

# INMUNOPATOLOGIA

Dra. Carola Monsálvez Sepúlveda

El sistema inmunitario se encarga de proteger al organismo de agentes extraños, siendo efectivo en controlar infecciones y muy importante en la respuesta contra el cáncer.

Para lograrlo, el sistema inmunitario cuenta con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples están incluidas en la inmunidad innata: son las barreras físicas (barreras epiteliales: epitelio de la piel, aparato digestivo y respiratorio), que evitan que patógenos como bacterias y virus ingresen al organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el sistema inmunitario innato ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. Las 2 reacciones celulares más importantes de la inmunidad innata son la **inflamación** (acción de leucocitos fagocíticos) y **defensa antivírica** (mediada por células dendríticas y linfocitos NK). Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, actúa otra barrera de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo (inmunidad humoral mediada por linfocitos B y la inmunidad celular mediada por linfocitos T). Aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de memoria inmunológica, y permite que el sistema inmunitario adaptativo desencadene ataques más rápidos y más fuertes si en el futuro el sistema inmunitario detecta este tipo de patógeno.

## Características del sistema inmunitario

### Sistema inmunitario innato

- La respuesta inespecífica.
- Tras la exposición, la respuesta es máxima de forma inmediata.
- Sin memoria inmunológica.

### Sistema inmunitario adaptativo

- La respuesta es específica contra patógenos y antígenos determinados.
- Existe demora entre la exposición y la respuesta máxima.
- La exposición conduce a la memoria inmunológica.

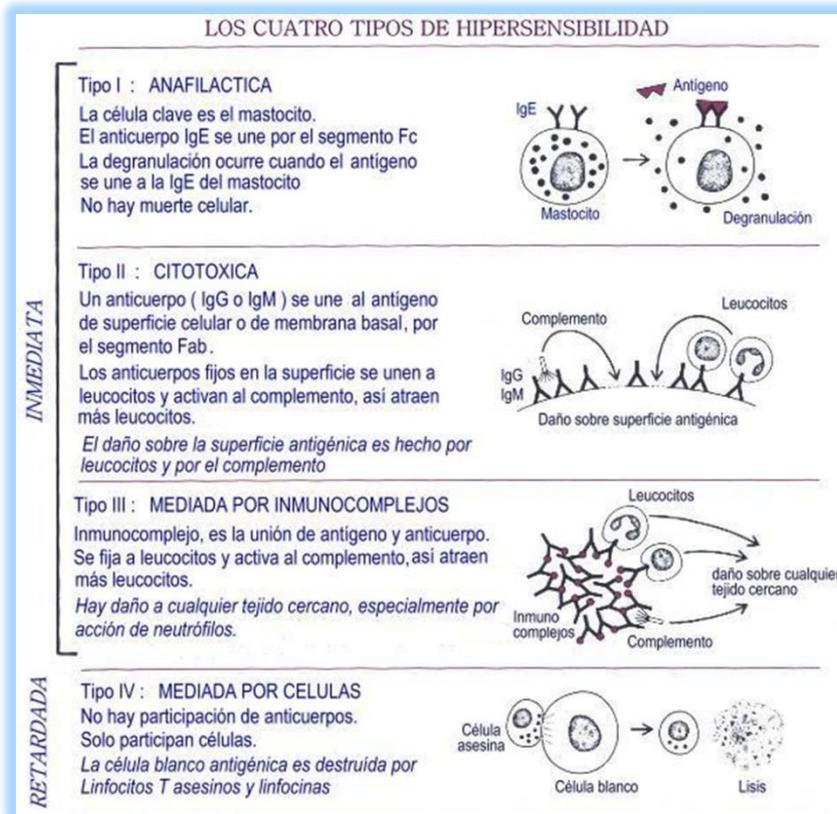
Si por cualquier motivo hay una respuesta inmunológica exagerada o inadecuada, puede causar daño en los tejidos propios, o condicionar diversas enfermedades.

Las enfermedades con base inmunitaria se agrupan en 3 tipos:

- Enfermedades por Hipersensibilidad.
- Enfermedades Autoinmunitarias.
- Enfermedades por Inmunodeficiencia.

## ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD

Es la respuesta exagerada ante un antígeno extraño. Hay 4 formas de respuesta (ver imagen 1)

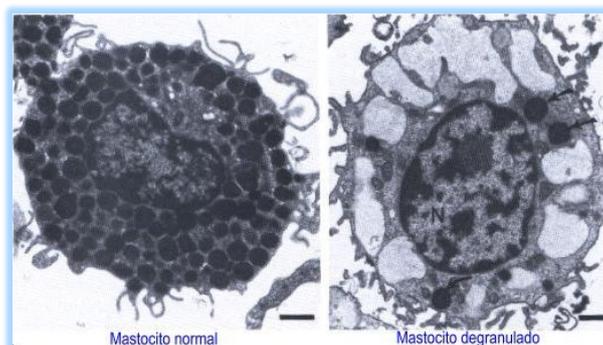


1

### Hipersensibilidad inmediata (Tipo I):

Es una reacción inmunitaria rápida, que se produce pocos minutos después que individuos previamente sensibilizados son expuestos nuevamente al antígeno, el cual se combina con el anticuerpo unido al mastocito. Estas reacciones con frecuencia se denominan *alergia* y los antígenos que los provocan son *alérgenos*. La mayoría están mediadas por la activación de mastocitos y de otros leucocitos dependientes de *IgE*.

Una vez sensibilizados mastocitos y basófilos (es decir armados de anticuerpos *IgE*), y al entrar en contacto nuevamente con el alérgeno específico, se produce la degranulación de mastocitos con secreción de los mediadores preformados (mediadores primarios) que están almacenados en los gránulos y la síntesis y liberación de mediadores secundarios (ver imagen 2).



2

Estos mediadores son los responsables de los síntomas iniciales de la hipersensibilidad inmediata y también ponen en marcha los fenómenos que llevan a la reacción tardía.

Los mediadores preformados (o primarios) son:

1. Aminas vasoactivas: la más importante es la histamina.
2. Enzimas: proteasas neutras (quimasa, triptasa) e hidrolasas ácidas.
3. Proteoglucanos: heparina y sulfato de condroitina.
4. Mediadores quimiotácticos.

Mediadores secundarios:

1. Lipídicos: leucotrienos C4 y D4 (agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes que la histamina), leucotrieno B4 (potente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos), prostaglandina D2 (Broncoespasmo intenso, secreción de mucus); PAF (factor activador de plaquetas: agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo).
2. Citocinas: IL-1, TNF (factor de necrosis tumoral) y quimiocinas que producen atracción de leucocitos, IL-4 que amplifica respuesta de linfocitos TH2.

