

11234

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

45
29

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

FALLA EL ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FERNANDO ZORRILLA ARENA SANCHEZ



[Handwritten signature]

DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

<i>Introducción</i> - - - - -	1
<i>Objetivo</i> - - - - -	27
<i>Materiales y Métodos</i> - - - - -	28
<i>Resultado</i> - - - - -	31
<i>Discusión</i> - - - - -	39
<i>Conclusiones</i> - - - - -	42
<i>Bibliografía</i> - - - - -	44

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

INTRODUCCION

ORIGENES DEL SIDA

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue descrito como una nueva entidad clínica en 1981 (1, 2, 3). - Los primeros casos fueron detectados a raíz de un agrupamiento inhabitual de enfermedades, como el sarcoma de Kaposi y la neumonía por *Pneumocystis*, en jóvenes varones - homosexuales. Aunque estos síndromes se habían observado en ocasiones en grupos bien definidos, por ejemplo, en varones ancianos de origen mediterráneo, en el caso del sarcoma de Kaposi, y en pacientes cancerosos gravemente enfermos en el caso de la neumonía por *Pneumocystis*, su aparición en personas jóvenes, previamente sanas, no tenía precedentes. Al constatar que la mayoría de los casos - iniciales de este nuevo síndrome clínico se daban en varones homosexuales, se pensó, lógicamente, que el síndrome debía estar relacionado con un determinado modo de vida, - adoptado solo por esta población. En las décadas de 1960

y 1970, la revolución sexual llevó a una mayor aceptación social de la homosexualidad. La proliferación de saunas y otros lugares para los contactos homosexuales producen un incremento de la promiscuidad, y determinados segmentos autoseleccionados de la población homosexual masculina aumentó el número de sus contactos sexuales, a veces de forma indiscriminada. Debido a ello no es sorprendente que se consideraran determinados factores como causas potenciales del SIDA, por ejemplo, la frecuente exposición al esperma rectal al semen o a las ampollas de nitrato de amilo o de butilo utilizadas para estimular la capacidad sexual. Sin embargo, a medida que se hizo evidente que el SIDA era una enfermedad nueva, muchas de estas formas de comportamiento cambiaron solo en sentido relativo. En un período breve, comenzaron a describirse casos de SIDA en otras poblaciones, como drogadictos por vía intravenosa (4) y hemofílicos (5-7) y, aunque estos grupos no habrían sufrido necesariamente una exposición a las ampollas de nitrato de amilo o de butilo o a frecuentes dosis de semen por vía rectal, se pensó que, al igual que a los homosexuales masculinos podían haberse visto expuestos a frecuentes dosis inmunoestimulantes de proteínas extrañas

y antígenos HLA. En el caso de hemofílicos, se pensó en la responsabilidad de los preparados de factores de la coagulación obtenidos a partir de la mezcla de sangre de un gran número de donantes. En lo que se refiere a los drogadictos por vía intravenosa el aumento de la exposición a antígenos HLA extraños podría deberse al uso de agujas sucias y contaminadas por pequeñas cantidades de sangre de usuarios anteriores. Se observó que, incluso en ausencia de un SIDA clínico, los hemofílicos y drogadictos por vía intravenosa asintomáticos presentaban una inversión del cociente entre linfocitos T colaboradores y supresores, lo mismo que sucedía en enfermos con SIDA y en una determinada proporción de varones homosexuales promiscuos asintomáticos. Con una visión retrospectiva, parece que en los pacientes no infectados por el HIV ello es consecuencia, sobre todo del aumento del número de linfocitos T supresores y no a disminución de los T colaboradores, como ocurre en los pacientes con SIDA y en los portadores del HIV con enfermedad progresiva. El incremento de células T supresoras se debe, probablemente, a la frecuente estimulación antigénica. Inmediatamente después, se pensó en existencia de SIDA -

asociado a transfusiones sanguíneas. Se sospechó la existencia de estos casos debido a que algunos individuos con SIDA clínico no mostraban ninguna de las características de los grupos de riesgo antes definidos, es decir, homosexualidad, hemofilia o drogadicción por vía intravenosa, pero sí antecedentes de transfusiones de sangre en los 3-5 años precedentes.

UNA ETIOLOGIA INFECCIOSA PARA EL SIDA

Aunque rechazada por muchos, parecía cada vez más lógico pensar en una etiología infecciosa para el SIDA (8). Por tanto, se iniciaron diversos estudios para determinar las tasas de seroprevalencias por exposición a numerosos microorganismos, sobre todo virus, y comparar la exposición a determinados agentes en pacientes con SIDA y en una población de control (9). El primer candidato en la lista de virus fue el citomegalovirus, ya que se conocía su asociación con inmunosupresión menos grave en receptores de trasplantes renales. Otro virus era el de Epstein-Barr, pues se trata de un virus linfotrópico, por último, -

se sospecho del virus de la hepatitis B, la razón de que se conocía su presencia en elevadas proporciones en homosexuales varones y en receptores de sangre y homoderivados. Sin embargo, al ser el SIDA una enfermedad nueva, era difícil imaginar que pudiera estar originada por un agente vírico que no fuera también nuevo. Si estaba implicado un virus como el de la hepatitis B, el de Epstein Barr o el citomegalovirus, sería razonable pensar que había sufrido una nueva mutación o que se trataba de una variante genética recombinada.

Por un lado Gallo y cols. y por otro Montagnier y cols (16) postularon que el agente etiológico del SIDA podría ser una variante del retrovirus Linfotropo-T (HTLV). Entre las razones más poderosas para pensar en este retrovirus Linfotropo T humano, descubierta por Gallo y cols como causa de una leucemia de células T en el adulto (10), era el único virus con capacidad conocida para infectar a los linfocitos T colaboradores, es decir las células que resultan alteradas en los pacientes con SIDA. Además de este tropismo celular, se sabía que HTLV se transmitía por todas las vías relacionadas. Contactos sexuales con transmisión aparentemente más eficaz a partir de varones,

transmisión por sangre y transmisión de madres a hijos recién nacidos (11).

Otra razón para considerar lógica la idea del retrovirus en la situación de la leucemia felina por retrovirus linfotropo T (FeLV) de los gatos. Aunque (FeLV) es una importante causa de leucemia en esta especie, causa un mayor número de muertes por inmunosupresión y el subsiguiente desarrollo de diferentes infecciones letales (12).

