

INFLAMACION VIRAL

Prof, Adj. Médica Patóloga Ana Lía Nocito. JTP Médica Patóloga Daniela Zicre.

2012

Los virus son responsables de un alto porcentaje de infecciones en los seres humanos y muchos de ellos ocasionan enfermedades transitorias (gripe, rinitis, catarros, etc) mientras que otros no se eliminan fácilmente del organismo y persisten en las células del hospedero durante años, replicándose como el virus de la hepatitis B (VHB) o quedar latente como el virus del herpes zoster hasta una eventual replicación posterior. Otros virus poseen potencial oncogénico como el virus del papiloma humano (HPV), Epstein Barr (VEB) y VHB por lo que en individuos susceptibles pueden desencadenar diversos procesos neoplásicos.

Los mecanismos por los cuales los virus pueden desencadenar lesiones orgánicas son múltiples y de ello depende, en gran medida, el tipo de reacción tisular que ocasionen. Se analizará brevemente algunos de ellos, fundamentalmente de los patógenos que más frecuentemente ocasionan enfermedades en el ser humano.

-Por manipulación de la muerte celular programada (inducción o inhibición).

El VIH, a través de proteínas codificadas por él, puede inducir la apoptosis, mientras que existen otros virus que la inhiben. Se sugiere que la apoptosis podría representar una respuesta protectora del hospedero para eliminar las células infectadas por el virus. Las estrategias víricas anti-apoptóticas pueden aumentar la replicación viral y presumiblemente promover la instalación de distintas neoplasias.

-Por acción del sistema inmune. Las proteínas víricas ubicadas en la superficie de las células pueden ser reconocidas por el sistema inmune. Los linfocitos atacan las células infectadas para eliminar la noxa. (virus de la hepatitis B) ocasionando apoptosis.

-Por integración del DNA viral a la célula infectada. Esto ocasiona proliferación y transformación celular que puede dar lugar a neoplasias malignas (HPV, Epstein Barr).

-Por lisis de la célula huésped ocasionada por la replicación del virus. (virus de la gripe)

-Por inserción de las proteínas víricas en la membrana plasmática de la célula infectada originando daño de su integridad o bien favoreciendo la fusión celular (virus del sarampión, herpes).

A través de los mecanismos descritos los virus ocasionan procesos inflamatorios de intensidad y gravedad variable en distintos órganos y esto da lugar a diversas expresiones macro y microscópicas.

Las infecciones virales pueden afectar cualquier órgano de la economía produciendo desde lesiones de carácter autolimitado hasta aquellas potencialmente mortales, sobre todo si se desarrollan en pacientes inmunocomprometidos.

Las vías respiratorias son asiento de procesos inflamatorios virales, los que en esencia presentan manifestaciones morfológicas similares independientemente del virus implicado: adenovirus, sincicial respiratorio, rinovirus, influenza. Son las más frecuentes y difíciles de prevenir y si bien la mayoría de ellas quedan confinadas al tracto respiratorio, pueden ocasionalmente afectar otros órganos.

En general se caracterizan por producir leve a moderada hiperemia de la mucosa de la vía aérea superior con edema de grado variable e infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario y en menor medida macrófago y plasmocitario.

Cuando los virus afectan el parénquima pulmonar las alteraciones residen especialmente a nivel de los tabiques alveolares, cuadro que se denomina **neumonitis intersticial**, ocasionando engrosamiento de los mismos por edema, ingurgitación vascular e infiltrado mononuclear. En los casos más severos suele observarse material proteináceo en las luces alveolares, descamación de neumonocitos tipo II y membranas hialinas recubriendo las paredes septales. Estas lesiones pueden alterar la difusión alvéolo-capilar originando disnea de

intensidad variable, reflejan un daño alveolar relativamente importante pero habitualmente la erradicación de la infección es seguida de restitución tisular ad-integrum.

El cuadro previamente descrito es conocido como **patente de reacción inflamatoria mononuclear.**

Otro virus que ha sido objeto de amplios estudios y publicaciones en los últimos años, dada la alta frecuencia de infecciones que se registra en América Latina es el HPV.

Como ya se mencionó, este virus ocasiona lesión parasitando las células epiteliales de los epitelios de revestimiento. Puede tener localizaciones muy amplias y ocasionar lesiones de jerarquía variable. Las localizaciones más frecuentes son: piel (en donde se denominan verrugas), cuello uterino, vagina vulva, periné, ano y pene (condilomas), laringe y fosas nasales (papilomas).

En el presente, la localización más estudiada y con la que mayor experiencia se cuenta es sin lugar a dudas el tracto genital femenino por lo que vamos a referirnos especialmente a las lesiones que se desarrollan en esta ubicación y a la probable progresión de las mismas.