La hipersensibilidad inmediata puede presentarse como un trastorno sistémico o como una reacción local. Generalmente la reacción sistémica se produce después de la inyección de un antígeno en un individuo sensibilizado. En ocasiones, a los pocos minutos, el paciente entra en estado de shock, que puede ser mortal (Anafilaxia sistémica).

Las reacciones locales son variadas y dependen del punto de entrada del alérgeno. Pueden presentarse como aumentos de volumen cutáneos localizados, secreción nasal y conjuntival, asma o alergias alimentarias.

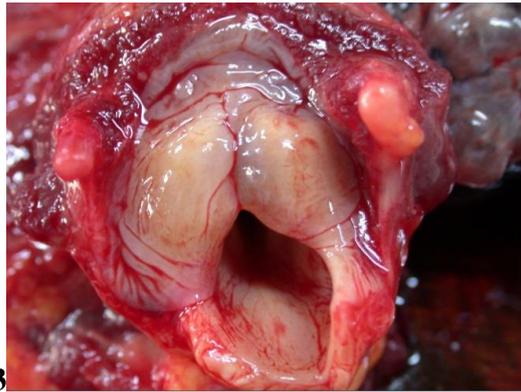
Se describen 2 fases de la hipersensibilidad tipo I local:

-Reacción inmediata o inicial: caracterizada por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y según la localización, espasmo muscular liso o secreción glandular. Estos cambios se evidencian en los 5 a 30 minutos siguientes a la exposición y tienden a desaparecer en 60 minutos.

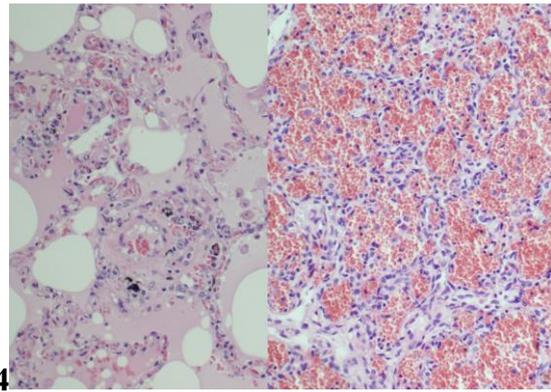
-Reacción tardía: en 2 a 24 horas sin exposición adicional al antígeno y puede durar varios días. Se caracteriza por infiltración de los tejidos por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T CD4, además de destrucción tisular, típicamente en forma de lesión de las células epiteliales mucosas.

Anafilaxia sistémica:

Se produce principalmente con la administración paraentérica del alérgeno (drogas, antisueros, hormonas, polisacáridos, picadura de abeja o avispa, etc. ). La intensidad de la respuesta depende de la sensibilidad hacia el alérgeno y no tanto de la dosis, ya que es posible que una dosis mínima cause el shock. A los pocos minutos hay prurito, urticaria y eritema cutáneo, luego sigue el broncoespasmo y edema laríngeo, obstrucción de la vía aérea, shock y muerte, dentro de minutos a pocas horas. En la autopsia se encuentra edema laríngeo (ver imagen 3), edema y hemorragia pulmonar (ver imagen 4), dilatación ventricular derecha, hiperemia pasiva y microhemorragias viscerales.



3



4

Anafilaxia local o alergia atópica:

Atopia implica una predisposición familiar de hipersensibilidad localizada a alérgenos inhalados o ingeridos. Afecta al 10% de la población general, y se manifiesta como urticaria, angioedema, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, o asma bronquial. Si los dos padres tienen antecedentes de atopía la posibilidad aumenta a 50 a 60% en los hijos, o a 30% si solo un padre es atópico.

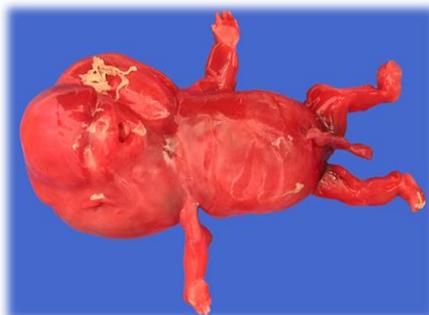
#### Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (Tipo II):

Está mediada por anticuerpos contra antígenos intrínsecos, o antígenos extrínsecos fijados sobre la membrana celular o la membrana basal. Los mecanismos dependientes de anticuerpos que producen lesión tisular y enfermedad son:

**a. Oponización y fagocitosis:** se produce fagocitosis y destrucción de las células opsonizadas por los anticuerpos IgG. Si además hay activación del complemento, se generan productos intermedios (C3b y C4b) que se depositan en las superficies celulares y que además de estimular la fagocitosis producen la formación de complejos de ataque de membrana. Estos producen "agujeros" de la membrana produciendo lisis celular. También se puede producir destrucción de las células mediada por anticuerpos a través de la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** que consiste en que células efectoras como monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos NK destruyen a las células recubiertas por concentraciones bajas de IgG, sin fagocitosis. Ejemplos:

-Reacciones postransfusionales: Reaccionan anticuerpos del receptor frente a antígenos de eritrocitos del donante.

-Eritroblastosis fetal: Por incompatibilidad Rh. Reaccionan anticuerpos IgG de la madre Rh-, en contra de antígenos de eritrocitos fetales Rh+. Hay hemólisis fetal, con circulación de eritroblastos, e hidrops fetal secundario a insuficiencia cardíaca congestiva (ver imagen 5).



5

-Enfermedad de Goodpasture: Hay reacción de anticuerpos propios frente al componente común de membrana basal de riñón y pulmón.

**b.Inflamación:** Se produce cuando los anticuerpos se unen a tejidos fijos. Allí activan al complemento, se producen agentes quimiotácticos y anafilotoxinas. Por su acción hay migración de leucocitos, y aumento de la permeabilidad vascular. La activación de leucocitos producirá sustancias proinflamatorias además de enzimas lisosómicas como las proteasas (que producirán digestión de la membrana basal, la elastina y el colágeno) e intermediarios reactivos del oxígeno.

