfermera, Gerente de proyectos de salud y enfermería, Helpynurse S.A.S, New York, Estados Unidos.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Controladores de Élite;
Carga Viral;
SIDA;
VIH

Recibido: noviembre 10 de 2022

Aceptado: junio 20 de 2023

Correspondencia:

Pedro Cuases;
deivy.dc@hotmail.com

Cómo citar: Cuases P, Eraso-Quintero MD, Carolina-Castillo J, Beltran M. Reporte de caso: controlador elite del VIH, seguimiento a 15 años. *Iatreia* [Internet]. 2024 Abr-Jun;37(2):221-228. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.235>





Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Un grupo pequeño de pacientes con VIH, que no recibe terapia antirretroviral, presenta niveles bajos de viremia, recuentos de células CD4+ normales o ligeramente aumentadas, valores normales de actividad inmunológica y una progresión lenta hacia el estado de SIDA. Ya que en Colombia no se han publicado estudios al respecto, se presenta el caso de un controlador elite de 69 años atendido en una institución de salud de la ciudad de Pasto (Colombia), con diagnóstico de VIH desde 1998 y con cargas virales indetectables. Presentó, además, hepatitis C en 2019 y tuberculosis latente en 2017. Actualmente presenta indetectabilidad del virus, sin compromiso inmunológico. La prevalencia de los controladores elite es baja y se consideran casos de interés dado que en ellos podrían encontrarse opciones de prevención y curación de la enfermedad.

Case Report: HIV Elite Controller, 15-Year Follow-Up

Pedro Cuases¹ , Maritza Daniela Eraso-Quintero² , Julieth Carolina-Castillo³ ,
María Beltrán⁴ 

¹ Doctor and professor of semiotics and immunology at the Faculty of Medicine, Cooperative University of Colombia, Pasto, Colombia.

² Medical expert in HIV, Sies Salud, Pasto, Colombia.

³ Epidemiologist, Sies Salud, Bogotá, Colombia.

⁴ Nurse, Health and Nursing Project Manager, Helpynurse S.A.S, New York, United States.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

AIDS,
Elite Controllers,
HIV,
Viral Load

Received: November 10, 2022

Accepted: June 20, 2023

Correspondence:

Fabián Jaimes;
fabian.jaimes@udea.edu.co

How to cite: Cuases P, Eraso-Quintero MD, Carolina-Castillo J, Beltran M. Case Report: HIV Elite Controller, 15-Year Follow-Up. *Iatreia* [Internet]. 2024 Apr-Jun;37(2):221-228. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.235>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

A small cohort of HIV patients, not receiving antiretroviral therapy, exhibits low levels of viremia, normal or slightly elevated CD4+ cell counts, normal immune activity levels, and slow progression towards AIDS. Given the absence of published studies in Colombia on this subject, we present the case of a 69-year-old elite controller treated at a health institution in Pasto, Colombia, diagnosed with HIV since 1998 and with undetectable viral loads. The patient also had hepatitis C in 2019 and latent tuberculosis in 2017. Currently, the virus remains undetectable without immunological compromise. The prevalence of elite controllers is low, and they are considered cases of interest since they may offer options for disease prevention and cure.

INTRODUCCIÓN

La historia natural de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por tener una replicación persistente del virus y un descenso del número de linfocitos T CD4+ que progresa a síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) en un periodo promedio de 10 años (1-2). De acuerdo con el comportamiento de la enfermedad, existen dos grupos de pacientes: los progresores normales y los no progresores a largo plazo, dentro del grupo de los no progresores a largo plazo están los controladores virémicos, que serían pacientes que pueden tener cargas detectables bajas y los verdaderos controladores elite (CE) que son los que tienen cargas virales indetectables (3-4). Estas personas durante la infección aguda por VIH presentan un cuadro clínico con niveles bajos de viremia, recuentos de células CD4+ normales o ligeramente aumentadas, valores normales de actividad inmunológica y una progresión más lenta hacia un estado de SIDA (5-6). Los pacientes controladores elite representan entre el 0,1% - 2,5% de las personas que viven con VIH (PVV) en el mundo (7). En la institución Sociedad Integral de Especialistas en Salud de la ciudad de Pasto se atiende a 12.120 pacientes con VIH de los cuales una persona solamente es CE.

