

MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES EN HUMANOS*

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)**

Norman L. Letvin, MD. y Norval W. King., DVM.***

En el verano de 1981, el Centro para el Control de las enfermedades anunció sobre una epidemia sin precedentes del síndrome de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* e infecciones severas por gérmenes oportunistas en hombres homosexuales adultos, previamente sin problemas de salud, en Nueva York y California (1). La incidencia de este proceso de enfermedad, llamado ahora Síndrome de In-

munodeficiencia Adquirida (SIDA), ha aumentado dramáticamente desde su descripción inicial. Los individuos afectados están severamente inmunosuprimidos y muestran una profunda depresión de su inmunidad celular. Esta deficiencia se manifiesta con depresión de las respuestas de hipersensibilidad cutánea y también in vitro se traduce en depresión de las funciones de los linfocitos T (4); además de que se alteran también las respuestas de tipo humoral (10).

Los pacientes con SIDA desarrollan comunmente, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* y virus del tipo de los cytomegalovirus (CMV) y herpes simplex. También se han encontrado en estos pacientes, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfomas y el sarcoma de Kaposi (7). En un principio el problema se reportó únicamente en hombres homosexuales promiscuos, pero ya se ha reportado también en otros grupos como drogadictos, haitianos,

* "Modelos Animales en Enfermedad en Humanos", es una publicación del Registro de Patología Comparada del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

** Modelo No. 291. In: A Handbook: Animal Models of Human Disease. Fasc. 13 Eds. C.C. Capen, D. B. Hackel, T. C. Jones, and G. Migaki. Registry of Comparative Pathology, Armed Forces Institute, of Pathology, Washington, D.C. 1984.

*** Harvard Medical School, New England Regional Primate Research Center, Southborough, MA 01772, y División of Tumor Immunology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115.

Traducción de Jorge E. Ossa L. Con autorización del Instituto de Patología Comparada de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

hemofílicos, recipientes de transfusiones, niños hijos de madres afectadas y en mujeres en contacto sexual con hombres afectados (3, 6). Aunque la epidemiología del SIDA sugiere que la etiología de la enfermedad es de carácter infeccioso, ningún agente etiológico responsable ha sido identificado (Nota del traductor: El problema de la etiología del SIDA se ha aclarado recientemente, y la responsabilidad recayó sobre un Retrovirus tipo C de humanos pertenecientes al grupo llamado HTLV (Human T-Lymphotropic Viruses), de los cuales se conocen por lo menos tres tipos (I, II, III). Este síndrome ha adquirido el carácter de problema de salud pública de naturaleza epidémica, principalmente por su alta tasa de mortalidad y por el creciente número de personas afectadas. Por lo anterior, el reconocimiento de un síndrome parecido al SIDA, en macacos, es de suma importancia.

Recientemente describimos una endemia de una enfermedad parecida al SIDA, en una colonia de macacos en el Centro de Investigaciones de primates de New England (NERPRC) (11). Los animales infectados incluían *Macaca cyclopis* y *M. Mulatta*. Algunos micos afectados habían muerto con infecciones oportunistas poco usuales y con tumores. También se habían notado consistentemente, anomalías inmunológicas, como disminución de la proliferación de los linfocitos antes el estímulo con lecitinas, y mitógenos y antígenos específicos y además, la proporción de linfocitos T4 (ayudadores/inductores): T8 (supresores/citotóxicos) en la sangre periférica de los micos en contacto con los animales enfermos, estaba considerablemente disminuída, en comparación con otros animales. Los datos hematológicos indicaron que los animales con

este síndrome estaban anémicos y neutropémicos. Adicionalmente los monos afectados mostraban usualmente un tipo de célula mononuclear circulante muy extraño, con citoplasma vacuolado y un nucleolo muy prominente.

A la necropsia, los hallazgos histopatológicos en estos animales, incluyen la evidencia de infecciones oportunistas tales como CVM, el virus SV40 (papovaviridae), un paramixovirus, *P. carinii*, (Fig. 1), *M. Avium-intracellulares*, (Fig. 2), *Cryptosporidium*, *C. albicans* y *Hexamita* (9,13). También se han observado lesiones muy prominentes de los tejidos linfoides; los ganglios linfáticos muestran un daño progresivo que empieza con hiperplasia folicular y termina con la desaparición de la arquitectura nodal y con depleción de linfocitos, (Fig. 3), (13). Adicionalmente se presenta una larga lista de cambios linfoproliferativos que van desde los infiltrados nodulares de linfocitos pequeños y bien diferenciados en le hígado, el riñón y médula osea, hasta los linfomas, (Fig.4) (2).