Para determinar si HTLV, único retrovirus humano conocido en aquel momento, podía ser también la causa de la inhibición del sistema inmune, estudiaron a individuos de una región endémica con varias enfermedades infecciosas para determinar si las tasas de infección por HTLV eran elevadas. A partir de estudios seroepidemiológicos realizados en el sureste de Japón, se hizo evidente que las personas con neumonías, septicemias, encefalitis y otras infecciones habituales tenían anticuerpos para el HTLV con una frecuencia dos o tres veces superior a la de los testigos sanos o a la de individuos con cánceres linfoides (13). Sin embargo, aunque una proporción de personas infectadas por el HTLV parecía presentar un aumento del riesgo para determinadas enfermedades infecciosas, estas no solían -

sen tan graves, irreversibles y rebeldes al tratamiento - como la de los enfermos con SIDA. Además, en Japón y - otras zonas endémicas del HTLV no se habían observado casos de SIDA clínico. No obstante, y como en el caso de - otros virus candidatos, habla que tienen presente la posibilidad de una variedad mutante, como causa más probable de esta nueva enfermedad.

Se hicieron distintos enfoques para determinar si podía existir un virus relacionado con el HTLV que estuviera - asociado al SIDA, obteniendo en un primer momento resultados prometedores, aunque no concluyentes, como fueron los informes sobre la presencia de anticuerpos con reacción - cruzada con el HTLV en la tercera parte de los pacientes con SIDA (14), secuencias genómicas relacionadas en las - células de los enfermos de SIDA (15), y anticuerpos reactivos frente a retrovirus, así como HTLV en algunos pacientes (16) (17). Posteriores estudios serológicos con antígenos de HTLV demostraron elevadas tasas de anticuerpos en los hemofílicos (18) y en donantes de sangre relacionados con enfermos quirúrgicos, que, posteriormente habían desarrollado un SIDA posttransfusional (19). Inmediatamente después, Gallo y cols. (20-23) consiguieron pue-

bas de que la enfermedad estaba relacionada con el retrovirus Linfotropo T. La posterior caracterización de este agente, ahora denominado virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), puso de manifiesto que solo tenía una lejana relación con el HTLV, pero era el mismo que ya había sido detectado por Montagnier y cols. (24-27).

ORIGENES DE LOS RETROVIRUS HUMANOS

Se sabe que el HTLV, el primer retrovirus humano identificado, se encuentra en elevadas proporciones en determinadas regiones, como el sudoeste de Japón, el litoral del Caribe, el norte de Sudamérica y África, y también aunque en menores proporciones en la mayoría de las zonas de Norteamérica y Europa. Gallo sugirió que el virus era originario de África (28). A continuación, Miyoshi y cols. (29) identificaron en monos asiáticos un virus relacionado con el HTLV. Este virus, designado como virus de la leucemia de células T del simio (STLV), también se encontró más adelante en monos y primates africanos (30, 31), asociándose, además, con enfermedades linfoproliferativas

en macacos cautivos (32).

Los estudios seroepidemiológicos en los primates del Viejo Mundo, tanto asiáticos como africanos, revelaron que más de 30 especies de monos y primates sufrían infecciones generalizadas por un STLV (33). Se demostró, sin embargo, mediante la caracterización molecular, que el virus STLV de los macacos japoneses y las especies de primates asiáticos con ellos relacionados tenían menor parecido con las HTLV que los STLV aislados en los primates africanos, como los chimpancés y el mono verde africano (34). Es decir, todos los HTLV aislados, ya fueran procedentes de personas de Japón, del Caribe o de África, tenían una estrecha relación con las cepas de STLV africanas, pero su relación con las cepas asiáticas era menor. Ello sugiere que todos los HTLV identificados hasta ese momento procedían realmente de un subgrupo de STLV existente en África, pero no en Asia. También parecía muy claro que la familia de retrovirus STLV/HTLV ya existía en numerosas especies de monos del Viejo Mundo antes de que pasaran al hombre, a partir de especies de monos o primates africanos.

Los análisis de restricción enzimática del genoma y los

estudios de secuencias de nucleótidos indicaban también - que los distintos virus STLV/HTLV aislados tenían una relación mucho más estrecha entre sí que con los distintos tipos de virus HIV-1 (35). Además, mientras que los virus HIV-1 parecían dar lugar al SIDA o a enfermedades relacionadas con una muy alta proporción de personas infectadas, los virus STLV/HTLV solo provocan en una proporción muy pequeña. En lo que se refiere a la Leucemia/Linfoma de células T del adulto, esta evolución solo se observa en alrededor de 1 de cada 500 personas que permanecen infectadas a lo largo de toda su vida adulta. En casos de ligeras inmunodepresiones, esta proporción puede ser elevada. Son muy raros los casos de inmunosupresión por HTLV que evolucionan en una enfermedad parecida al SIDA pero que no supone peligro para la vida del enfermo. Las elevadas tasas de prevalencia de infección por STLV - en tantas especies de monos del Viejo Mundo indica también que el STLV solo raras veces provoca linfomas u otras enfermedades en circunstancias naturales. No se conoce la razón por la que los virus STLV tienen una patogenicidad tan limitada, pero se cree que en los simios tuvo lugar un proceso evolutivo que seleccionó virus de no exce-

siva virulencia. Mas adelante, un STLV de escasa malignidad podria haber sido transmitido al hombre, en el que permanece como un virus de virulencia limitada.

En los distintos cultivos de HIV-1 se aprecian notables variaciones genéticas, sobre todo en el gen que controla la envoltura, que no se observan en ese mismo grado en el HTLV. Es probable que el grado de impulso genético que se observa en los retrovirus sea proporcional a su tasa de replicación. Al HIV-1 puede replicarse hasta altos títulos y ser detectado como virus libre en el suero o el plasma, cosa que el HTLV es incapaz de hacer. Al parecer el HTLV es transmitido tanto entre individuos como dentro del organismo solo asociado a una célula, de manera que la tasa de distracción evolutiva debe ser considerablemente menor. Dado que, aparentemente el STLV y su huésped simiaco han sufrido el proceso de selección evolutivo huésped-parásito, favoreciendo el desarrollo de un virus relativamente atenuado, en lugar de la sola inmunidad del huésped, el virus conserva su baja virulencia cuando se transmite al hombre. Por el contrario, en el caso del HIV-1, el desarrollo evolutivo habria sido muy distinto y mucho más rápido.

