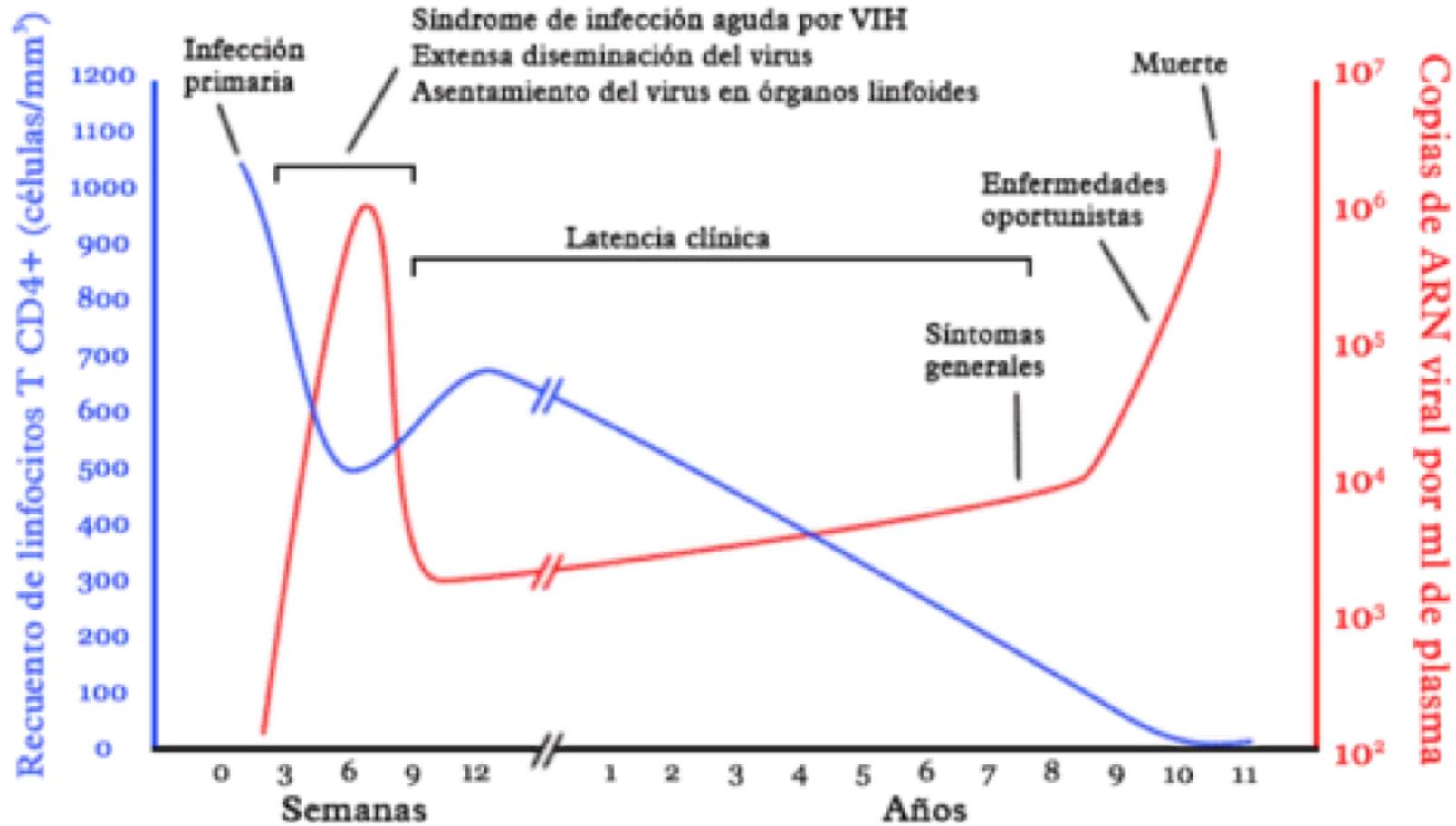


FENOTIPOS EXTREMOS EN PERSONAS VIH +



Res. Dra. Luciana Noble – Pos. Dr. Jeremy Tairovich
Docente: Prof. Agda. Dra. Zaida Arteta

HISTORIA NATURAL DEL VIH



¿QUÉ SON LOS FENOTIPOS EXTREMOS?