Las personas con VIH pueden desarrollar progresión de la enfermedad con replicación viral, descenso de las células CD4+ y, de manera inusual, enfermedades definitorias de SIDA (4). La capacidad de distinguir y caracterizar aún más a los CE con éxito clínico a largo plazo de aquellos con progresión lenta de la enfermedad del VIH es de gran importancia, porque permite comprender el espectro de la supresión inmunomediada sobre la replicación del VIH y potenciales avances para el diseño de vacunas y tratamientos eficaces (8).

En el ámbito regional no existe descripción de estos casos clínicos, que podrían generar nuevas hipótesis de investigación para establecer estrategias de intervención y optimizar la calidad de atención en salud en los CE. Es por ello que este reporte tiene como objetivo describir el caso de una persona que vive con VIH catalogada como CE, atendida en una institución de salud colombiana y analizarlo a la luz de la evidencia de la literatura, con el fin de hacer evidente la presencia de estos casos en el país.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente de 69 años de nacionalidad colombiana, mestizo, heterosexual, que vive con VIH desde el año 1998 momento en el cual inició con síntomas constitucionales como astenia, hiporexia y pérdida involuntaria de peso. Se desconocía el mecanismo de contagio, pero se sospechaba posible transmisión sexual o sanguínea ocurrida en el extranjero (1990). La primera prueba de tamizaje para VIH con técnica ELISA se realizó en el año 2000, con resultado positivo. Inmediatamente después se hizo la prueba confirmatoria de VIH con un resultado similar. Debido al cambio de asegurador del paciente, se realizó nuevamente confirmación del diagnóstico por Western Blot en el año 2013 (bandas presentes: Gp160, Gp120, p66, p51, Gp41, p31 y p24), con estadio inicial A1 (clasificación CDC). La Figura 1 muestra la evolución del recuento de linfocitos CD4 y CD8 (panel a) y de la carga viral (panel b) desde 2005 hasta 2020. Se aprecia que el recuento más bajo de CD4 fue 475/mm³ (mediana de 701/mm³) y la carga viral osciló entre 0 y un máximo de 70 copias (mediana de 0).