INFECCION POR HIV

Actualmente son cuatro los sistemas para definir la infección por HIV: aislamiento del virus mediante cultivo de muestras celulares o líquidos orgánicos, que suelen detectar elevados niveles de transcriptasa inversa y proteínas del HIV en las células diana susceptibles; identificación de las secuencias de ácidos nucleicos específicas del HIV en los materiales celulares; identificación de los antígenos específicos del HIV en los líquidos orgánicos; identificación de los anticuerpos frente al HIV en el suero o en otros líquidos orgánicos. Solo el último de estos métodos, es decir, el análisis de los anticuerpos frente al HIV, ha sido estudiado en cuanto a sensibilidad, especificidad y valor predictivo (36). En la práctica, todos los datos importantes epidemiológicos o sobre la historia natural provienen de estudios en los que se han utilizado análisis de anticuerpos. Sin embargo, es probable que los análisis de antígenos y ácidos nucleicos del HIV se apliquen de forma más generalizada en los próximos años. En la mayoría de los estudios epidemiológicos se ha definido la infección por HIV por medio de un análisis clara-

mente positivo de anticuerpos anti-HIV, generalmente, mediante la prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas -- (ELISA), confirmada por la demostración de los anticuerpos frente al conjunto de las proteínas HIV o, al menos, frente a las glucoproteínas de la envoltura (gp41 y gp120) o las proteínas centrales (p24 y p55). Parece ser que la utilización de la positividad de los anticuerpos para definir la infección por HIV está sustentado por el hallazgo de algunos laboratorios de la posibilidad de aislar el virus en la mayor parte de las personas con anticuerpos -- (37, 38) sobre todo teniendo en cuenta que los retrovirus se incorporan al genoma de la célula huésped en forma de DNA provi

Los niños pequeños con anticuerpos anti-HIV son un caso especial ya que la inmensa mayoría ha nacido con anticuerpos adquiridos de manera pasiva a partir de sus madres infectadas por el HIV. Durante al menos los primeros 6 meses, y en muchos casos hasta los 15, no es posible definir la infección por HIV con las técnicas convencionales de ELISA o Western blot, a menos que existan signos inequívocos de los niveles de anticuerpos frente al HIV o - que aparezcan con el tiempo nuevos anticuerpos especifi--

cos en Western blots realizados en tándem. A los seis meses de edad existe una fuerte sospecha de infección activa por HIV en el niño pan 1 debido al aumento de los niveles de anticuerpos formados por inmunoglobulina G (IgG) frente a las proteínas centrales p24 y p17 y a la reaparición de anticuerpos frente al p55, que es la prepulsona del p24. Por el contrario, la transferencia del niño pan 2 muestra el descenso de anticuerpos maternos a los 6 meses de edad. El pan 3 es un control negativo, que también demuestra la precaución que se requiere para interpretar métodos diagnósticos no comprobados, como sucede con la determinación de anticuerpos anti-HIV de clase -- IgM. Como los anticuerpos no se transfieren de la madre al feto, la aparición de anticuerpos específicos de un lactante puede ser diagnóstico de infección. Por ejemplo, rubéola neonatal se identifica por la existencia de anticuerpos IgM frente a ella. Por desgracia, otros análisis de IgM no tienen sensibilidad ni especificidad como en el caso del prototipo Western blot para IgM anti HIV. El lactante del pan 1 está claramente infectado por HIV no solo porque así lo muestra la prueba de IgM, sino el posterior desarrollo de enfermedades relacionadas con el --

HIV. Sin embargo, el Western blot IgM del niño 1 no fue diagnosticado y solo mostraba una débil banda en p24. En el niño del par 3, se observa una banda similar en IgM en p24, pero este niño no estaba infectado, lo que indica - que las actuales Western blot de investigación de IgM presentan problemas de especificidad y sensibilidad. Por tanto, como regla general, solo puede definirse la infección por HIV en niños muy pequeños mediante la identificación directa del virus vivo, por ácidos nucleicos propios del HIV o antígenos específicos de este virus. además de los casos de definición indirecta obtenida mediante un SIDA u otras manifestaciones que estén íntimamente relacionadas con el HIV.

ASPECTOS CLINICOS DE LA INFECCION POR EL RETROVIRUS DEL - SIDA

En 1981, se observó que un cierto número de adultos jóvenes que vivían en ciudades costeras de Estados Unidos desarrollaban infecciones oportunistas poco frecuentes hasta entonces o bien un raro cáncer cutáneo, el sarcoma de

Kaposi (39-42). Las infecciones solo se habían observado antes en pacientes inmunodeprimidos y, de hecho, se comprobó que estos individuos sufrían una grave depresión de la inmunidad celular (39-41). Se observó también que casi todos los pacientes que desarrollaron estas manifestaciones clínicas eran drogadictos por vía intravenosa u habían tenido contactos homosexuales. Estos enfermos evolucionaban mal en general y muchos de ellos morían al cabo de unos meses. Las manifestaciones referidas no podían explicarse fácilmente por ninguna enfermedad conocida y - la información clínica, epidemiológica e inmunológica disponible apuntaba a que se trataba de una nueva enfermedad que, en la actualidad, se denomina síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (39-42).

Inicialmente se utilizó este término para referirse a los pacientes con alguno de las infecciones oportunistas características o con un sarcoma de Kaposi (siempre que se hubiera excluido las demás causas de inmunodeficiencia y, en el caso de sarcoma de Kaposi, el paciente fuera menor de 60 años de edad) (43). Esta definición establecida por los Centros de Control de Enfermedades que sufrió algunas modificaciones en los años siguientes (44), fue --

útil, sobre todo desde un punto de vista epidemiológico, ya que los pacientes que cumplían estos criterios formaban un grupo definido. Sin embargo, pronto se observó que algunas personas de los mismos grupos de riesgo (es decir, homosexuales o drogadictos por vía intravenosa) presentaban adenopatías generalizadas, fiebre, sudor nocturno, mal estado general y que, el cociente entre células T colaboradoras y supresoras ($CD4+/CD8+$) habían descendido en muchos de ellos (45, 46). En un principio -- existió cierta incertidumbre sobre si estos hallazgos representaban una manifestación precoz del mismo proceso patológico o si era más bien el resultado de otras infecciones que afectaban a estos mismos grupos de riesgo. Sin embargo, poco a poco fue haciéndose evidente que algunos de estos pacientes acababan por desarrollar un SIDA y que la adenopatía generalizada o complejo relacionado con el SIDA, término utilizado para describir estos síndromes menos graves, eran manifestaciones del mismo proceso que producían la enfermedad. Se observó que algunos pacientes de los mismos grupos de riesgo desarrollaban otros trastornos con mayor frecuencia que el resto de la población, como en el caso de Linfomas de células B de alto -

grado, otras neoplasias malignas e infecciones oportunistas menos caracteristicas (45, 47, 48).