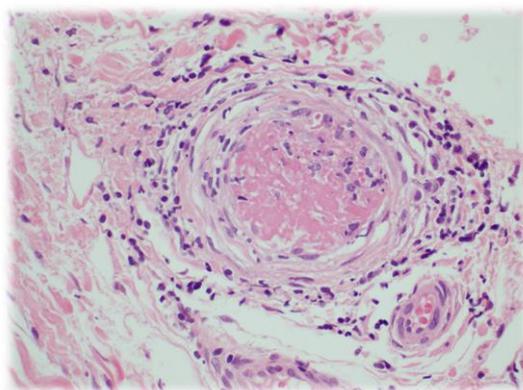
La inflamación mediada por anticuerpos es responsable de: algunas formas de glomerulonefritis y rechazo vascular en injertos de órganos.

**c.Disfunción celular:** Se produce por anticuerpos contra receptores en la superficie celular, que alteran la función, sin producir inflamación ni lesión celular. Por ejemplo: Miastenia gravis, Enfermedad de Graves.

### **Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (Tipo III):**

El daño tisular se produce por complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) que se forman en la circulación o en localizaciones extravasculares donde se encuentre el antígeno. Los complejos antígeno-anticuerpo producen lesión tisular principalmente generando inflamación en los lugares de depósito. El antígeno puede ser exógeno o endógeno. El daño se produce porque los inmunocomplejos activan diversos mediadores especialmente dependientes del complemento. El daño tisular se extiende a cualquier tejido presente en la zona, aunque no tenga participación antigénica. Ejemplos: Enfermedad del suero, glomerulonefritis postestreptocócica, artritis reumatoídea, panarteritis nodosa, vasculitis leucocitoclástica, etc.

Enfermedad Sistémica por inmunocomplejos: En la enfermedad del suero, los complejos se forman en la circulación y se depositan en forma sistémica. El antígeno es un suero extraño, por ej. suero de caballo, administrado en forma parenteral. Se forman inmunocomplejos circulantes que se depositan en las paredes capilares y arteriolas, produciendo vasculitis necrotizante por activación de la cascada del complemento, también hay agregación plaquetaria y activación del factor de Hageman. Clínicamente hay fiebre, urticaria y edema. Los órganos más afectados son los glomérulos renales, articulaciones, corazón, piel y membranas serosas. Al microscopio, se ve vasculitis necrotizante, donde lo característico es la necrosis fibrinoídea de paredes vasculares (ver imagen 6), hemorragia, edema e infiltrado de neutrófilos, también hay trombosis e infartos. En un corte histológico, mediante inmunofluorescencia directa pueden identificarse Inmunoglobulinas y complemento como depósitos granulares, y en la microscopía electrónica como depósitos electrón-densos de las membranas basales.

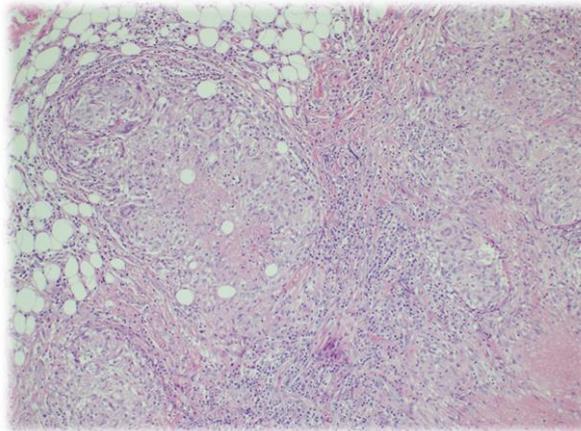


Enfermedad Local por inmunocomplejos: En la Reacción de Arthus, el daño tisular está circunscrito al área sensibilizada donde el antígeno se inocula en forma intradérmica. Los inmunocomplejos depositados en las paredes vasculares, activan al complemento y la cascada de la coagulación, hay vasculitis, úlceras y trombosis. Por inmunofluorescencia directa se comprueban depósitos de Inmunoglobulinas y complemento.

#### **Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (Tipo IV):**

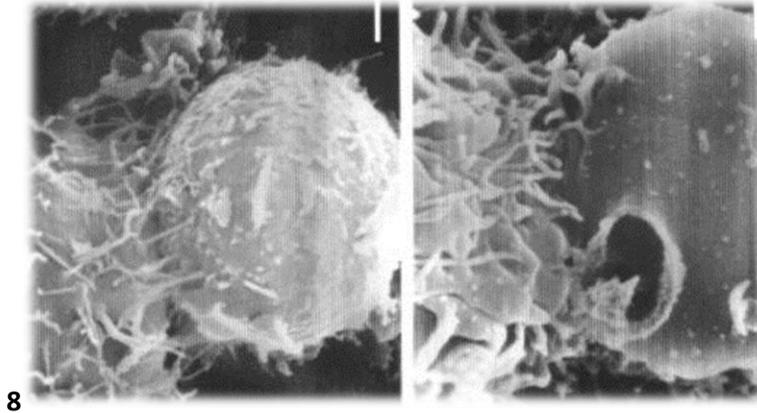
Esta reacción está mediada por linfocitos T específicamente sensibilizados, e incluye los mecanismos de tipo retardado y citotóxico.

Hipersensibilidad retardada: Es la principal forma de respuesta a las infecciones por mycobacterium tuberculosis, hongos, protozoos y parásitos, también participa en las dermatitis por contacto y en el rechazo de transplantes. Está mediada por linfocitos T cooperadores CD4+ que, al tomar contacto con el antígeno, secretan citoquinas específicas del tipo interferón-gama, interleuquina-2 y factor de necrosis tumoral. Estas actúan como mediadores al atraer y activar macrófagos para aumentar su capacidad fagocítica y secretora contra el antígeno reconocido. En el caso de antígenos persistentes y no degradables, el infiltrado de macrófagos sufre una transformación estructural de tipo epitelióide, se organizan en forma de granulomas, e inducen necrosis central. Es el caso de la tuberculosis (imagen 7).



7

Citotoxicidad mediada por linfocitos T: La producción de linfocitos T citotóxicos CD8+, ocurre en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad, como respuesta de alta especificidad a antígenos de células infectadas por virus, células cancerosas o tejidos transplantados incompatibles. Al indentificar la célula blanco la atacan perforándola (a través de mediadores preformados contenidos en los lisosomas como perforinas y granzimas), esto produce lisis celular directa y activación de la vía apoptótica (imagen 8).



### RECHAZO DE TRANSPLANTES

La principal barrera para el desempeño del órgano trasplantado es el rechazo, proceso en el cual el sistema inmune del receptor reconoce al injerto como extraño y lo ataca. Los antígenos de histocompatibilidad más importantes se agrupan en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, también llamado sistema de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), codificado en el cromosoma 6, constituyen la principal barrera para la aceptación de un órgano trasplantado, por lo tanto este procedimiento debe acompañarse por terapia inmunosupresora permanente.