- Formas de expresión clínica e inmunológica de la infección por VIH.
- Las personas viviendo con VIH presentan diferentes velocidad de progresión de la infección y control viral.
- Mientras algunos pacientes controlan la infección muy bien y permanecen asintomáticos por muchos años, otros muestran rápida progresión clínica e inmunológica.
- Para describir este espectro de expresión clínica se han creado varias definiciones englobadas en el concepto de “fenotipos extremos”.



DEFINICIONES

- **LTNP (No progresor a largo plazo):** VIH + asintomático que nunca recibió TARV (naive) que mantiene conteos de CD4+ por encima de 500 cel/mL por lo menos por 10 años.
- **SP (Progresor lento):** idem LNTTP por un período de 8 años.
- **EC (Controlador de élite):** VIH+ con la capacidad de mantener la CV por debajo de 50 copias/mL.
- **HIC (Controlador de VIH):** VIH+ quien ha estado infectado por más de 10 años, no ha recibido TARV y cuyas mediciones de CV fueron en el 90% de las veces < 400 copias/mL.
- **VC (Controlador de viremia):** VIH+ el cual mantiene CV <2000 copias/mL sin TARV.
- **RP (Progresor rápido):** VIH+ con un conteo CD4 <300 cels/mL dentro de los 3 años luego de su último resultado VIH negativo.
- **NC (No controlador):** VIH+ con una CV >10 000 copias/mL sin TARV.



AUMENTO DE LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VIH

LTNP, LTS y NP

Permanecen sanos y mantienen CD4+ estables >500 cel/mL por más de 10 años

SP

Permanecen sanos y mantienen CD4+ estables > 500 cel/mL por 8 años

RP

Rápida progresión inmunológica o clínica caracterizada por caída de CD4+ < 300 cel/mL dentro de 3 años. Progresión a SIDA