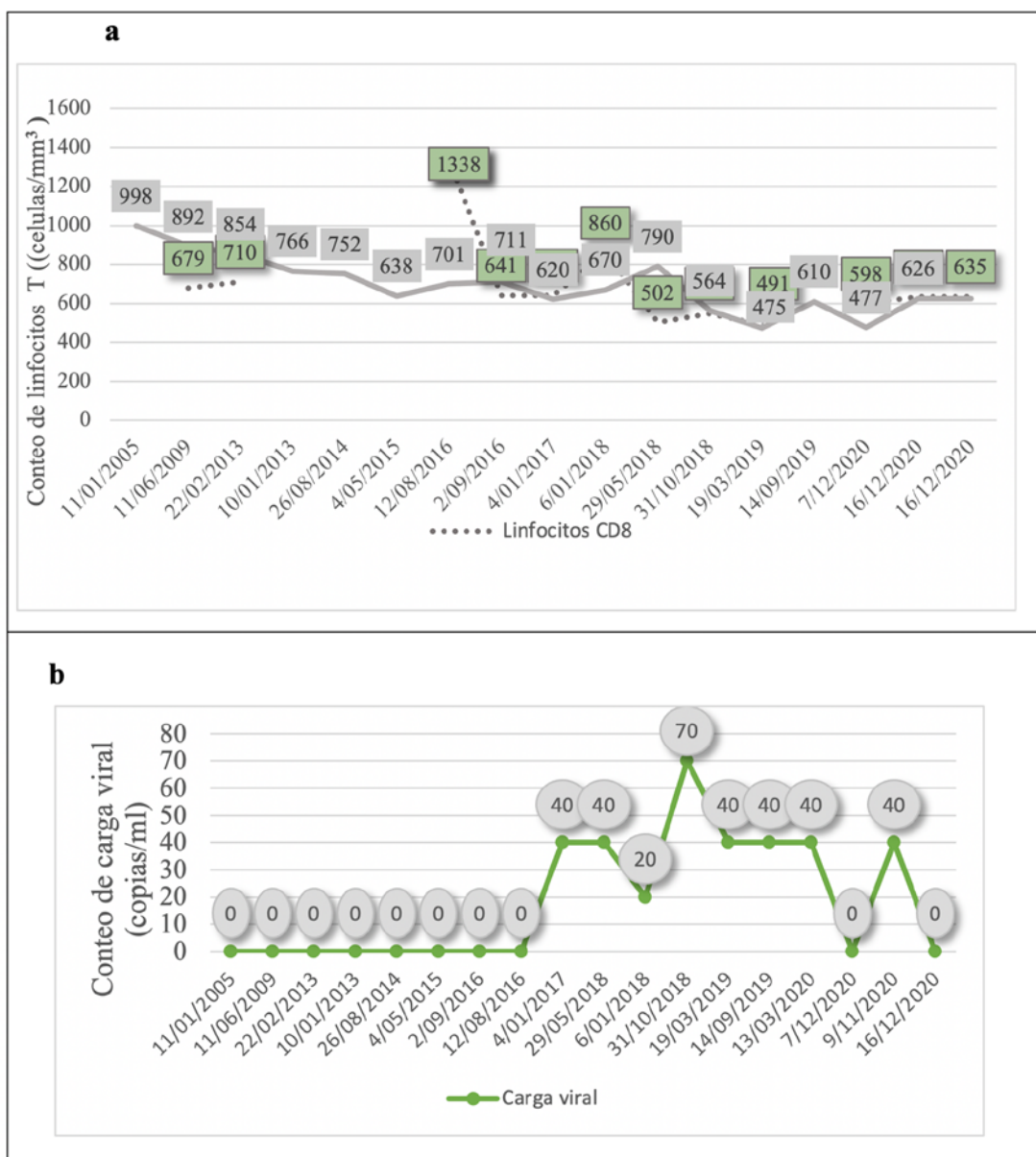


Figura 1. Reporte de laboratorios del caso de controlador élite. 2005-2020. Figura 1a. Conteo de linfocitos T CD4+ (gris) y T CD8+ (verde) del paciente. Figura 1b. Carga viral reportada para el caso. El límite de indetectabilidad según la técnica empleada puede variar entre 40 y 70 copias/mL

Fuente: elaboración propia con base en la historia clínica del caso reportado

Entre los antecedentes médicos, el paciente tiene diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde 2007 (asociado a tabaquismo por más de 20 años). Presentó hepatitis C (genotipo 1A) farmacorresistente a la triple terapia con dasabuvir, ombitasvir y paritaprevir en 2010, de la cual se curó al recibir tratamiento por 24 semanas con velpatasvir y sofosbuvir en 2019. En 2017 fue diagnosticado con tuberculosis latente y recibió isoniazida por nueve meses con adecuada tolerabilidad. Llama la atención que recibió terapia antirretroviral (TAR) con dolutegravir, lamivudina

y abacavir entre 2019 y 2020. Dicho tratamiento fue sugerido por el área medicina interna sin justificación científica que lo respalde. Planteamos que la TAR fue indicada por un leve incremento de la carga viral durante el año 2019 (Figura 1b). Desde el punto de vista psiquiátrico, el paciente presenta trastorno de ansiedad generalizada que maneja con escitalopram y clonazepam. Es importante destacar la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en los pacientes con VIH (9). En cuanto a antecedentes traumáticos y quirúrgicos, le realizaron gastroenteroanastomosis por úlcera gástrica perforada en 2015, toracostomía por herida con proyectil de arma de fuego en 2017 y trauma craneoencefálico moderado sin hemorragia intracraneal en 2017.

Actualmente, el paciente es asintomático, sin indicación clínica para manejo con TAR. En el examen físico presenta una cicatriz craneal en la región parietal derecha, secuela del trauma craneoencefálico; su tórax es hipoesténico, con cicatriz en región anterolateral derecha por toracostomía; murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, sin estertores; abdomen con cicatriz quirúrgica hiperpigmentada por gastroenteroanastomosis, y genitales masculinos sin lesiones.

DISCUSIÓN

Diferentes definiciones de controlador élite se evidencian en la literatura, todas ellas relacionadas con individuos asintomáticos sin terapia por más de ocho años, con cargas virales ≤ 500 copias/ml y recuentos de células CD4+ de más de 500 células (4,9). En nuestro caso, se evidenciaron CV ≤ 70 copias/ml y la mediana de recuento de linfocitos T CD4+ 701 células/mm³ durante 15 años de seguimiento en un paciente asintomático, lo que permite catalogar este caso como un CE.

Es relevante mencionar que el estado de controlador de élite no es permanente, ya que algunos pierden el control virológico e inmunológico y existe una alta tasa de progresión a largo plazo hacia el SIDA. Las investigaciones determinan que solo el 16,9% no progresó tras 17 años de seguimiento (2). El común denominador de los CE está relacionado con: alelos protectores del huésped, niveles bajos de ARN total del VIH-1 sin evidencia de virus competentes para la replicación, virus con niveles altos de genomas defectuosos, fuertes respuestas celulares específicas del VIH-1 y un alto índice de polifuncionalidad.