El rechazo es un proceso complejo de mecanismos celulares, con participación de inmunidad mediada por células, y de mecanismos humorales por anticuerpos circulantes, cuyos efectos entrelazados se reflejan en la histología del tejido rechazado:

1. Rechazo Celular: Reacción mediada por linfocitos T, que involucra la destrucción del injerto por linfocitos T CD8+ y de hipersensibilidad retardada gatillada por linfocitos T helper CD4+. Histológicamente se observa infiltrado linfocitario en el intersticio.
2. Rechazo Humoral: Reacción mediada por anticuerpos, donde actúan anticuerpos contra aloantígenos presentes en el injerto, y las consecuencias dependerán si existe previa sensibilización antigénica. Si el receptor está previamente sensibilizado con anticuerpos circulantes al momento del trasplante puede ocurrir un rechazo hiperagudo. Si no hay sensibilización antigénica previa se generan anticuerpos contra los antígenos HLA clase I y clase II, que causan rechazo agudo, con daño al injerto por varios mecanismos, incluyendo citotoxicidad e inflamación dirigida contra la vasculatura del injerto que se manifiesta como vasculitis, a menudo llamado rechazo vasculítico.

### Rechazo de Trasplante Renal

El trasplante de riñón es el más frecuente y mejor estudiado de los injertos de órganos sólidos vascularizados, si bien está aumentando el trasplante de otros órganos como hígado, corazón, pulmones y páncreas, los cambios descritos en el riñón sirven de modelo para la comprensión del rechazo:

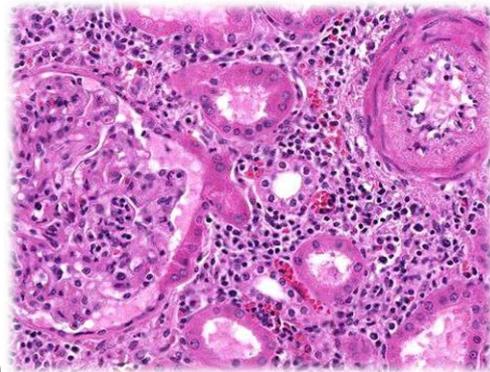
- **Rechazo renal hiperagudo:** Ocurre en los primeros minutos u horas post trasplante, a menudo identificado por el cirujano después de realizar la anastomosis vascular. El riñón se ve cianótico, moteado y flácido, forma pocas gotas o nada de orina. Hay depósito de inmunoglobulinas y complemento en arterias y capilares glomerulares, con daño endotelial, formación de trombos

fibrinoplaquetarios y necrosis fibrinoídea. Se desarrolla hemorragia e infarto. El injerto debe ser removido con urgencia.

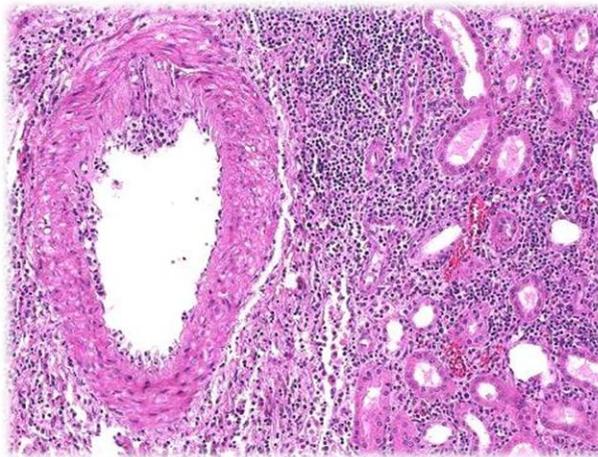
- **Rechazo renal agudo:** Ocurre días después del trasplante en individuos sin terapia inmunosupresora, o semanas, meses o años después en pacientes con terapia inmunosupresora, luego de haber finalizado la inmunodepresión. El mecanismo del rechazo es tanto celular como humoral. En el rechazo agudo celular hay gran infiltrado intersticial por linfocitos T, daño vascular y focos de necrosis. El rechazo agudo humoral ocurre por pobre respuesta a la terapia inmunosupresora. Se caracteriza por vasculitis necrotizante y hemorragia, el infiltrado inflamatorio es menor predominantemente por linfocitos B (ver macroscopía en imagen 9, e histología en imagen 10 y 11).



9

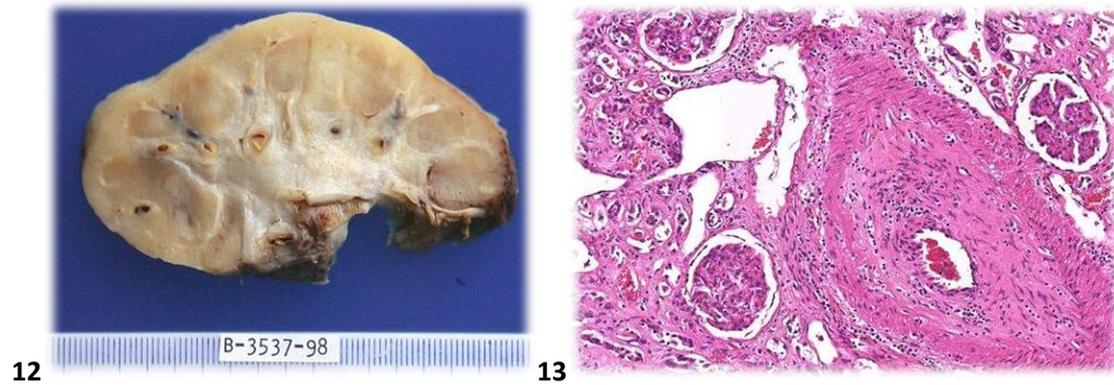


10



11

- **Rechazo renal crónico:** Ocurre tras episodios reiterados de rechazo agudo o por curso lento y progresivo en el transcurso de meses o años. Hay mecanismos inmunológicos e isquémicos. Los pacientes muestran deterioro progresivo de la función renal evidenciado por aumento de niveles séricos de creatinina. Los vasos muestran engrosamiento de la pared por fibrosis de la íntima que oblitera el lumen y limita la perfusión. La isquemia resultante, conduce a la atrofia de túbulo y glomerulos, fibrosis intersticial y pérdida de la función renal (ver imagen 12 y 13). En ocasiones se reproduce la glomerulopatía propia del huésped en el injerto.