ESPECTRO DE FENOTIPOS

EC

Espontáneamente mantienen CV < 50 copias/mL sin TARV

HIC

Espontáneamente mantienen CV < 400 copias/mL sin TARV por al menos 10 años

VC

Espontáneamente mantienen CV entre 50 y 2000 copias/mL sin TARV

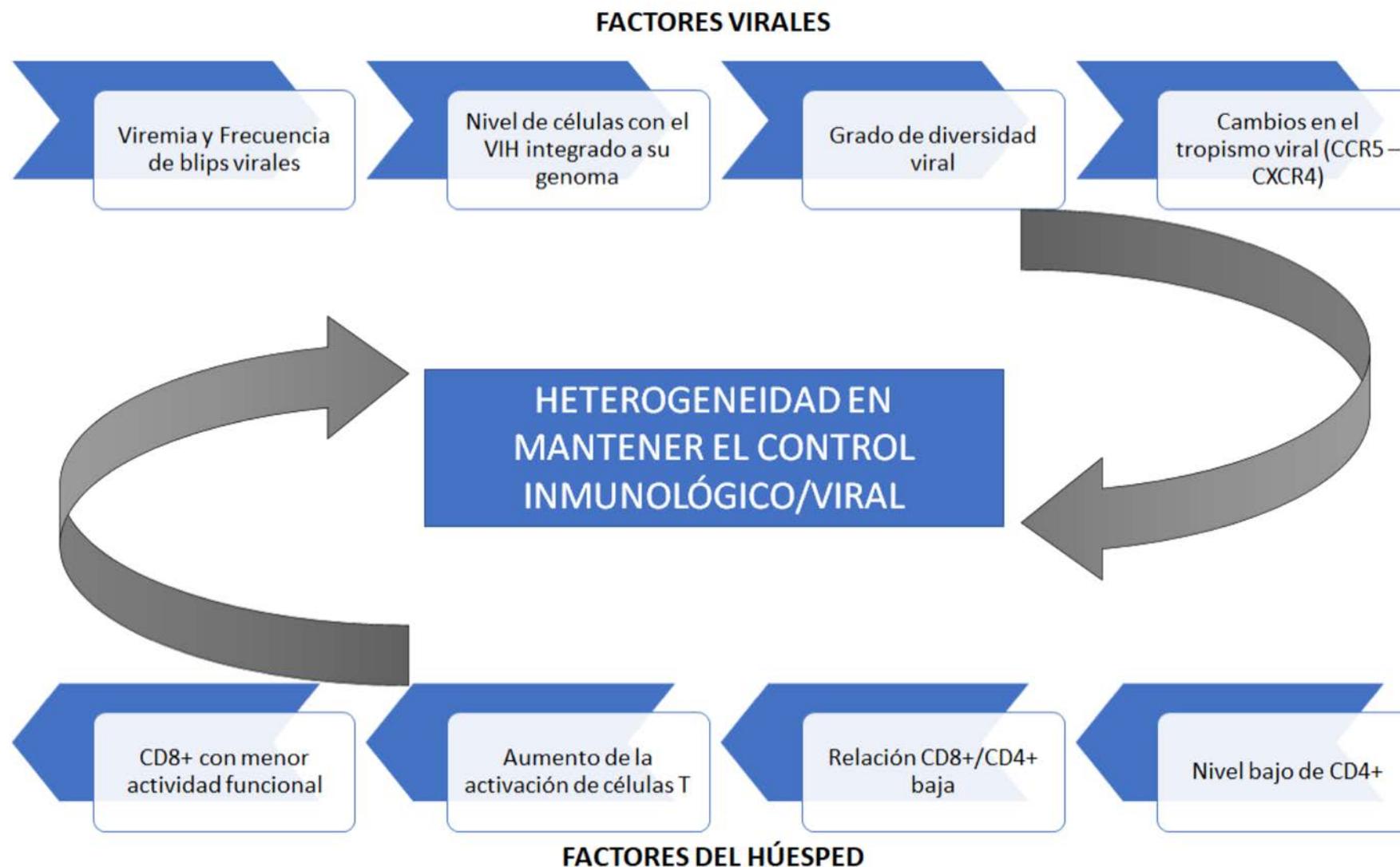
NC

Mantienen CV > 10000 copias/mL sin TARV

AUMENTO DEL CONTROL DE LA REPLICACIÓN VIRAL



MECANISMOS QUE EXPLICAN LOS FENOTIPOS EXTREMOS



HISTORIA CLÍNICA I

- FP: 51 años hombre cis heterosexual. Ciclo básico completo. Actualmente con pareja estable.
- AP: VIH diagnóstico en 1994. Nunca recibió TARV por decisión propia. No internaciones de causas infecciosas ni oportunistas.
- EA: concurre a policlínica a consultar por tener nueva pareja.
Paraclínica: CD4 700 cel/mL CV 200 copias/ml



PREGUNTAS

1. Según las definiciones mencionadas, ¿cómo clasificaría a este paciente?
1. ¿Qué conducta cree que es la más apropiada ante estos pacientes?
¿TARV si o no?



RESPUESTAS

1. Necesitamos los valores de CD4 y CV de años anteriores, pero podemos decir que, dado que lleva 26 años del diagnóstico, nunca utilizó TARV, se mantiene con carga viral < 400 copias pero > 50 , se trata de un controlador del VIH.

Dado que presenta > 500 CD4 luego de más de 10 años podemos clasificarlo como un no progresor a largo plazo.

INDETECTABLE = INTRANSMISIBLE

PARTNER 1 y 2 definieron estatus de supresión virológica “como tener una **carga viral** por debajo de 200 copias/mL” CV 200 copias no transmisible.

El virus permanece en santuarios. VIH como estado inflamatorio crónico, produce daño órgano y daño vascular que conduce a enfermedades CV, osteoporosis, alteraciones del SNC (Neurodegenerativas).

A favor del TARV: Disminuye la CV de VIH en plasma y en mucosas, disminuye la activación de los Linfocitos T y marcadores inflamatorios. Medicamentos de buen nivel con escasos efectos adversos.



HISTORIA CLÍNICA II

- FP: 25 años, mujer cis heterosexual. Ciclo básico completo. Sin pareja estable.
- EA: diagnóstico de VIH en abril 2021 con test rápidos en contexto de infección genital baja. No cuenta con test previos. Se le extrae sangre para realización de pruebas confirmatorias. Se procesa la paraclínica en el laboratorio central del MSP la cual evidencia ELISA reactivo, Western Blot positivo para VIH-1, CD4 de 831 mm³ y carga viral indetectable (27/04).



PREGUNTAS

1. ¿Según las definiciones mencionadas, como clasificaría a esta paciente?
1. ¿Ante qué otras situaciones podríamos estar enfrentados? Qué otras opciones diagnósticas?
1. ¿Solicitaría alguna paraclínica?
1. ¿Qué conducta cree que es la más apropiada ante estos pacientes?