Los estudios epidemiológicos indican que el sitio de localización de las jaulas con los animales, dentro del bioterio, constituía un riesgo significativo para desarrollar esta enfermedad, lo cual implicaba la existencia de una fuente-agente común en este síndrome. Recientemente hemos descrito la transmisión del SIDA de los macacos a micos normales, mediante la inoculación de células de un linfoma o sobrenadante libre de células, de un cultivo de linfoma de macaco (12). Los receptores desarrollaron una disfunción de los linfocitos y murieron con infecciones oportunistas producidas por *C. albicans*, *Cryptosporidium* y citomegalovirus. Sí-

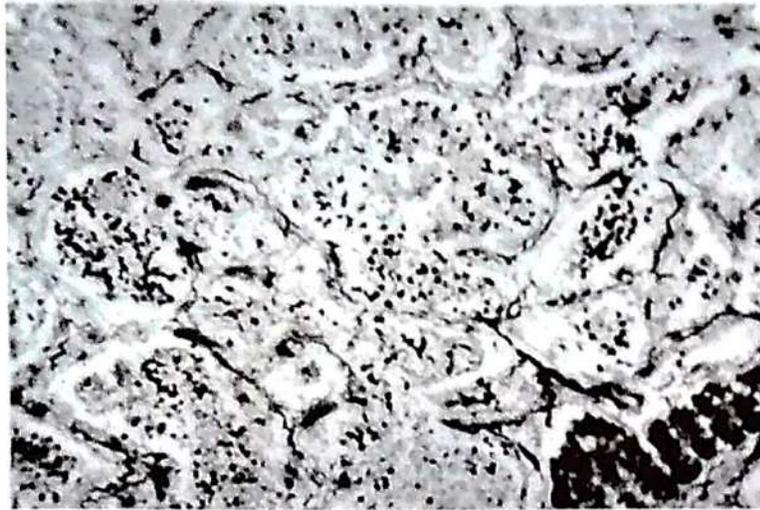


FIGURA No. 1

Microfotografía de una porción de pulmón donde se observa un exudado inflamatorio fluculento en los alvéolos y gran número de *Pneumocystis carinii*.
(Tinción de la plata de metenammina de Gomori, 480X)



FIGURA No. 2

Microfotografía de una porción mucosa del colon.
La lámina propia está extensamente infiltrada de histiocitos; no hay evidencia de necrosis. (H-E 480X). En el recuadro se observan gran cantidad de organismos ácido-resistentes en el citoplasma de los histiocitos. (Ziehl-Neelsen, 1000X).



FIGURA No. 3

Porción de ganglio linfático donde se observa la ausencia de células paracorticales. Las masas residuales de tejido folicular carecen de centros germinales y los senos del ganglio están dilatados. (H-E, 75X).

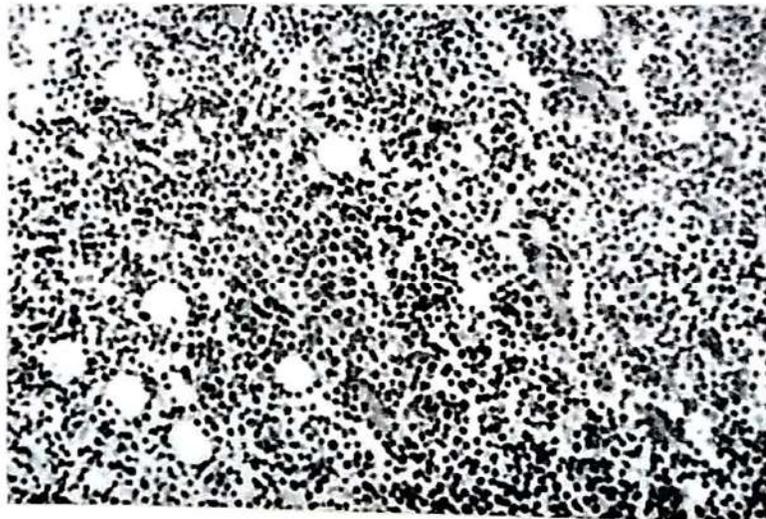


FIGURA No. 4

Sección del ganglio linfático que muestra infiltración de células linfomatosas. Los linfocitos neoplásicos han penetrado la cápsula del ganglio y están presentes en el tejido adiposo perinodal. (H-E, 480X).

dromes similares, pero no idénticos, han sido descritos en colonias de macacos en el Centro para Investigación de Primates en Davis, California y el Centro Regional para la Investigación de Primates en la Universidad de Washington, en Seattle. (5, 8).