## ENFERMEDADES POR AUTOINMUNIDAD

La autoinmunidad se define como “la pérdida de tolerancia a lo propio”, e incluye toda respuesta inmunitaria en contra de células o tejidos propios.

Forman un grupo variado de enfermedades, desde aquellas donde hay un autoanticuerpo dirigido contra una parte específica de un órgano, hasta aquellas donde una serie de autoanticuerpos producen lesiones múltiples en diversos órganos y sistemas.

Existe relación con HLA y marcada predisposición familiar, lo que sugiere existencia de un componente genético. Además, las infecciones por virus, bacterias y micoplasmas también pueden desencadenar autoinmunidad, sugiriendo también un factor exógeno.

Tolerancia inmunitaria es la ausencia de respuesta a un antígeno luego de la exposición de los linfocitos al mismo antígeno. Autotolerancia es la ausencia de respuesta ante antígenos propios. Los linfocitos T cooperadores controlan las respuestas de inmunidad celular y humoral, por lo tanto la tolerancia de estas células es un factor crucial que previene la autoinmunidad. Los mecanismos de autotolerancia se clasifican en: tolerancia central (los clones de linfocitos T y B inmaduros autorreactivos que reconocen antígenos propios, se destruyen durante su maduración en los órganos linfáticos centrales) y tolerancia periférica (mecanismos silenciadores de linfocitos en los tejidos periféricos).

- Normalmente, el estado de tolerancia se alcanza porque durante el desarrollo,

- a) se eliminan linfocitos T de alta afinidad con antígenos propios por “delección clonal”,
- b) se inactiva irreversiblemente la función de linfocitos T y B autosensibilizados (“anergia clonal”), y
- c) se suprimen los linfocitos autoreactivos, por acción directa de linfocitos T supresores.

- Las reacciones de autoinmunidad ocurren porque:

- a) se supera la tolerancia de linfocitos T cooperadores, con activación de linfocitos B no tolerantes,
- b) hay desequilibrio de la función de linfocitos T supresores y cooperadores, y
- c) aparecen antígenos previamente separados del sistema de inmunovigilancia (ej.: ADN, espermios, cristalino, mielina).

Mecanismos de la autoinmunidad: se producen por una mezcla que incluye herencia de genes de susceptibilidad, siendo la mayor parte de las enfermedades autoinmunes trastornos multigénicos complejos; y desencadenantes ambientales como las infecciones que activan a las células presentadoras de antígenos o por mimetismo molecular, es decir los microorganismos expresan antígenos con secuencias aminoacídicas similares a los antígenos propios.

Enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas: Tiroiditis autoinmune de Hashimoto (ver imagen 14), enfermedad de Graves, anemia hemolítica autoinmune.



14

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea (ver imagen 15), esclerosis sistémica progresiva (ver imagen 16 y 17).



15



16



17

Enfermedades autoinmunitarias con anticuerpos restringidos a uno o pocos órganos: cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune.

### Lupus eritematoso sistémico (LES):

Se caracteriza por gran número de autoanticuerpos circulantes, especialmente del tipo anticuerpos antinucleares (ANA). Estos ANA también están presentes en otras enfermedades autoinmunes y hasta en el 10% personas sanas. La incidencia en la población general es de 1 en 2500, con predominio femenino de 9:1.

La etiología es desconocida. La concordancia en gemelos monocigóticos de 50 a 60%, esto, junto con marcada tendencia familiar y relación con HLA, sugieren la existencia de predisposición genética. También están presentes factores exógenos como fármacos, radiación ultravioleta, infecciones virales y estrógenos.

La patogenia involucra un defecto de la autotolerancia, con activación policlonal de linfocitos B, debida a defecto hereditario del control de proliferación de linfocitos B, o bien por hiperactividad de linfocitos T cooperadores o insuficiencia de linfocitos T supresores. La piel y el músculo esquelético se afectan con mayor frecuencia. Todos los tejidos afectados presentan vasculitis necrotizante con depósitos fibrinoideos, comprometiendo arteriolas y arterias de pequeño calibre. En los vasos se detecta ADN, inmunoglobulinas y C3 del complemento, por inmunofluorescencia. En los casos crónicos hay engrosamiento de la íntima de los vasos, con estenosis.

No siempre hay compromiso renal, pero cuando ocurre agrava la condición del paciente. Existen 5 patrones de glomerulonefritis lúpica:

clase I ) sin lesiones morfológicas evidentes;

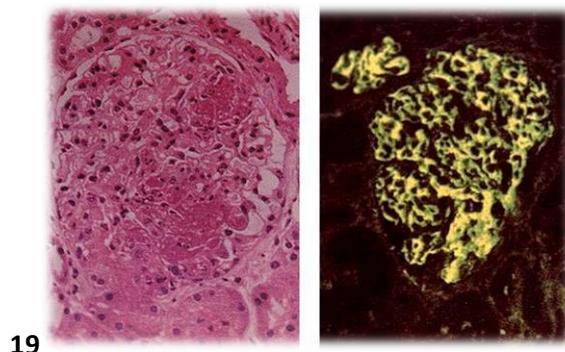
clase II ) glomerulonefritis lúpica mesangial;

clase III ) GN proliferativa focal;

clase IV ) GN proliferativa difusa, que es la de peor pronóstico; y

clase V ) GN membranosa.

El compromiso va desde mínima hematuria y proteinuria hasta síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal (ver macroscopia en imagen 18; e inmunofluorescencia para IgG en imagen 19).

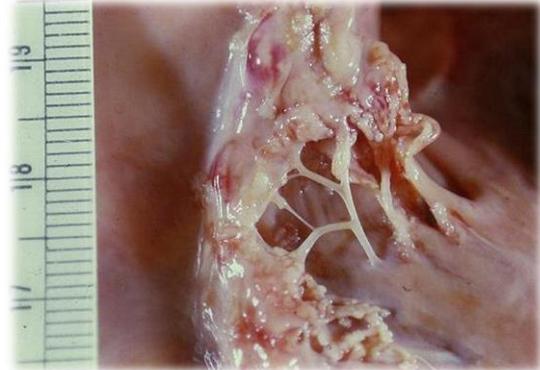


En piel hay eritema malar, a menudo con puente nasal, llamada fascie lúpica o en “alas de mariposa” (ver imagen 20). Las lesiones aumentan con la luz solar. Aparecen lesiones eritematosas y vesiculosas en cualquier localización. Al microscopio hay degeneración de la capa basal de la epidermis, con depósitos de inmunoglobulinas y complemento. En la dermis hay infiltrado mononuclear y fibrosis. Una variedad que afecta exclusivamente a la piel, sin compromiso de otros órganos, es el lupus discoide.