La mayoría de las infecciones por HPV son autolimitadas y desaparecen espontáneamente en meses o años. Es posible que en algunas personas el DNA viral persista, con niveles de carga viral muy baja en el epitelio por largos períodos de tiempo y que se reactive ante una baja de la inmunidad.

Existen en este momento más de 100 tipos de HPV perfectamente caracterizados y los mismos se dividen en cuanto a su potencial carcinogénico en: de bajo riesgo, es decir, baja probabilidad de progresar a cáncer (tipos 6, 11, 42, 44..) y alto riesgo, mayor probabilidad de progresar a cáncer (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39)

Macroscópicamente el aspecto más característico se encuentra representado por una lesión exofítica, blanquecina, constituida por proyecciones arborescentes. El tamaño puede oscilar entre escasos milímetros a varios centímetros y la misma puede ser única o múltiple y puede llegar a comprometer extensas áreas del tracto genital.

Microscópicamente se suele observar hiperplasia epitelial y característicamente las células infectadas presentan el característico efecto citopático considerado patognomónico de la infección por HPV :**el coilocito.** Este se halla representado por una célula epitelial con cavitación citoplasmática perinuclear, (denominada imagen en **halo claro**) con reforzamiento de la membrana citoplasmática y núcleo agrandado, hiper cromático e irregular. La imagen microscópica descrita suele denominarse patrón citopático-citoproliferativo de la respuesta viral.

En la actualidad existe suficiente evidencia como para implicar directamente al HPV como el factor más importante en la génesis del carcinoma de cuello uterino y otras neoplasia anogenitales. El HPV es indispensable pero no suficiente para desarrollar una neoplasia cervical, ya que además es necesario la existencia de otros factores que permitan la progresión tumoral (genéticos, inmunológicos, hormonales, ambientales, etc)

La lesión microscópica descrita suele denominarse **patrón citopático-citoproliferativo de la respuesta viral**

En las infecciones por VEB son las células linfoides las que reciben el estímulo citoproliferativo: activación y proliferación de linfocitos y macrófagos. Este microorganismo es el responsable de la mononucleosis infecciosa, enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios en distintos órganos tales como ganglios linfáticos, bazo, hígado intersticio pulmonar y en ocasiones sistema nervioso central.

Existen adenomegalias generalizadas en especial los grupos cervicales, axilares e inguinales. Histológicamente se observa hiperplasia de linfocitos T en las zonas paracorticales con linfocitos activados, algunos de gran tamaño y con nucleolos prominentes. También se evidencia hiperplasia de folículos linfoides con centros germinales reactivos, esplenomegalia y hepatomegalia de grado variable.

La inflamación necrotizante se debe tanto al efecto directo del virus sobre la célula como al resultado del reconocimiento inmune del huésped de proteínas víricas en contacto con antígenos expresados en la superficie celular.

Si bien son numerosas las infecciones virales sistémicas que pueden ocasionar tocamiento hepático (citomegalovirus, herpes, VEB) el término hepatitis viral se reserva para la infección producida por un grupo de virus con especial afinidad por el hígado (virus de la hepatitis A, B, C, D y E)

Estos virus pueden desarrollar distintos cuadro clínico patológicos:

Estado de portador

Hepatitis aguda

Hepatitis fulminante

Hepatitis crónica: persistente y activa

Cirrosis

No todos los virus provocan todos y cada uno de estos cuadros. El VHA y el VHE sólo producen hepatitis aguda y en raros casos hepatitis fulminante por necrosis submasiva o masiva del hígado (0.1%) capaz de derivar en insuficiencia hepática aguda. Los demás pueden producir hepatitis agudas, crónica y cirrosis.

Estado de portador

Se define como aquella persona asintomática que tiene el virus y por lo tanto puede transmitirlo. Este estado está bien caracterizado en el caso del virus B, sin embargo también se conoce portadores de virus C. El hígado del portador no presenta alteraciones macroscópicas y el único indicio histológico que puede hallarse son hepatocitos en vidrio esmerilado debido a la presencia de antígeno de superficie (HBs Ag) en el citoplasma y los núcleos de aspecto arenoso por el antígeno core (HBc Ag).

Morfología de la hepatitis aguda y crónica

Las alteraciones morfológicas en ambas son comunes a todos los virus de la hepatitis independientemente del tipo

La hepatitis se caracteriza por la presencia de dos fenómenos simultáneos: inflamación y necrosis.