RESPUESTAS

1. Controladora de Elite, porque presenta CV < 50 Copias/ml.
Falta el parámetro de tiempo para ver como la clasificamos en cuanto a los CD4, ya que se trata de un diagnóstico reciente, de lograr mantener > 500 CD4 por 8 o 10 años se podría clasificar como progresor lento o como no progresor a largo plazo.
1. Falso positivo (Test rápido, ELISA, y Western Blot positivos)
Falla en las fases pre analíticas/analíticas de laboratorio
Infección por VIH-2, en Uruguay no contamos con medición de CV de VIH 2
1. Nuevo Western Blot.
1. ¿Conducta expectante?



VIH-2: GENERALIDADES



- Mantiene una homología genética del 40% con VIH 1.
- Endémico en África occidental, importante interrogar noción epidemiológica .
- Baja prevalencia en Uruguay:
 - Periodo 1997 - 2005: 27 casos de VIH 2.
 - Periodo 2012 - 2017: 22 casos de VIH 2 y una coinfección.

2015: 2 casos (0.20 % de los positivos)

2016: 2 casos (0.20 % de los positivos)

2017: 4 casos (0.39 % de los positivos)

- Menor transmisibilidad, menor carga viral. Dado que pueden mantener CV indetectables durante décadas algunos se pueden alcanzar el fenotipo de controlador de Élite.
- Resistencia intrínseca de alto nivel a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNRT), debido a la sustitución de una base en el gen de la transcriptasa reversa; así también como al inhibidor de la fusión al utilizar co-receptores diferentes.



WESTERN BLOT + VIH-2:

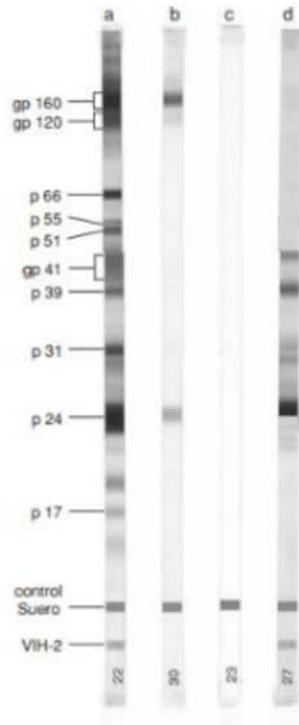


Figura 11. Banda a: Positivo fuerte (reactivo para el VIH-1 y el VIH-2), banda b: Positivo débil (reactivo sólo para el VIH-1), banda c: Negativo, banda d: Ejemplo de muestra reactiva para VIH-2. Extraído y modificado de MP Diagnostic™

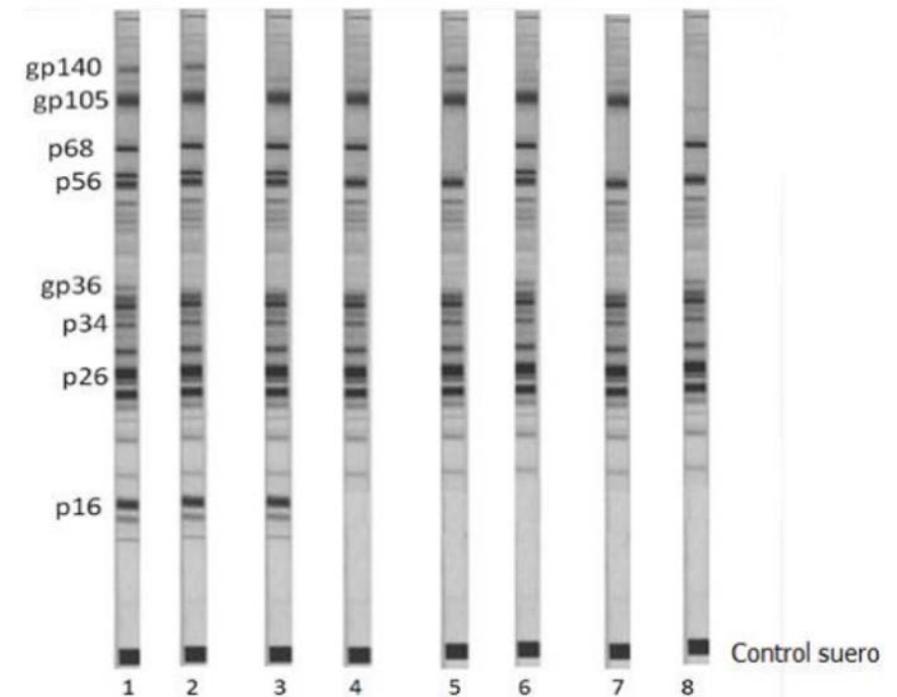


Figura 15. Patrones de bandas WB específico VIH-2 de anticuerpos presentes en las muestras analizadas. En forma vertical se indican las posiciones de las proteínas (p) y glicoproteínas (gp) en las tiras de nitrocelulosa. La numeración inferior (1 a 8) corresponde a los diferentes patrones hallados en las tiras, que se detallan en la tabla 5.