En 1983, Barré-Sinoussi y cols. (49) aislaron un nuevo retrovirus con tropismo de las células T, actualmente denominado virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en un paciente con síndrome de adenopatía. Varios meses después Gallo y cols. (50-52) publicaron en cultivo y propagación de virus similares o aislados a partir de varios pacientes con SIDA o complejos relacionados con el SIDA (ARC), y observándose que casi todos los pacientes con ambos cuadros tenían anticuerpos detectables frente a dicho virus. La posibilidad de identificar a las personas infectadas por el HIV aportó una útil información para cunocer el espectro clínico de la infección por dicho agente. En la actualidad se sabe que el HIV puede afectar, directa o indirectamente casi todos los sistemas del organismo y que la infección por este patógeno puede dar lugar a una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Algunas parecen ser consecuencia directa de la infección por el virus, mientras que otras podrían ser el resultado de la alteración de la función inmune de los pacientes infectados y de las consiguientes infecciones oportunistas-

o cambios de la flora normal.

CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD ASOCIADA AL HIV

Como se ha mencionado anteriormente, en los últimos años se ha aclarado que el HIV puede ser la causa de un amplio espectro de enfermedades clínicas, que van de una infección aguda a un estado asintomático y a una inmunodeficiencia grave con infecciones crónicas y consunción. Se ha utilizado el término SIDA para describir las manifestaciones más graves, en especial las infecciones oportunistas y los más raros tumores asociados a la inmunodeficiencia (para una definición más reciente de vigilancia del SIDA, tal como la propone los centros para el control de enfermedades, v. la referencia 53). Sin embargo, el estudio de las formas menos avanzadas de la infección por el HIV se ha visto en cierto modo dificultada por la falta de definiciones uniformes. Por lo general, se ha utilizado el término adenopatías generalizadas persistentes -- (PGL) para referirse a un grupo relativamente sano de pacientes con adenopatías (Ganglios linfáticos mayores de -

(cm) en dos o más localizaciones extrainguinales durante más de tres meses, mientras que se acostumbra aplicar el término de complejo relacionado con el SIDA (ARC). -- Cuando se trata de enfermos con signos consuntivos, como pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna o infecciones distintas a las que sirvan para definir a los pacientes con SIDA. Sin embargo, estos términos no han sido utilizados análoga por los diferentes autores, lo que ha dado lugar a cierto grado de confusión en la literatura. En los dos últimos años, han aparecido dos esquemas de -- clasificación de los pacientes con infección por el HIV, intentando agrupar a los enfermos con SIDA y a los que su fren infecciones menos graves por el HIV. Una de ellas, -- propuesta por los Centros de Control de Enfermedades, divide a los pacientes en cuatro grupos principales, con -- ciento número de subgrupos (Tabla descrita a continuación) (54). En este sistema, cada paciente solo se encuadra en un grupo, y se considera a los cuatro grupos principales como consecutivos en el tiempo; es decir, si un paciente resulta clasificado en un grupo no puede pasar a un grupo anterior, a pesar de que sus síntomas mejoren. Sin embar go, dentro del grupo cuatro, un paciente puede clasifica

se en uno o más subgrupos.

El hecho de que los grupos no se correlacionen con la nomenclatura utilizada del SIDA o ARC ha molestado a algunos médicos; por ejemplo, los pacientes con SIDA pueden estar incluidos en varios de los subgrupos del grupo IV, mientras que solo la categoría G-1 del subgrupo C está formada exclusivamente por pacientes con SIDA. No obstante, esta clasificación es útil como esquema clínico general.

ESQUEMA DE CLASIFICACION DE LA INFECCION POR HIV DE LOS - CENTROS DE CONTROL DE ENFERMEDADES

- Grupo I. Infección aguda por HIV.
- Grupo II. Infección asintomática por HIV.
- Grupo III. Adenopatías generalizadas persistentes - (GPL). Adenopatías mayores de 1 cm. de diámetro en dos o más localizaciones extralinguales de más de 3 meses de duración, sin ninguna otra causa que las justifique.

Grupo IV.

Otras enfermedades por HIV.

Subgrupo A.

Enfermedad consuntiva. Uno o más de los trastornos siguientes: fiebre de más de un mes, pérdida de peso de 10%, diarrea de más de un mes, sin otra causa que justifique estos hallazgos.

Subgrupo B.

Enfermedad neurológica. Uno o más de los trastornos siguientes: demencia, mielopatía, neuropatía periférica, sin otra causa que justifique estos hallazgos.

Subgrupo C.

Enfermedades infecciosas secundarias.

C-1. Una de las 12 enfermedades específicas sintomáticas o invasivas que definen el SIDA: neumonía por *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis crónicas, toxoplasmosis, estrongiloidiasis extraintestinal, isoponiasis, candidiasis (esofágica, bronquial o pulmonar), criptococosis, histoplasmosis, *Mycobacterium avium* o *M. Kansasii*, citomegalovirus, herpes simple mucocutáneo crónico o di

seminado leucoencefalopatía multifocal progresiva.

C-2. Síntomas de enfermedad avasiva con uno de los trastornos siguientes: - Leucoplasia vellosa oral, herpes - zoster multidermotómico, bacteriemia residivante por *Salmonella*, nocardiosis, tuberculosis o candidiasis oral.

Subgrupo D. Cánceres secundarios. Diagnóstico de uno de los siguientes conocidos como asociados con la infección por HIV: sarcoma de Kaposi, Linfoma no hodgkiniano -- (Linfomas de células pequeñas no hendidas o sarcoma inmunoblástico) o Linfoma primario del cerebro.

Subgrupo E. Otras alteraciones por infección por HIV: diversas manifestaciones clínicas que pueden ser atribuibles a la enfermedad por HIV, como la neumonitis intersticial, Linfoides crónica, síntomas consuntivos - que no pertenecen al subgrupo IV-A, pacientes con enfermedades infecciosas que

no entran dentro del subgrupo IV-C y pacientes con neoplasias que no entran dentro del subgrupo IV-D.

ALTERACIONES OCULARES EN EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Los estudios de probabilidad de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA tanto en EUA. como en África han determinado que del 40 al 70% de los pacientes con SIDA van a desarrollar síntomas oculares, (55, 56) durante la evolución del padecimiento. Estas alteraciones oftalmológicas incluyen presencia de manchas retinianas - de algodón en rama (CWS) Citomegalovirus (CMV) productora de retinitis y sarcoma de Kaposi (SK) de los párpados y de las conjuntivas (57-59). Se ha observado edema del nervio óptico a consecuencia de la infección por (CMV) - (60). Las alteraciones retinianas no infecciosas incluyen una variedad de trastornos microvasculares. Independientemente de las entidades infecciosas que han descrito hemorragias focales, como manchas de algodón en rama, mi-

croaneurismas, retracción perivasculan y telangectasias. Se ha observado linfoma orbitario no Hodgkin y conjuntivitis inespecífica.