En el corazón aparece una lesión típica, la endocarditis verrucosa no bacteriana o de Libman-Sacks, de válvulas mitral y tricúspide (ver imagen 21).



20



21

Otros órganos frecuentemente afectados son: articulaciones, sistema nervioso central, membranas serosas, bazo, y pulmones.

El curso clínico es habitualmente crónico y recurrente.

## **INMUNODEFICIENCIAS**

Se dividen en primarias y secundarias.

### **Inmunodeficiencias primarias:**

Suelen ser de carácter hereditario y se manifiestan entre los 6 meses y 2 años de vida, en la medida en que desaparece la protección inmunitaria por anticuerpos maternos.

- Agamaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X: Ligada al sexo, afecta solo al sexo masculino, se manifiesta a partir de los 8 meses de edad, con infecciones recurrentes por gérmenes piógenos. Los ganglios linfáticos carecen de centros germinales, las plasmocélulas están ausentes. Tienen gran tendencia a hacer enfermedades autoinmunitarias.

- Síndrome de DiGeorge o hipoplasia tímica: es una deficiencia de linfocitos T, secundaria a una falla del desarrollo de las bolsas faríngeas 3a y 4a, las que dan origen al timo, paratiroides, células C del tiroides y cuerpo ultimobranquial. Ocurre antes de la 8a semana del desarrollo intrauterino. Por lo tanto tienen ausencia de respuesta inmunitaria celular, hay aplasia o hipoplasia tímica, con tetania y malformaciones cardiovasculares. Si el niño sobrevive sobre 5 años, la función de los linfocitos T tiende a normalizarse, incluso en casos de aplasia tímica completa.

- Inmunodeficiencia combinada grave: Grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias ligadas al cromosoma X o autosómicas recesivas. Se caracteriza por linfopenia, y alteraciones de la función de linfocitos T y B. Hay virtual ausencia de tejido linfático en el timo, ganglios, bazo, amígdalas, apéndice cecal, etc. Estos niños mueren dentro del primer año de vida por infecciones oportunistas. Es el caso del “niño de la burbuja”. El trasplante medular es el tratamiento de elección.

Otras son: déficit aislado de IgA, Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich), etc.

### **SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)**

Es una forma de inmunodeficiencia secundaria causada por infección con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH. Se caracteriza por supresión severa de la inmunidad mediada por linfocitos T, aparición de infecciones oportunistas, tumores secundarios y enfermedad neurológica.

Se transmite por contacto sexual, inoculación parenteral, o por contagio de fetos o recién nacidos de madres infectadas. Los 5 grupos de mayor riesgo son: homosexuales, drogadictos endovenosos, hemofílicos, receptores de transfusiones de sangre y hemoderivados, y heterosexuales con múltiples parejas sexuales. La transmisión varón-mujer es más frecuente que la vía mujer-varón. Se estima que el 1% de los adultos sexualmente activos está contagiado en el mundo, si bien la mayor parte de los casos se concentra en África.

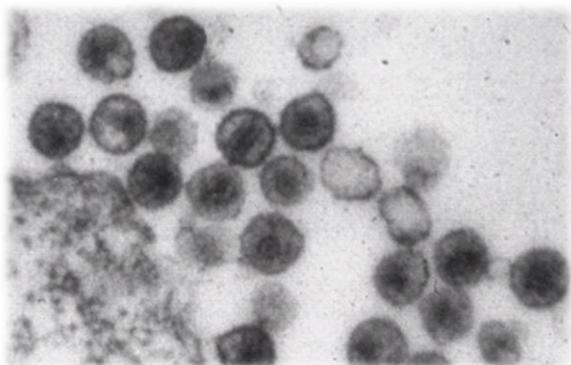
La contagiosidad del VIH en el ambiente hospitalario es muy baja, ya que después de un pinchazo accidental con una aguja contaminada, la seroconversión ocurre en aproximadamente el 0,3% de los casos. La administración de tratamiento antirretroviral en las 24 a 48 hrs siguientes al pinchazo puede reducir 8 veces el riesgo de infección.

El virus ha sido aislado de linfocitos, suero, líquido cefalorraquídeo, y cualquier secreción de pacientes infectados. En un 6% de los casos no se ha establecido la vía de contagio.

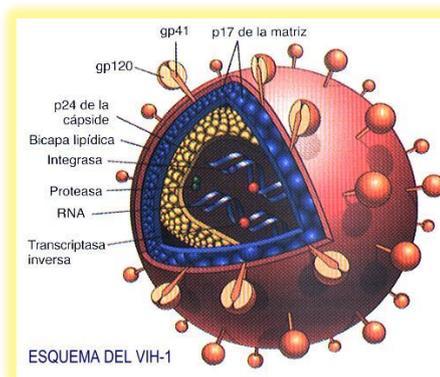
Se han aislado 2 formas genéticamente diferentes, pero relacionadas del VIH: VIH-1 (más frecuente en EEUU, Europa y África Central) y VIH-2 (África Occidental e India).

#### **Biología del VIH-1:**

El VIH-1 es un retrovirus citopático que induce inmunodeficiencia por destrucción de los linfocitos T CD4 (ver imagen 22). Posee una cubierta lipídica derivada de la célula anfitrión, de ella protruyen 2 tipos de glicoproteínas víricas producidas por el virus, la gp120 y la gp41 (ver imagen 23).

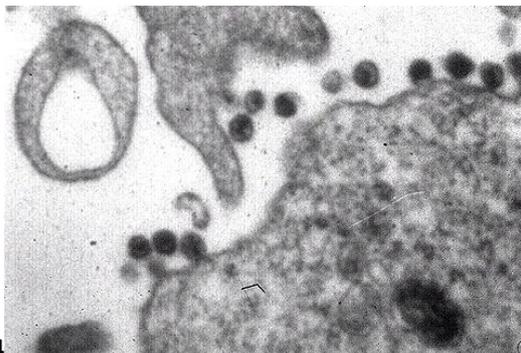


22

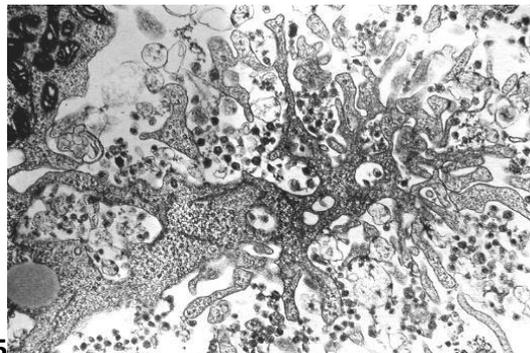


23

El antígeno CD4, característico de linfocitos T cooperadores y también presente en menor medida en monocitos y macrófagos, es el receptor de más alta afinidad para la proteína gp120 del VIH. Al fijarse, el virus se introduce en la célula huésped, hay transcripción inversa del genoma viral, el que posteriormente se incorpora al genoma de la célula huésped (ver imagen 24). Posteriormente, el virus se replica sin control hasta agotar y destruir al linfocito (ver imagen 25).



