

PATOLOGÍA

- ♦ Definición: Rama de la Medicina que trata de la naturaleza de la enfermedad, especialmente de los cambios que causan o son causados por la enfermedad en tejidos y órganos.

PATOLOGÍA CELULAR

- ♦ Considera a la célula como el inicio de la enfermedad y a las manifestaciones de esta como la suma de las alteraciones de la función de cada célula.

PATOLOGÍA

- ♦ Parte del conocimiento médico que trata del estudio de las enfermedades.
- ♦ Se enfoca principalmente en:
 1. Etiología
 2. Patogenia
 3. Cambios Funcionales
 4. Cambios Morfológicos: Macroscópicos y Microscópicos

FISIOPATOLOGÍA

- ♦ Estudia la función anormal de los tejidos u órganos enfermos

GENERALIDADES DEL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA

Dr. Alberto Niderhauser García

DIVISIONES DE LA PATOLOGÍA

- ♦ Anatomía Patológica
- ♦ Patología Clínica
- ♦ Patología Forense
- ♦ Patología Experimental



ANATOMÍA PATOLÓGICA

- ♦ Nació como una ciencia morfológica macroscópica
- ♦ Se enriqueció con la observación microscópica estática
- ♦ Hoy.... Estudia la enfermedad como un proceso dinámico
- ♦ Mañana... ?

PATOLOGÍA FORENSE

- ♦ Dictamen de lesiones
- ♦ Protocolo de autopsia Médico - Legal

ANATOMÍA PATOLÓGICA

- ♦ Material de estudio:
 1. Biopsia
 2. Espécimen quirúrgico
 3. Autopsia
 4. Citología

PATOLOGÍA EXPERIMENTAL

- ♦ Protocolos de Investigación

PATOLOGÍA CLÍNICA

- ♦ Está aplicada a solucionar problemas clínicos basada en el uso de métodos de laboratorio para el diagnóstico clínico
- ♦  Resultados de pruebas de laboratorio

¿QUÉ ES UN PATOLOGO?

- ♦ Es un Médico especializado en anatomía patológica, en Patología Clínica o en ambas son consultores de sus colegas clínicos.
- ♦ Residencia:
 1. Anatomía Patológica: 4 años
 2. Patología Clínica: 3 años
 3. Mixta: 5 años
 4. Forense: 5 – 6 años

CURSO DE PATOLOGÍA

- ♦ Patología General
- ♦ Patología Sistémica

PATOLOGÍA ACTUAL

- Es una ciencia compleja
- No es morfológica estática
- Es una ciencia dinámica y cambiante
- Intenta entender la vida en estado anormal

PATOLOGÍA GENERAL

- ♦ Fenómenos patológicos generales, cambios bioquímicos, funcionales de ultraestructura y morfológicos en relación con las manifestaciones clínicas del paciente y que ocurren en diferentes órganos en enfermedades diferentes.

¿PATOLOGÍA?

- Para algunos es un museo donde se exponen las enfermedades y las neoplasias... Es algo más ...

PATOLOGÍA SISTÉMICAS

- ♦ Estudia entidades nosológicas individuales de los diversos órganos, aparatos y sistemas del cuerpo.

SABER PATOLOGÍA ES SABER MEDICINA

Sir William Osler

Lesión celular

- ♦ Reversible
- ♦ Irreversible

Factores de los que depende la lesión celular

- ♦ Tipo de agente lesivo
- ♦ Duración del estímulo lesivo
- ♦ Gravedad de la lesión
- ♦ Tipo celular
- ♦ Estado de la célula
- ♦ Capacidad de adaptación celular

Lesión y muerte celular

Dra. Lourdes Chávez

Lesión celular

Sistemas intracelulares vulnerables al daño:

- ♦ Integridad de la membrana
- ♦ Respiración aerobia
- ♦ Síntesis de proteínas
- ♦ Integridad del aparato genético

Lesión celular

Factores que contribuyen al daño en la membrana celular:

- ♦ Disfunción mitocondrial
- ♦ Pérdida de fosfolípidos
- ♦ Alteración del citoesqueleto
- ♦ Especies reactivas de oxígeno
- ♦ Pérdida de aminoácidos intracelulares

Lesión celular:

- ♦ Se produce cuando se exceden los límites fisiológicos y ya no es posible adaptarse
- ♦ Lesión es igual a daño.