Retinitis por citomegalovirus: La infección se desarrolla con más frecuencia en la retina posterior y se disemina siguiendo un patrón parecido al de llamas en una maleza, a lo largo de las arcadas vasculares, sin embargo, no es infrecuente encontrarla en el ecuador o más atrás. -- (61-62). Las lesiones iniciales en el fondo del ojo pueden ser difíciles de distinguir de la CWS. Tienen un aspecto granuloso blanquecino afectando todo el espesor de la retina en tanto que los cuerpos citoides invariablemente desaparecen a lo largo de unas semanas para ser reemplazadas por el tejido glial transparente, las lesiones de CMV muestran una evolución interesante; los focos de necrosis retinianas se juntan gradualmente y aparecen hemorragia concomitante. A lo largo de varios meses se llega a la necrosis completa de la retina. Una característica de esta retinitis (que la diferencia de la toxoplasmosis o candidiasis) es la ausencia frecuente de respuesta inflamatoria del vítreo.

El mecanismo por el cual la retinitis por CMV es la infec

ción microvascular que se observa en el SIDA con colapso conmitante de la barrera hematorretiniana.

No se ha demostrado que los cuerpos citoides, la señal más obvia de la afección capilar, sea un nido de infección (63-64). Dentro de los últimos hallazgos encontrados en un grupo de pacientes se reporta un índice del 25% de Queratoconjuntivitis sicca (65).

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en esta investigación fueron:

1. Describir los hallazgos oculares más frecuentes en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
2. Correlacionar los hallazgos oftalmológicos con el estado clínico en el que se encuentran.

METODOLOGIA

Esta investigación se realizó en el Servicio de Oftalmología con la colaboración del Servicio de Infectología - del Hospital General de México de La Secretaría de Salud, en el periodo comprendido entre el día 01 de septiembre de 1990 y el 31 de enero de 1991.

PACIENTES

Se estudiaron 78 pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), siendo revisados la mayoría en el Servicio de Infectología por su estado general en el periodo descrito anteriormente.

Los criterios de inclusión fueron amplios ya que fueron incluidos pacientes de cualquier edad, en su mayoría sexo masculino, internos o externos, con o sin tratamiento sistémico para su enfermedad. Los criterios de exclusión tomaron en consideración a pacientes con dudoso diagnóstico como antecedentes de ingesta de tóxicos, o antecedentes de traumatismos oculares.

EVALUACION

La evaluación oftalmológica incluyó un interrogatorio, y exploración física y funcional completa.

A través del interrogatorio se obtuvieron datos sobre edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad sistémica de la misma y si estaba o no hospitalizado. Además, se interrogó e investigó acerca de las alteraciones sistémicas causadas por la enfermedad, datos de laboratorio, y síntomas oculares presentes.

La valoración de la agudeza visual se realizó mediante los optotipos de Snellen, conteo de dedos, movimiento de manos, o en caso necesario percepción o localización de la luz.

La presión intraocular no fue tomada con tonómetro de aplanación ya que se consideran pacientes de alto riesgo, por encontrarse el virus en la lágrima, siendo tomada digitalmente.

La valoración del segmento anterior se realizó en los casos donde fue posible con lámpara de hendidura investigando estado de los párpados, conjuntiva, córnea, iris y cristalino.

Posteriormente se dilató la pupila con fenilefrina al 10% y tropicamida al 1% para valorar humor vítreo y fondo de ojo con oftalmoscopio directo y en algunos casos - utilizándose el lente de Volk para ser revisado el segmento posterior, dando énfasis a la retina en sus diferentes porciones.

Se realizó fluorangiografía retiniana en un solo caso en el cual se encontraron previamente alteraciones sugestivas de corionetinitis por CMV.

Debido a su estado clínico y por considerarse pacientes de alto riesgo solo fueron evaluados en una sola ocasión. El tratamiento sistémico fue evaluado y supervisado por el Servicio de Infectología y en los casos donde se encontraron alteraciones en segmento anterior (película lagrimal) se indicó el tratamiento oftalmológico (lubricantes).

En otros casos donde se encontró reacción inflamatoria - se utilizó corticoides en forma tópica y sistémica. Fue en un caso de (CRS) en el cual se manejo sistemicamente con meticorten 50 mg diarios y corticoide tópico prednisona cada 3 horas en ambos ojos.

RESULTADOS

Se valoraron un total de 70 pacientes a los cuales se les realizó pruebas de Elisa y Western Blot resultado positivas, y llegándose al diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. De estos pacientes estudiamos a 18 con alteraciones a nivel ocular, resultando el 100% de sexo masculino.

El promedio de edad del grupo fue de 33 con una desviación estándar de .83 con extremos entre 27 y 39 años.

El tiempo de evolución de la enfermedad varió desde 20 días a 6 meses en donde 13 pacientes tenían 2 meses de evolución y el resto de ellos por arriba de esta cifra.

Todos los pacientes se encontraron con un estadio clínico IV C, según la clasificación hecha por el Centro de Control de Enfermedades.

Observamos en la tabla I que la alteración sistémica que más se presentó fue la pérdida de peso en 16 pacientes, seguida por el ataque al estado general presentado en 15, fiebre en 13 de ellos, alteraciones gastrointestinales fueron frecuentes y se atribuyen a dos causas posibles; neuropatía vegetativa o infección de oportunistas y co-

mo última causa los cuadros respiratorios causados la mayoría por pneumocystis carinii.

En la tabla II se observa que el síntoma ocular más frecuente fue la sensación de cuerpo extraño, presentado en 9 pacientes, la disminución de la visión se describió en 5, así como el dolor ocular en 3 y la fotosensibilidad " en un paciente.

Dentro del examen físico (tabla III) en el segmento anterior encontramos las alteraciones en la película lagrimal, consistentes en la presencia de detritos celulares en ésta y un menisco lagrimal escaso. Así como una úlcera corneal en un paciente con las siguientes características: edema y quemosis conjuntival acentuada, secreción abundante blanquecina, la característica de la úlcera era de bordes irregulares sucios con presencia de material fibrinoide y una reacción inflamatoria que abarcaba hasta estróma, con hipopión de dos terceras partes de la cámara anterior lo que nos puede sugerir que se trataba de una úlcera probablemente de origen bacteriano.

En la tabla III hacemos notar también la existencia de un factor inflamatorio a nivel de uvea anterior observándose en 2 pacientes la presencia de tyndall y células en

cámara anterior en un ojo. En 3 pacientes se observaron además discreta organización vítreo.

Los más relevantes en este estudio fueron los hallazgos en el fondo del ojo (tabla IV) para lo cual lo dividimos en dos grupos: a) las que tienen lesiones agudas (microangiopatía vasculítica) y b) las que presentaron secuelas de la vasculitis (alteraciones del epitelio pigmentario).