24



25

En consecuencia hay disminución en el número de linfocitos T CD4 circulantes, hasta su completa depleción. También hay defectos de la función de estas células y pérdida selectiva de linfocitos T de memoria.

Los monocitos y macrófagos son resistentes al efecto citopático del VIH, pero actúan como reservorio y como transporte, especialmente hacia el SNC. También actúan como reservorio las células foliculares dendríticas de los ganglios linfáticos, e infectan en forma continua a los linfocitos T que transitan por ellos.

La afección del SNC es un objetivo principal del VIH, hasta donde llega transportado por monocitos. Estos monocitos infectados serían activados al llegar al cerebro, para liberar citoquinas tóxicas que dañan a las neuronas.

#### Historia natural:

Hay 3 fases de acuerdo a la interacción del VIH con el sistema inmunitario:

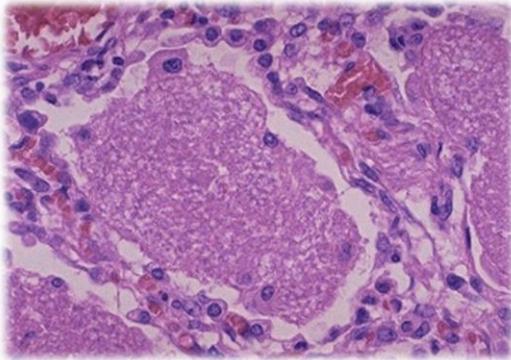
1. Fase inicial aguda: 3 a 6 semanas, recuento de linfocitos T CD4  $\geq 500$ m/l. Hay viremia transitoria, colonización del tejido linfático, y disminución temporal de linfocitos CD4, con seroconversión y control de la replicación viral por linfocitos T supresores CD8. Clínicamente

hay enfermedad aguda autolimitada, con irritación faríngea, mialgias inespecíficas y meningitis aséptica. En 6 a 12 semanas se produce recuperación clínica casi completa con niveles casi normales de linfocitos T CD4.

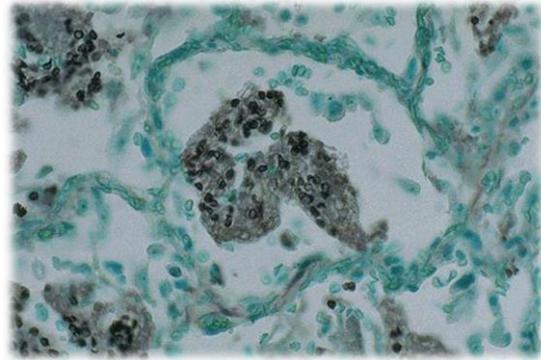
2. Fase media crónica: 10 a 12 años, recuento de linfocitos TCD4 200-499m/l. Latencia clínica, replicación viral solapada de escasa intensidad, especialmente en el tejido linfático. Hay disminución lenta y gradual de linfocitos T CD4. No hay síntomas, aparece linfadenopatía generalizada. Al final aparece fiebre, fatiga, exantemas y viremia.

3. Fase de crisis final: Transcurridos aproximadamente 10 años sin tratamiento de la infección, se inicia la fase final con inmunodepresión severa que conduce a la muerte. Recuento de linfocitos T CD4 <200 m/l. Hay deterioro rápido de las defensas, con disminución del recuento de linfocitos T CD4, e incremento de la carga viral. Clínicamente hay pérdida de peso, diarrea, infecciones oportunistas y tumores malignos secundarios. Esta fase corresponde al SIDA florido. Las características de esta fase son:

- **Infecciones oportunistas:** Es la agresión por microorganismos saprofitos. El 50% tiene neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (ver imagen 26 y 27 con tinción Grocott).