Al menos una proteína de cada una de las siguientes regiones:

- Gag o núcleo (p16, p26, p56)
- Polimerasa (p34 y p68)
- Envoltura (gp36, gp105, gp140)

PCR VIH 2 positiva: confirmatorio.



WESTERN BLOT

- Observador dependiente.
- Se han descrito WB indeterminados en personas con factor reumatoide en suero, lupus eritematoso, hiperbilirrubinemias, infección por otros retrovirus, parasitosis, etc.



Tabla 4. Causas de reacciones indeterminadas en las pruebas WB.

Una glucoproteína aislada (gp160, gp120 o gp41)

Possible causa

- Inicio de la seroconversión
- Infección por otros tipos de VIH
- Hijos de madres infectadas

Seguimiento

- En adultos: repetir WB en otro suero 7 d más tarde
 - En niños: PCR y seguimiento
 - Descartar VIH-2 u otros tipos VIH según procedencia geográfica
-

p24 aislada^a

Possible causa

- Frecuente en indeterminados de embarazadas
- Multitrasfundidos
- Pacientes africanos

Seguimiento

- Descartar VIH-2 u otros tipos de VIH
 - Descartar otros retrovirus (HTLV-I/II)
-

p17 aislada

Causa desconocida

No es necesario el seguimiento

Otras bandas del core aisladas

Possible causa

- Inespecificidades muy variadas

Seguimiento

- Anamnesis para posibles factores de WB indeterminado
 - Anamnesis para posibles factores de riesgo. Seguimiento a los 7-15 días
-

Más de una banda del core o bandas no víricas

Possible causa

- Multitrasfundidos
- Enfermedades autoinmunes

Seguimiento

- Anamnesis para posibles factores de riesgo
 - Seguimiento hasta 3-6 meses para ver evolución
-

^aPuede persistir años en pacientes seronegativos VIH



FALSOS POSITIVOS

Tabla 2. Causas de falsos positivos en las pruebas de detección de anticuerpos VIH relativas al suero.

- Errores de extracción o identificación
- Aspecto lipídico o turbio del suero
- Contaminación microbiana
- Almacenamiento a temperatura subóptima
- Sueros tratados con calor ($\geq 60^{\circ}\text{C}$)
- Congelaciones y descongelaciones repetidas

Tabla 3. Causas de falsos positivos en la detección de anticuerpos VIH relativas a los autoanticuerpos.

- Personas con Ac anti HLA-DR4, DQw3
- Enfermedades reumatoideas
- Polimiositis
- Lupus eritematoso
- Multitransfundidos
- Trasplantados renales
- Multíparas

Tabla 5. Otras causas de falsos positivos con las pruebas de detección de anticuerpos anti-VIH.

- Hemodializados
- Fracaso renal crónico
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Administración previa de inmunoglobulinas
- Sueros postvacunales (gripe, hepatitis B)
- Infecciones agudas por virus DNA
- Enfermedad hepática alcohólica grave
- Cirrosis primaria biliar
- Colangitis esclerosante
- Pacientes con parasitosis
- Pacientes con discrasias sanguíneas congénitas
- Adicción a drogas por vía parenteral

Probabilidad de falso positivo en ELISA 3ra y 4ta generación: 1 - 1,5%



CONCLUSIONES

- Existe una variada presentación fenotípica de pacientes que viven con VIH.
- Los controladores de Élite representan una forma de presentación fenotípica dentro de los denominados “extremos”. Representan un grupo minoritario de pacientes con una prevalencia del 0.15 a 1.5 %.
- Importancia ¿los controladores de élite podrían representar un modelo para la cura funcional de VIH?.
- ¿Decisiones terapéuticas? A favor o en contra del TARV la evidencia actual permanece inconclusa.
- VIH 2 resistencia intrínseca a los a los INNTR, no usar Efavirenz!
- La comunicación con el laboratorio es fundamental para sortear de forma interdisciplinaria las dudas y dificultades diagnósticas.