Dentro de los datos más importantes a resaltar es el fenómeno hipóxico que se presentó en estos pacientes relacionándose con: la presencia de hemorragias de tipo puntiforme en 9 casos y hemorragias en flama en otros dos. Los exudados duros fueron los más frecuentes, presentándose en 11 de los pacientes y en otros 3 se observaron pseudoexudados algodonosos. Otro dato notorio fue la presencia de envainamientos vasculares.

Como datos inflamatorios solo encontramos a la papilitis en dos de los pacientes. Dentro de las alteraciones a nivel de la retina encontramos la presencia de discretos pliegues en la misma y en un solo caso un desprendimiento senoso. Las alteraciones del epitelio pigmentario que con más frecuencia se encontraron fue la dispersión-

y acumulo del pigmento.

En un solo paciente se encontró datos sugestivos de *conionetinitis por citomegalovirus* el cual presentaba las siguientes características:

Presencia de *tyndall* y células en uvea anterior, así como organización vitrea.

En el fondo del ojo era notorio el aumento de la colonización a nivel de la papila y la elevación de la misma, - con pseudoexudados algodonosos en zona peripapilar y retina del polo posterior, así como la existencia de hemorragias en flama (Imagen de fuego en maleza) a nivel vascular en acentuada vasculitis como envainamientos.

TABLA I

ALTERACIONES SISTEMICAS EN 18 PACIENTES
CON SIDA *

	No.
Alteraciones gastrointestinales (cuadros diarreicos)	11
Cuadros respiratorios (Bronquitis y neumonías)	7
Fiebre	13
Ataque al estado general	15
Pérdida de peso	16

* Al momento de la exploración.

TABLA II

*SINTOMAS OCULARES EN 18 PACIENTES
CON SIDA **

	<i>No.</i>
<i>Disminución de la visión</i>	<i>5</i>
<i>Sensación de cuerpo extraño</i>	<i>9</i>
<i>Dolor ocular</i>	<i>3</i>
<i>Fotosensibilidad</i>	<i>1</i>

* *Al momento de la exploración.*

TABLA III

DATOS DE EXPLORACION EN 18
PACIENTES CON SIDA *

	No.
Ulcera corneal	1
Alteraciones en la película lagrimal	4
Uveítis anterior	2
Uveítis anterior y vitritis	3

* Al momento de la exploración.

TABLA IV

HALLAZGOS EN EL FONDO DE OJO
EN 18 PACIENTES CON SIDA

HALLAZGOS	OD	OI
	No.	No.
Normal	4	7
Estrechamiento arteriolar	4	3
Microangiopatía Envainamientos	6	5
Vasculítica Papilitis	1	1
Hemorragias: Flama	1	1
Puntiformes	6	3
Pseudoexudados Algodonosos	2	1
Duros	6	5
Pliegues en retina	3	6
Alteraciones de EPR* Mácula	3	2

* EPITELIO PIGMENTARIO RETINIANO

DISCUSION

En el estudio de nuestra serie sobre manifestaciones oculares en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es importante hacer notar que de 70 pacientes - evaluados encontramos 18 pacientes con alteraciones oculares, siendo en su mayoría del sexo masculino.

El presente estudio tuvo el objetivo de observar las lesiones oftalmológicas que con mayor frecuencia se presentan en esta patología.

Algunos reportes hechos de retinitis por citomegalovirus han descrito primordialmente la retinitis en el polo posterior (66, 67). Si bien estudios hechos más tarde describen también retinitis periférica.

En base a otras experiencias en un grupo de 23 pacientes (68), la retinitis por citomegalovirus solo o en combinación con infección en polo posterior es la forma más común en pacientes con SIDA, y ha sido observada en 32 de 35 ojos; la retinitis confinada a la retina periférica - ha sido vista en 18 ojos y la retinitis difusa la cual - abarca la retina periférica y polo posterior ha sido notada en 14 ojos. La retinitis de polo posterior fue ra-

na en estas series ocurriendo solo en 3 ojos, la razón - por la que éste estudio encontró una alta incidencia en retinitis periférica por citomegalovirus, se debió a que la mayoría de los pacientes fueron vistos en bases prospectivas y el diagnóstico de retinitis por citomegalovirus fue hecho en períodos tempranos del proceso de la enfermedad ya que la retinitis por citomegalovirus es a menudo asintomática (69, 70), con causas y síntomas leves en períodos tempranos los cuales no son reconocidos hasta que llegan a ser más avanzados y son detectados en el polo posterior hasta que el paciente nota cambios en su agudeza visual.

Debido a que nuestros pacientes fueron observados en períodos de fases iniciales o tardías, su estado general - solo permitió realizar el estudio en su período de hospitalización, no detectándose las características comunes de la retinitis por citomegalovirus. Los hallazgos encontrados en un gran porcentaje fueron: exudados duros, hemorragias puntiformes, pliegues en retina y alteraciones en epitelio pigmentado.

*En un solo paciente se observaron hallazgos como: pseudoexudados cotonosos, hemorragias en flama (imagen de -
fuego en maleza), papilitis y envainamientos vasculares,
datos compatibles con retinitis por citomegalovirus.*

CONCLUSIONES

- 1.- En 18 pacientes en los cuales se realizó el estudio se encontró un franco predominio del sexo masculino.
- 2.- Se encontró que en este grupo observado en el tercer decenio de la vida se hallaban la mayoría de los pacientes.
- 3.- Que todos los pacientes se encontraban en un estado clínico IV-C.
- 4.- La alteración sistémica que más frecuente se presentó fue la pérdida de peso y que la causa por alteraciones gastrointestinales fue provocada por infección de oportunistas.
- 5.- También se observó que el síntoma ocular que con más frecuencia se presentó fue la sensación de cuerpo extraño.

- 6.- Dentro de los hallazgos de fondo de ojo el fenómeno hipóxico fue el que más prevaleció con su representación en exudados, pseudoexudados y hemorragias. Dentro del proceso inflamatorio lo más sobresaliente fue la presencia de pliegues en retina no siendo muy frecuentes.
- 7.- Presentándose tan solo un hallazgo en el fondo del ojo de corionetinitis por citomegalovirus.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gottlieb Ms., Schnoff R., Schranke Hm et al: *Pneumocystis carinii* Pneumonia and mucosal candidiasis in Previously healthy homosexual men. *N. Engl. J. Med.* 305: 1425, 1981.
- 2.- Masun H., Michelia Ma, Greene J B. et al an outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* - Pneumonia initial manifestation of cellular immunodefuction. *N. Engl. Med* 305: 1431, 1985.
- 3.- Siegal F P. Lopez C., Hammen Gs. et al: Severe - acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic penianal ulcerative Herpes Simplex Lesions. *N. Engl. J. med* 305: 1439, 1981.
- 4.- Centers for Disease control task force on Kaposi's Sarcoma and opportunistic infections *N. Engl. J. - med.* 306: 248, 1982.