Lesión celular

- ♦ Mecanismos de lesión celular:
- 1. Agotamiento o disminución del ATP
- 2. Aumento del calcio intracelular
- 3. Defectos de la permeabilidad de la membrana
- 4. Lesión mitocondrial

Causas de hipoxia

- ♦ Disminución de la entrada de oxígeno
- ♦ Pérdida de la capacidad transportadora de oxígeno
- ♦ Disminución de la irrigación vascular

Lesión celular

Causas de lesión celular:

- ♦ Privación de oxígeno
- ♦ Agentes químicos
- ♦ Fármacos
- ♦ Agentes infecciosos
- ♦ Reacciones inmunológicas
- ♦ Alteraciones genéticas
- ♦ Alteraciones nutricionales

Agentes Físicos

- ♦ Traumatismos mecánicos
- ♦ Temperaturas extremas
- ♦ Cambios súbitos de presión atmosférica
- ♦ Radiación
- ♦ Choque eléctrico

Lesión celular

Hipoxia

Es la pérdida de oxígeno, con afectación de la respiración oxidativa aerobia

Agentes químicos y fármacos

- ♦ Depende de la concentración
- 1. Aún en sustancias que normalmente no causarían daño
- 2. Los venenos pueden causar daño aún en pequeñas concentraciones

Agentes infecciosos

- ♦ Virus
- ♦ Bacterias
- ♦ Protozoos
- ♦ Hongos
- ♦ Estos tiene distintas formas de afectar al organismo

Alteraciones nutricionales

- ♦ Déficit proteino calórica
 - ♦ Déficit de vitaminas específicas
- Causas:
- Disminución en la ingesta
 - Aumento de las demandas
 - Alteraciones de la absorción intestinal
- ♦ Excesos nutricionales

Reacciones inmunológicas

- ♦ Anafilácticas
- ♦ Autonimunes

Lesión celular irreversible

- ♦ Ya no hay retorno
- ♦ No es posible determinar en que momento se va a volver irreversible
- ♦ Solo podemos ver cuando ya está instalada la muerte celular

Trastornos genéticos

- ♦ Pueden causar alteraciones en el metabolismo con daño celular desde leve a muy grave.

Muerte celular

La podemos visualizar como necrosis:

- ♦ Necrosis colicuvativa: Infecciones agudas
- ♦ Necrosis coagulativa: Infarto de miocardio
- ♦ Necrosis caseosa: Tuberculosis
- ♦ Necrosis enzimática: Pancreatitis

Acumulaciones Intracelulares y Calcificación Patológica

Dra. Michelle P. Candanosa McCann

Acúmulos Intracelulares

→ Una sustancia normal o anormal se acumula porque no puede ser metabolizada o se deposita a nivel intracelular de forma amorfa o filamentosa

Acúmulos Intracelulares

- ♦ Acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias:
 - Constituyente celular normal
 - Sustancia anormal
 - Pigmento
- ♦ De forma transitoria o permanente
- ♦ Citoplasmica o nuclear

Acúmulos Intracelulares

- ♦ Una sustancia exógena anormal se deposita y acumula debido a que las células no poseen la maquinaria enzimática para degradar la sustancia ni la capacidad para transportarla a otros lugares

Acúmulos Intracelulares

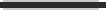
- ♦ Una sustancia endógena normal se produce a una velocidad normal o aumentada, pero con una tasa de metabolismo inadecuada para eliminarla

Lípidos **Esteatosis (cambio graso)**

- ♦ Acumulaciones anormales de triglicéridos dentro de las células
- ♦ Hígado, corazón, músculo y riñón
- ♦ Toxinas, malnutrición protéica, diabetes mellitus, anoxia, obesidad y el abuso de alcohol



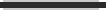
Colesterol



- ♦ Utilizado para la síntesis de membranas celulares
- ♦ Ateroesclerosis



Proteínas



- ♦ En forma de gotitas, vacuolas o masas eosinofílicas
- ♦ Gotitas de reabsorción



Colesterol



- ♦ Utilizado para la síntesis de membranas celulares
- ♦ Ateroesclerosis
- ♦ Xantomas



Proteínas



- ♦ En forma de gotitas, vacuolas o masas eosinofílicas
- ♦ Gotitas de reabsorción
- ♦ Inmunoglobulina en las células plasmáticas



Colesterol



- ♦ Utilizado para la síntesis de membranas celulares
- ♦ Ateroesclerosis
- ♦ Xantomas
- ♦ Inflamación y necrosis
- ♦ Colesterolosis



Proteínas



- ♦ En forma de gotitas, vacuolas o masas eosinofílicas
- ♦ Gotitas de reabsorción
- ♦ Inmunoglobulina en las células plasmáticas
- ♦ Alfa 1-antitripsina

Glucógeno

- ♦ Anomalía en el metabolismo de la glucosa o glucógeno (DM, glucogenosis)
- ♦ Vacuolas claras dentro del citoplasma

Pigmentos Exógenos Carbón

- ♦ Pigmento exógeno más común
- ♦ Contaminante del aire que al inhalarse es recogido por los macrófagos alveolares y transportado a través de vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos de la región traqueobronquial
- ♦ Las acumulaciones de este pigmento ennegrecen los tejidos pulmonares (antracosis) y los ganglios linfáticos afectados