La polifuncionalidad radica en la capacidad que presentan los linfocitos CD8 para producir desgranulación eficiente, liberación de perforinas y granzimas, mayor capacidad de secretar múltiples citoquinas y quimiocinas, principalmente IL-2 y más capacidad de proliferar para inhibir la replicación del VIH (10).

Existen diferentes hipótesis con respecto a las causas que hacen que un paciente sea un CE, la mayoría de ellas relacionadas con tres factores principales: las que refieren al huésped, las que refieren a respuesta inmunológica y aquellas relacionadas los factores virales (11-12). En cuanto a la genética de los individuos CE, se ha descubierto que varios alelos de los genes del MHC (Major Histocompatibility Complex) de clase I (encargados de la regulación del sistema inmune) disminuyen la replicación viral y muestran una correlación con la progresión retardada en los CE (2, 10,13).

Las moléculas de HLA de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) que predicen el curso de la enfermedad cumplen la función específica de presentar antígenos ante los linfocitos T CD8+, pero, ciertos alelos HLA-B, en específico el B27, son prevalentes entre los CE, por lo que se asocian con un mejor control virológico entre estos individuos (10,14-15).

En cuanto a los linfocitos T CD4+, se ha demostrado que la mayoría de los pacientes CE pueden preservar las células T CD4+ totales cuando los procesos tímicos y extra tímicos permanecen intactos. Es decir, la función de los órganos linfoides primarios está preservada. Además, la caracterización *ex vivo* de células T CD4+ específicas revelan un patrón de diferenciación Th1 avanzado en los controladores, excepto el marcador CCR5, que está regulado negativamente. Por ello, la baja

expresión de CCR5 protege a las células T CD4+ específicas del VIH de los CE de la entrada viral (16). En nuestro caso, esta situación se evidencia en el comportamiento de los CD4+ del paciente, cuyo promedio fue de 705,7 células/mm³. No se cuenta con información del genotipo del VIH, dado que la guía de práctica clínica de VIH recomienda la realización de este estudio en fallas al tratamiento y tampoco podría ser procesado por la indetectabilidad.

Por otra parte, los controladores del VIH generalmente tienen niveles más altos de células T CD8+ activadas y de biomarcadores inflamatorios en comparación con los individuos tratados (11,16). Se ha descrito que las células T CD8+ en los pacientes CE eran cualitativamente superiores en comparación con las de los progresores. También se ha identificado dentro de la literatura que los CE mantienen un conjunto de células infectadas en las que los provirus del VIH-1 intactos se integran con mayor frecuencia en regiones no codificantes del genoma del huésped, lo que probablemente confiere un estado de latencia profunda (17-18).

Otras caracterizaciones (19) sugieren que el género y la raza son determinantes en la prevalencia de CE, pues la presencia de este es mayor en mujeres que en hombres (0,38% versus 0,062%), así como en los afrodescendientes respecto a los blancos (0,19% versus 0,07%), dado por asociaciones de los tipos de HLA-I. No obstante, nuestro caso no se suscribe dentro de estas características porque el paciente es hombre de raza mestiza, por lo cual es necesario identificar el contexto demográfico propio en los CE del país.

A pesar de las múltiples hipótesis, hasta la actualidad no se ha podido conocer claramente el mecanismo que presenta genética o fisiológicamente un individuo definido como CE (20). Tampoco se ha establecido en guías internacionales recomendaciones específicas para el manejo farmacológico de esta población. Por lo tanto, la decisión del uso de TAR corresponde al médico tratante según la valoración del balance riesgo/beneficio. Sin embargo, las nuevas guías de práctica clínica en VIH indican que los pacientes con diagnóstico reciente deben ser tratados inmediatamente, lo cual limitaría conocer cuáles serían los verdaderos CE. En conclusión, a pesar de la baja incidencia de CE, estos casos deberían ser analizados a profundidad dado el aporte que podrían originar en términos de prevención, manejo y potencial curación del VIH. Además, nos incentiva a la búsqueda de grupos de investigación en inmunología y virología que definan las características moleculares del sujeto y del virus, con el fin de obtener datos más completos y objetivos con respecto a un paciente controlador élite.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

El paciente comprendió el proceso general de la enfermedad, además reconoce que es un controlador elite que no requiere terapia antirretroviral hasta el momento, pero que debe continuar en seguimiento interdisciplinario y estudios periódicos de carga viral y conteo de linfocitos T CD4+. También está dispuesto a continuar colaborando en la investigación de su caso.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó después de obtener el consentimiento informado firmado del paciente para participar en el estudio y utilizar su historia clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización y publicación del presente caso.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que en este artículo se mantuvo la confidencialidad del paciente, lo que no comprometió su identidad.