- 5.- Davis Kc., Honabungh C R Jr., Hasiba U et al: Acquired Immunodeficiency Syndrome with hemophilia and Intern Med. 98: 284, 1983.
- 6.- Poon M-C , Landay A., Prasthofen EF et al: Acquired Immunodeficiency Syndrome with Pneumocystis carinii Pneumonia and Mycobacterium avium-intra-cellulare infection in previously healthy patient - with classic hemophilia ann Intern Med. 98: 287, 1983.
- 7.- Elliot JL, Hoppes WL. Platt MS. et al: The acquired immunodeficiency Syndrome and Mycobacterium avium-intracellular bacteremia in patient with hemophilia ann intern Med 98: 290, 1983.
- 8.- Francis DP, Cunnan Jw, Essex M: Epidemic Acquired-Immunodeficiency Syndrome Cases : Epidemiologic - evidencie for a transmitted aget. J. Natl cancer - Inst. 71: 1, 1983.

- 9.- Rogens MF, Morens DM, Stewart JA. et al: National case control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men: Part. 2, Laboratory Results, *Ann Intern Med.* 99: 151,- 1983.

- 10.- Poiese BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF. et al: Detection and Isolation of type-c retrovirus particles from fresh and cultured. Lymphocytes of a patient with cutaneous T-Cell Lymphoma. *Proc Natl-Acad. Sci* 77: 7415, 1980.

- 11.- Essex M; Adult T-Cell Leukemia Lymphoma: Role of a human retrovirus. *J. Natl Cancer Inst.* 69: 981, 1982.

- 12.- Essex M: Horizontally and vertically transmitted oncovirus of cats. *Adv cancer Res* 21: 175, 1975.

- 13.- Essex M, McLane MF, Tachibana H et al: Seropidemiology of HTLV in relation to Immunosuppression and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. In - Gallo RC, Essex M, Gross L Ceds : Human T-cell - Leukemia Virus, P 355 cold spring Harbor, NY. -- cold spring Harbor press 1984.
- 14.- Essex M. McLane MF, Lee TH et al: Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell Leukemia in patients with AIDS *Sciencia* 220: 859, 1983.
- 15.- Gelmann Ep, Popovic M, Blayney D et al: Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell Leukemia virus, in two patients with AIDS *Science* 220:862, 1983.
- 16.- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann Ep, et al: Isolation of human T-cell Leukemia virus in acquired - Immunodeficiency Syndrome (AIDS) *Science* 220: 865 1983.

- 17.- Barne-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al: Isolation of T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Science 220: 868, 1983.
- 18.- Essex M, McLane MF, Lee TH et al: Antibodies to human T-cell Leukemia virus membrane antigens -- (HTLV-MA) in hemophiliacs science 221: 1061, -- 1983.
- 19.- Jaffe H.W. Francis DP, McLane MF et al: Transfusion associated Acquired Immunodeficiency Syndrome: Serologic evidence of human T-cell Leukemia Virus infection of donors 223: 1309, 1984.
- 20.- Popovic M, Sargadharan M, Read E et al: Detection, Isolation and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients -- with AIDS and Pre AIDS Science 224: 497, 1984.

- 21.- Gallo RC, Salabuddin S, Popovic M et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with aids and at risk for AIDS Science 224: 500, 1984.
- 22.- Schüpbach J, Popovic M, Gilden RV et al: Serologic analysis of Subgroup of human T-Lymphotropic-Retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS Science 224: 503, 1984.
- 23.- Sannadharan M, Popovic M, Bruch et al: Antibodies Reactive with human T-Lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS Science 224: 506, 1984.
- 24.- Ratner L, Haseltine W, Patanca R. et al: Complete nucleotide sequence of the AIDS virus HTLV-III nature 313: 227, 1985

- 25.- Wain-Hobson S, Soniga P, Danos O. et al: Nucleotide sequence of the AIDS virus, *Lav cell* 40: 9, - 1985.
- 26.- Sánchez-Pescador R, Power M, Barr P. et al: Nucleotide sequence and expression of an AIDS associated retrovirus (ARV-2) *Science* 227: 484, 1985.
- 27.- Muesing M, Smith D, Cabradilla C. et al: Nucleic acid structure and expression of the human AIDS Lymphadenopathy retrovirus *nature* 313: 450, 1985.
- 28.- Gallo RC, Sliiski AH, de Nononha CMC et al: Origins of human T-Lymphotropic viruses *Nature* 320: 219, 1986.
- 29.- Miyoshi J, Yoshimoto S, Fujishita M. et al: Natural adult T-cell Leukemia virus infection in Japanese monkeys, *Lancet*. 11: 658, 1982.

- 30.- Saxinger WC , Linge-Wantzin G, Thomsen K et al: -
human T cell Leukemia virus: A diverse of related
exogenous viruses of humans and old world prima-
tes. In Gallo RC, Essex M, Gross L (eds): human T
cell Leukemia viruses, P 323 Cold Spring Harbor ,
NY, cold Spring Harbor Press 1984.
- 31.- Guo H, Wong-Staal F, Gallo RC: Nove viral sequen-
ces related to HTLV in T-cell of a seropositive -
baboon , Science 223:1195, 1984.
- 32.- Homma T, Kanki PG, King NW Jr. et al: Lymphoma in
macaques association with exposure to virus of -
human T. Lymphotropic Family. Science 225:716, -
1984.
- 33.- Haya mi M, Komuro A, Nozawa K: Prevalence antibo-
dy to adult T-cell Leukemia virus -associated an-
tigens (ATLA) in Japanese monkeys and other non -
human primates Intl J Cancer 33:179,1984.

- 34.- Watanabe T, Seiki M, Hinayama Y. et al: Human T-cell Leukemia virus type I is a member of the African subtype of simian viruses (STLV) *Virology* 148: 385, 1986.
- 35.- Alizon M, Wain-Hobson S, Montaigner L. et al: - Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients. *Cell*. 46: 63, 1986.
- 36.- Goedert JJ: Testing for human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med*. 105: 609, 1986.
- 37.- Salahuddin SZ, Mankham PD, Popovic M. et al: - Isolation of human T Leukemia Lymphotropic virus type III (HTLV-III) from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-Related-complex (ARC) and from healthy carriers: a study of risk groups and tissue sources *Proc Natl Acad. Sci USA* 82; 5530, 1985.