Existen algunas diferencias entre el SIDA del hombre y el Síndrome de Inmunodeficiencia de los macacos. Las diferencias en los cuadros clínicos del problema en el mico, pueden ser solamente el reflejo de las diferencias de especie, en la respuesta a agentes infecciosos similares; pero también pueden ser una indicación de que los agentes causales de estos dos síndromes parecidos, no estén relacionados entre sí. Cualquiera que sea el caso, en este síndrome de macacos, la depresión adquirida de la función inmune, predispone al animal a una variedad de agentes infecciosos oportunistas y a los tumores. La demostración experimental de la transmisibilidad de este síndrome de los macacos, lo hace un modelo experimental extraordinario. La investigación adicional de este Síndrome, puede resultar en importantes hallazgos sobre los mecanismos mediante los cuales la vigilancia inmunológica puede ser alterada.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo fue financiado por USPHS y por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas; y por la División de Recursos para la Investigación. El Dr. Letvin recibió un premio de la Socie-

dad Americana para el Cáncer. Agradecemos a Bettye-Jean Roy por la preparación de este manuscrito.

NOTA DEL TRADUCTOR:

Los virus de la leucemia de las células T de los humanos, infectan aquella población de linfocitos T que provee la ayuda en la respuesta inmune (linfocitos T ayudadores o linfocitos T 4); por esta razón, la proporción de linfocitos T ayudadores; Linfocitos T supresores, se disminuye (normalmente en humanos es de 2:1) y se presenta como consecuencia, el bloqueo inmunológico que permite la proliferación de agentes oportunistas.

Si se busca cuidadosamente, en la patología veterinaria, seguramente se podrán encontrar muchos modelos que en una u otra forma se parecen al SIDA de los humanos: la leucemia de los felinos, también llamada SIDA de los felinos y que también es producida por un retrovirus; la enfermedad de Marek, producida por un herpesvirus, también afecta las células T y se caracteriza por linfomas e inmunosupresión, si bien no se sabe cuál subpoblación de células T es la afectada. Sin embargo, por la próxima relación zoológica entre el mico y el hombre y por la similitud de los cuadros clínicos, el SIDA del macaco es el más importante y se espera que pueda ser de ayuda para el esclarecimiento de la epidemiología de la infección y para el estudio de las posibles medidas de control y tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. (1982) Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N. Engl. J. Med.* 306: 248 - 252.
2. Chalifoux, L. V., King, N. W., and N. L. Letvin. (submitted for publication). Morphologic changes in lymph nodes of macaques with an immunodeficiency syndrome.
3. Curran, J. W., Evatt, B. L. and D. N. Lawrence. (1983). Acquired immune deficiency syndrome: The past as prologue. *Ann. Int. Med.* 98: 401 - 403.
4. Fauci, A. S. (1982). The syndrome of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections: An epidemiologic restricted disorder of immunoregulation. *Ann. Int. Med.* 96: 777 - 779.
5. Giddens, W. E., Bieltzski, J. T. and W. R. Morton. (1976). Idiopathic retroperitoneal fibrosis: An enzootic disease in the pigtailed monkeys. *Macaca nemestrina*. *Lab. Invest.* 40: 294.
6. Harris, C. Small, C. B., and R. S. Klein. (1983). Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 308: 1181 - 1184.
7. Haverkos, H. W., and J. W. Curran. (1982). The current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *CA.* 32: 330 - 339.
8. Henrickson, R. V., Osburn, K. G., and D. L. Madden. (1983). Epidemic of acquired immunodeficiency in rhesus monkeys. *Lancet* I: 338 - 390.
9. King, N. W., Hunt, R. D., and N. L. Letvin. (1983). Histopathologic changes in macaque monkeys with and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am. J. Pathol.* 113: 383 - 388.
10. Lane, H. C., Masur, H., and L. C. Edgar. (1983). Abnormalities Of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 309: 453 - 458.
11. Letvin, N. L., Eaton, K. A., Aldrich, W. R., Sehgal, P. K., Blake, B. J., Schlossman, S. F., King N. W., and R. D. Hunt. (1983). Acquired immunodeficiency syndrome in a colony of macaque monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 80: 2718 - 2722.
12. Letvin, N. L., Aldrich, W. R., King, N. W., Blake, B. J., Daniel, M. D., and R. D. Hunt. (1983). Experimental transmission of macaque AIDS by means of inoculation of macaque lymphoma tissue. *Lancet* II: 599 - 602.
13. Letvin, N. L., O'Connell, M. J., Blake, B. J., and N. W. King. (1984). Hematogenous hexamitiasis in macaques with an immunodeficiency syndrome. *J. Infect. Dis.* in press.