REFERENCIAS

1. Killian MS, Vyas GN, Mehta R, Young K, Ebrahim O. Possible transmission of human immunodeficiency virus-1 infection from an elite controller to a patient who progressed to acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2012;6(1):291. <https://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-6-291>
2. Borrell M, Fernández I, Etcheverry F, Ugarte A, Plana M, Leal L, et al. High rates of long-term progression in HIV-1-positive elite controllers. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2021;24(2):e25675. <https://doi.org/10.1002/jia2.25675>
3. Sivay MV, Fogel JM, Wang J, Zhang Y, Piwowar-Manning E, Clarke W, et al. Natural control of HIV infection in young women in South Africa: HPTN 068. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2018;19(5):202-8. <https://doi.org/10.1080/15284336.2018.1531534>
4. W. Lenis. Enfermedad por VIH, Inhibidores de integrasa y el futuro de los controladores elite, revisión bibliográfica. *Infectio* [Internet]. 2019;23(S1):61-72. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i1.761>
5. Lunardi LW, Bragatte MAS, Vieira GF. The influence of HLA/HIV genetics on the occurrence of elite controllers and a need for therapeutics geotargeting view. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2021;25(5). <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101619>
6. Taborda NA, Rugeles MT, Montoya CJ. Spontaneous control of HIV replication, but not HAART-induced viral suppression, is associated with lower activation of immune cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014;66(4):365-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000162>
7. Olson AD, Meyer L, Prins M, Thiebaut R, Gurdasani D, Guiguet M, et al. An evaluation of HIV elite controller definitions within a large seroconverter cohort collaboration. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):e86719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086719>
8. Mendoza D, Johnson SA, Peterson BA, Natarajan V, Salgado M, Dewar RL, et al. Comprehensive analysis of unique cases with extraordinary control over HIV replication. *Blood* [Internet]. 2012;119(20):4645-55. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-381996>
9. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2015;211(11):1692-1702. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu809>
10. Phetsouphanh C, Aldridge D, Marchi E, Munier CML, Meyerowitz J, Murray L, et al. Maintenance of Functional CD57+ Cytolytic CD4+ T Cells in HIV+ Elite Controllers. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:1844. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694780/>
11. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2019;38:31-6. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.010>
12. Tarancon-Diez L, Rodríguez-Gallego E, Rull A, Paire J, Viladés C, Portilla I, et al. Immunometabolism is a key factor for the persistent spontaneous elite control of HIV-1 infection. *EBioMedicine* [Internet]. 2019;42:86-96. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.004>
13. Spivak AM, Salgado M, Rabi SA, O'Connell KA, Blankson JN. Circulating monocytes are not a major reservoir of HIV-1 in elite suppressors. *J Virol* [Internet]. 2011;85(19):10399-403. <https://doi.org/10.1128/JVI.05409-11>
14. Lu W, Chen S, Lai C, Lai M, Fang H, Dao H, et al. Suppression of HIV Replication by CD8(+) Regulatory T-Cells in Elite Controllers. *Front Immunol* [Internet]. 2016;7:134. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00134>
15. Caetano DG, Paula HHS, Bello G, Hoagland B, Villela LM, Grinsztejn B, et al. HIV-1 elite controllers present a high frequency of activated regulatory T and Th17 cells. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(2):e0228745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228745>

16. Claireaux M, Robinot R, Kervevan J, Patgaonkar M, Staropoli I, et al Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [citado el 9 de septiembre de 2023];13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28130-0>
17. Hartana CA, Yu XG. Immunological effector mechanisms in HIV-1 elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2021;16(5):243-8. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000693>
18. Stafford KA, Rikhtegaran-Tehrani Z, Saadat S, Ebadi M, Redfield RR, Sajadi MM. Long-term follow-up of elite controllers: Higher risk of complications with HCV coinfection, no association with HIV disease progression. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(26):e7348-e7348. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007348>
19. Yang OO, Cumberland WG, Escobar R, Liao D, Chew KW. Demographics and natural history of HIV-1-infected spontaneous controllers of viremia. *AIDS* [Internet]. 2017;31(8):1091-8. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001443>
20. Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2011;6(3):163-8. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328344f35e>