- 38.- Levy JA, Shimabukuro J,; Recovery of AIDS-Associated retrovirus from patients with AIDS or AIDS-Related conditions and from clinically Healthy individuals. *J infect Dis* 152-734-1985.
- 39.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanken HM, et al: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new Acquired Immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 305: 1425, 1981.
- 40.- Masur H, Michelis MA, Greene JB. et al: An outbreak of community acquired pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestation of cellular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 305: 1431, 1981.
- 41.- Siegal FP, López C, Hammen GS. et al: Severe - Acquired Immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N. Engl. J. Med.* 305: 1439, 1981.

- 42.- Hymes KB, Cheung T, Greene JB. et al: Kaposi's -
Sarcoma in homosexual Men a report of eight cases
Lancet 2:598,1981.
- 43.- Centres for Disease Control: Update on Acquired -
Immunodeficiency Syndrome (AIDS). United States -
Morbidity Mortal Week Rept. 31:507,1982.
- 44.- Centres for Disease Control. Revision of the case
definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome
for National reporting-United States. Morbid Mon
tal Week Rep 34: 373, 1985.
- 45.- Gottlieb MS, Gropman JE, Weinstein WM. et al: -
The Acquired Immunodeficiency Syndrome Ann Intern
Med. 99: 208, 1983
- 46.- Fabey JL, Prince H, Weaver M. et al: Quantitative-
changes in the helper or T Sopp. repressor/cytotoxic
Lymphocyte subsets that distinguish acquired immu
nodeficiency Syndrome from other Immune subset di
sorders AM. J. Med. 76: 95, 1984.

- 47.- Ziegler JL, Becjstead JA, Volbending PA. et al: Non-Hodg kin's Lymphoma in homosexual men. Relation to generalized Lymphadenopathy and the -- acquired immunodeficiency syndrome N. Engl. J. - Med. 311: 565, 1984.
- 48.- Fauci AS, Macher AM, Longo DL. et al: Acquired Immunodeficiency Syndrome. Epidemiologic clinical Immunologic ando Therapeutic considerations. Ann Intern Med. 100: 92, 1984.
- 49.- Barne-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F. et al: - Isolation of a cell Lymphotropic virus from a pa- tient at risk for acquired immunodeficiency syn- drome (AIDS) Science 220: 868, 1983.
- 50.- Popovic M, Sangadharan MG, Reed E. and Gallo KC: Detection isolation ando continuous production - cytopathic. Retroviruses (HTLV-III) from pa- tients with AIDS and Pre-AIDS Science 224: 497, - 1984.

- 51.- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M. et al: Frequent detection and isolation of cytopathogenic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS Science 224: 500, 1984.
- 52.- Saangadharan MG, Popovic M, Bruch L. et al: Antibodies reactive with human T. Lymphotropic viruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS Science 224: 506, 1984.
- 53.- Centers for Diseases Control: Revision of the Surveillance case definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome, Morbid. Mortal Week Rept. -- (Suppl.) 36: 15, 1987.
- 54.- Centers for Diseases Control: Classification for human T-Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy. Associated virus Infections Morbid Mortal Week Rept. 35: 334, 1986.

- 55.- Freeman WR, Lennen CW, Mines JA y cols.
A Prospective Study of the ophthalmologic findings
in the Acquired Immunodeficiency Syndrome AM. J. -
ophthalmol. 1984. 97, 133-142.
- 56.- Holland GN: Ocular manifestations of the Acquired
Immunodeficiency Syndrome: Int. ophthalmol. clin.
1985: 25: 179-187.
- 57.- Friedman AH: The retinal lesions of the Acquired-
Immunodeficiency Syndrome Trans. ophthalmol. 1984 :
82: 447-491.
- 58.- Kestelyn P, Vanda Perre P, Rouvroy D. y cols: A -
prospective study of the ophthalmologic findings -
in the Acquired Immunodeficiency Syndrome in Afri-
ca. AM. J. ophthalmol. 1985: 100: 230-238.
- 59.- Macher A, Rodriguez MM, Kaplan W y cols: Sisemin
ted bilateral Chorioretinitis due to Histoplasma -
capsulation in patient with the acquired immunode-
ficiency Syndrome (AIDS) ophthalmol. clin. 1985, 92
1159-1164.

- 60.- Mines JA, Kaplan NG; Acquired Immunodeficiency -
Syndrome (AIDS): The disease and its ocular mani-
festations *Int. Ophthalmol. Clin.* 1986; 26, 73--
115.
- 61.- Park DW, Font RL: Diffuse Toxoplasmic retinoconi-
dita in a patient with AIDS *Arch Ophthalmol.* 1986
104, 571-575.
- 62.- Schuman JS, Friedman AH: Retinal manifestations-
of the Acquired Immunodeficiency Syndrome AIDS: -
Cytomegalovirus Virus Candida albicans chy *Aptoco*
ccus, Toxoplasmosis, and pneumocystis carinii. -
Trans. ophthalmol. Soc. DK 1983, 103. 177-199.
- 63.- Popose JS, Holland Gn, Nestor Ms y cols: Acquired
Immunodeficiency Pathologic mechanism of ocular -
desease *ophthalmology* 1985: 92: 472-484

- 64.- Resecan LR, Stahl-Bayliss CM, Kalman CM y cols: -
Antiviral Therapy for cytomegalovirus retinitis-
in (AIDS) with dihydroxyprooxymethy quinine AM -
J. ophthalmology 1986: 101: 405-418.
- 65.- John Andrew Lucca, R. Linsy Fannis y cols. Kerato
conjunctivitis sicca in male Patients infected --
with Humman Immunodeficiency Virus Type 2 ophthal
mology 1990: 97: 1008-1010.
- 66.- Bach MG, Bagwell Sp. Knapp NP. et al: Cytomega-
Lovirus infeccions in patients with the Acquired-
Immunodeficiency Syndrome Ann Int. Med. 1985, 103
381-2
- 67.- Resecan LR, Stahl-Bayliss CM, Kalman CM. Cytome
galovirus retinitis in AIDS AM. J. ophthalmol. -
1986, 101: 405-8
- 68.- Freeman Wn, Lennen CW, Mines JA. al: A prospecti-
ve study of the ophthalmologic findings in the Ac
quired Immunodeficiency Syndrome. AM J. ophthal
mol. 1984: 97: 133-42

- 69.- Palestine AG, Rodriguez MM, Macher AM. et al: -
ophthalmic Involvement in Acquired Immunodeficiency Syndrome *ophthalmology* 1984: 91: 1092-9
- 70.- Humpling RC, Parkin JM, Mansh RJ. The ophthalmological features of AIDS and AIDS Related disorders. *Trans. ophthalmol. Soc. UK.* 1986 105: 505
9.