Existen dos patrones de muerte celular:

Por estallido celular: generado por la apertura de poros en la membrana a través de las perforinas y granzimas que generan diferencias osmóticas y la consiguiente citólisis.

Apoptosis: por activación de caspasas. Los hepatocitos aparecen retraídos e intensamente acidófilos con núcleos picnóticos (cuerpos de Councilman). La apoptosis es salpicada, afecta a algunos hepatocitos en forma aislada y posteriormente estos cuerpos se fragmentan y son fagocitados por las células de Kupffer o son expulsados a los espacios de Disse.

La respuesta inflamatoria aguda compromete lobulillos y espacios portales y se encuentra constituida por linfocitos y ocasionales macrófagos.

En la mayoría de los casos la respuesta inflamatoria cede y los hepatocitos regeneran con restitución ad-integrum del parénquima. En determinadas circunstancias y cuando la etiología involucra al virus B, C ó D la evolución puede no ser tan favorable y las alteraciones histológicas pueden prolongarse por más de 6 meses, instalándose así el cuadro denominado hepatitis crónica.

Existen dos formas de hepatitis crónica: persistente y activa

Hepatitis crónica persistente: en general posee un curso favorable y es autolimitada, cursa con reactivaciones, y remisiones y no origina enfermedad progresiva.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio de linfocitos, macrófagos y algunos plasmocitos que predominantemente se ubica a nivel de los espacios porta (portitis) y necrosis de escasos hepatocitos.

Hepatitis crónica activa: la respuesta inflamatoria y necrosis adquiere mayor jerarquía. El infiltrado linfocitario desborda los espacios portales y produce necrosis irregular de los hepatocitos periféricos (necrosis en sacabocado). Cuando la necrosis es más extensa y se produce lisis de numerosos hepatocitos que unen espacios portales entre sí o espacios portales con venas centrolobulillares se la denomina necrosis en puente.

La pérdida continua de hepatocitos y la reparación por tejido fibroso llevan a la etapa final e irreversible de cirrosis. La cirrosis se caracteriza por la alteración difusa de la arquitectura hepática por dos procesos dinámicos y simultáneos: formación de tabiques fibrosos y regeneración hepatocelular nodular (nódulos de regeneración).

El proceso de necrosis, en forma paulatina conduce a la reparación con cicatrización, de esta manera se forman tabiques o bandas fibrosis de grosor variable que unen las distintas estructuras portales entre sí o con las venas centrolobulillares. La ruptura de la malla de reticulina impide que se realice una restitución ad-integrum, por ello es que la reparación se efectúa desordenadamente formando agregados irregulares sin vena central que constituye los mencionados nódulos de regeneración.

Existe además una reorganización de la arquitectura vascular secundaria a la fibrosis y a la lesión parenquimatosa con formaciones de comunicaciones anómalas entre la circulación portal y la sistémica.

Esta cirrosis, secundaria a infección viral se caracteriza por nódulos de regeneración en general de gran tamaño (mayores a 3 mm) y se denomina cirrosis post-necrótica o post-hepatitis

Además de la cirrosis alcohólica y post-hepatitis se debe tener presente otros tipos: biliar , de etiología autoinmune u obstructiva, hemocromatosis, por sobrecarga de hierro, enfermedad de Wilson, por alteración en el metabolismo del cobre, por déficit de alfa 1 antitripsina y criptogenética cuando la etiología no puede ser definida.

Fisiopatogenia de la cirrosis

En el hígado normal se encuentra presente colágeno tipo I y III alrededor de las venas centrolobulillares y en los espacios portales y delicadas fibras de colágeno tipo IV en los espacios de Disse siguiendo el trayecto de las trabéculas hepatocitarias.

En la cirrosis se deposita colágeno tipo I y III en el lobulillo formando tabiques fibrosos. Las responsables de este incremento son las células hepáticas estrelladas perisinusoidales (células de Ito) presentes en el espacio de Disse que en condiciones normales almacenan vitamina A, pero en la cirrosis se activan y se transforman en células miofibroblásticas capaces de desarrollar fibrosis.

Estas células podrían ser estimuladas por distintos factores: toxinas, citoquinas inflamatorias (TNF, TGF. IL), alteraciones de la matriz celular, citoquinas producidas por células endógenas estimuladas.

Como previamente se mencionó existen virus con capacidad oncogénica.

Existe suficiente evidencia para implicar al HPV como el factor más importante en la génesis del carcinoma de cuello uterino. El HPV es importante pero no suficiente para desarrollar neoplasia cervical ya que además es necesaria la existencia de otros factores que permitan la progresión tumoral.

El VHB está involucrado en la génesis del hepatocarcinoma y el VEB en la patogenia de algunos linfomas.