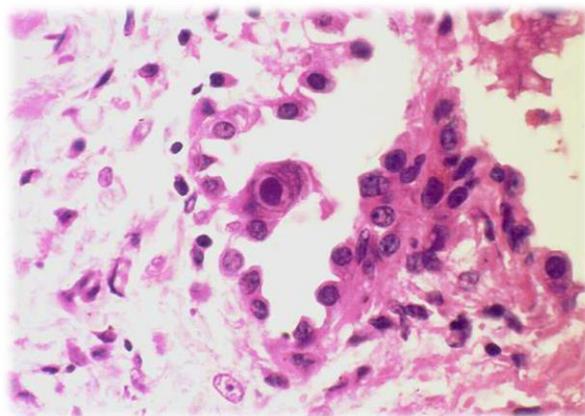


26



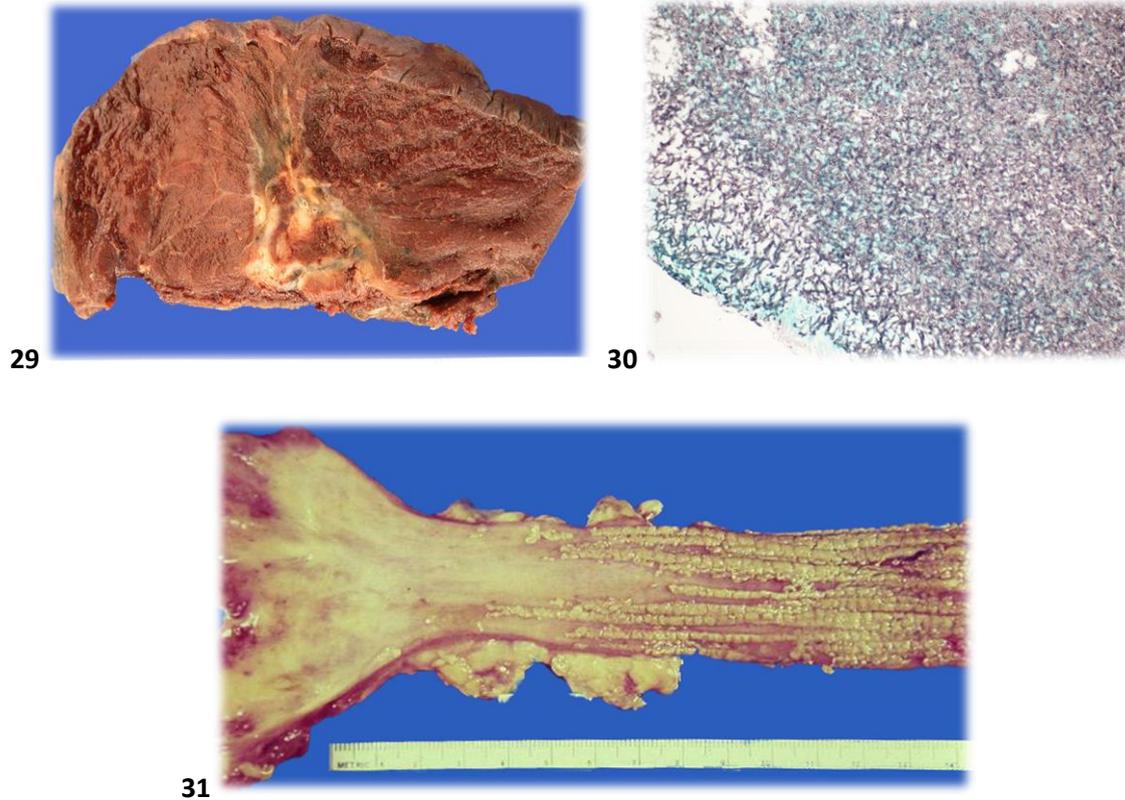
27

Otras neumonías ocurren por toxoplasmas, citomegalovirus (ver imagen 28), y micobacterium avium.

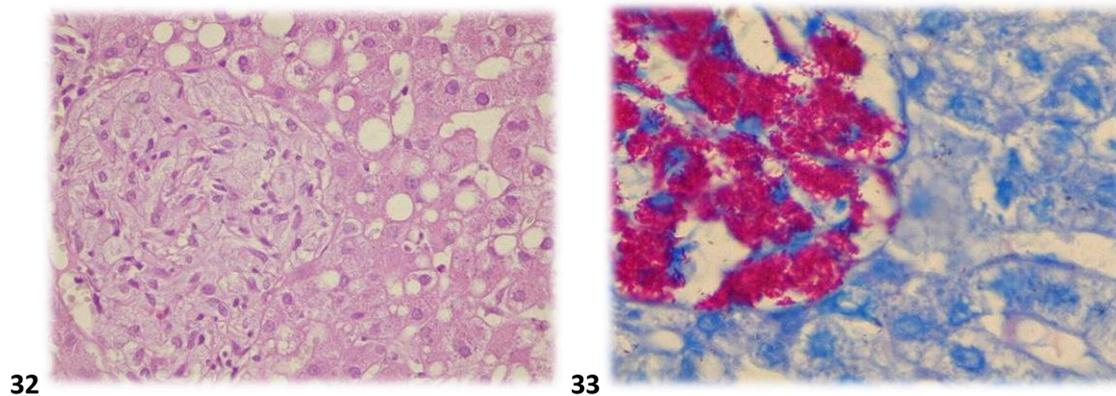


28

Además hay, micosis sistémicas por aspergilosis (ver imagen 29 y 30) y candidiasis (ver compromiso esofágico en imagen 31).



El aparato digestivo presenta enteritis por criptosporidios, enteritis y hepatitis por micobacterium avium (ver imagen 32, e imagen 33 con tinción Ziehl-Neelsen), y Citomegalovirus, entre los más frecuentes.



- **Infecciones por bacterias piógenas:** Hay una amplia variedad de ellas, especialmente infección sistémica por salmonellas. Es reflejo de alteraciones en la inmunidad humoral.

- **Tumores malignos secundarios:** El sarcoma de Kaposi aparece en el 25% de los casos, y es más frecuente en homosexuales que en los otros grupos (ver imagen 34). Linfomas No Hodgkin de linfocitos B y alto grado de malignidad, especialmente en localizaciones extraganglionares como en el SNC, la incidencia es 60 veces mayor que en la población general.

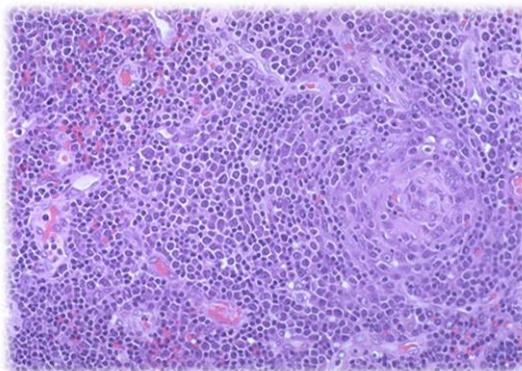


34

- **Lesión neurológica:** En el 30 a 50% de los casos hay alguna forma de manifestación neurológica. La más frecuente es la encefalopatía progresiva, denominada también complejo Demencia-SIDA. También hay meningitis aséptica aguda, mielopatía vascular, y neuropatía periférica.

**Morfología:** Con excepción de las lesiones del SNC, las alteraciones tisulares del SIDA no son específicas ni diagnósticas. Las lesiones anatomopatológicas son las correspondientes a las infecciones oportunistas y a los tumores malignos secundarios.

Lesiones en ganglios linfáticos: en la fase inicial hay proliferación policlonal de linfocitos B, hiperplasia folicular con centros germinales, atenuación de la zona del manto e intensa plasmocitosis medular. El VIH puede demostrarse en los centros germinales mediante hibridación in situ. En el SIDA florido, los folículos linfáticos involucionan, con reducción numérica y desorganización de los linfocitos (ver imagen 35). Las respuestas inflamatorias son escasas y atípicas, los microorganismos infectantes pueden demostrarse por tinciones especiales. En el timo y el bazo hay una reducción de linfocitos similar.



35

**Diagnóstico:** La pesquisa de casos se realiza con test ELISA, los casos positivos son confirmados por test de Western Blot. También es posible hacer diagnóstico por detección directa del virus mediante PCR. Por citometría de flujo se realiza monitoreo del recuento de linfocitos T CD4 y CD8.

Actualmente, el uso adecuado de terapia antiretroviral ha demostrado ser eficaz en contener la progresión de la enfermedad, y modificar el curso natural de la enfermedad, confiriéndole el estatus de enfermedad crónica.