Pigmento

- ♦ Sustancia con color, algunas de las cuales son constituyentes normales de las células, mientras otras son anormales y se acumulan en las células sólo en circunstancias especiales

Pigmentos Exógenos Carbón

Neumoconiosis del Trabajador del Carbón

- ♦ En los mineros del carbón y en las personas que viven en ambientes muy contaminados, los agregados del polvo del carbón pueden inducir una reacción fibroblástica, e incluso un enfisema

Pigmentos

- ♦ Exógenos
- ♦ Endógenos

Pigmentos Exógenos Tatuajes

- ♦ Forma de pigmentación exógena localizada a la piel
- ♦ Los pigmentos inoculados son fagocitados por macrófagos dérmicos, en donde residen durante el resto de la vida de la persona
- ♦ Los pigmentos no provocan por lo general respuesta inflamatoria

Pigmentos Endógenos Lipofuscina

- ♦ Del Latín “lípido marrón”
- ♦ También conocido como Lipocromo, Pigmento de Desgaste Natural y Pigmento de Envejecimiento
- ♦ Pigmento insoluble
- ♦ Se cree deriva de la peroxidación lipídica

Pigmentos Endógenos Hemosiderina

- ♦ Pigmento granular, amarillo-oro a pardo, derivado de la hemoglobina, en cuya forma se almacena el hierro en las células
- ♦ El hierro es transportado por las transferrinas
- ♦ En las células se almacena en asociación a la apoferritina, formando micelas de ferritina

Lipofuscina

- ♦ NO es dañina para las células o sus funciones
- ♦ Se observa en células que experimentan cambios regresivos lentos (corazón, hígado)
- ♦ Ancianos, malnutrición grave, caquexia por CA

Pigmentos Endógenos Hemosiderina

- ♦ Cuando existe un exceso local ó sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de hemosiderina
- ♦ Fagocitos mononucleares de médula ósea, hígado, bazo

Pigmentos Endógenos Melanina

- ♦ Del Griego melas “negro”
- ♦ Color pardo-negruzco
- ♦ Se forma a partir de la tirosina en los melanocitos

Pigmentos Endógenos Hemosiderina

- ♦ Excesos locales: 2os a hemorragias macroscópicas o a miles de hemorragias diminutas

Pigmentos Endógenos Hemosiderina

- ♦ Exceso o sobrecarga sistémica: depósito en órganos y tejidos (Hemosiderosis)
- 1. Aumento en la absorción del hierro en la dieta
- 2. Utilización incorrecta del hierro
- 3. Anemias hemolíticas
- 4. Transfusiones sanguíneas

Pigmentos Endógenos Bilirrubina Ictericia

Trastorno clínico frecuente debido al exceso de este pigmento dentro de las células y tejidos



Hemosiderina

- ♦ El hierro puede visualizarse en los tejidos mediante el Azul de Prussia
- ♦ Hemocromatosis: enfermedad con acumulación intensa de hierro, se acompaña de lesión hepática y pancreática, con fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus

Calcificación Patológica

- ♦ Depósito anormal de sales de calcio, junto con cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otras sales minerales

Pigmentos Endógenos Bilirrubina

- ♦ Principal pigmento que se encuentra normalmente en la bilis
- ♦ Procede de la hemoglobina, pero NO contiene hierro
- ♦ Hígado y riñón

Calcificación Distrófica

- ♦ El depósito se presenta localmente en tejidos no viables o muertos
- ♦ Niveles de calcio sérico normales
- ♦ Ausencia de trastornos en el metabolismo del calcio

Calcificación Distrófica

- ♦ Alteración que se observa en áreas de necrosis, ateromas, válvulas cardíacas lesionadas o envejecidas
- ♦ Gránulos o grumos blancos y finos
- ♦ Aspecto basófilo, granular, a veces grumoso
- ♦ Las sales pueden ser intracelulares o extracelulares

Calcificación Metastásica

- El depósito de sales de calcio en tejidos vivos
- Refleja trastorno en el metabolismo del calcio con hipercalcemia

Calcificación Distrófica

- ♦ Cuerpos de psammoma: células necróticas con incrustación de depósitos minerales con adquisición de capas externas laminadas
- ♦ Patogenia:
 1. Iniciación
 2. Propagación

Calcificación Metastásica

Causas principales:

1. Aumento de secreción de la Hormona Paratiroidea (PTH)
2. Destrucción de tejido óseo por tumores primarios de la médula ósea o en cuadros de metástasis óseas difusas, de metabolismo óseo acelerado o de inmovilización
3. Trastornos relacionados con la Vit D
4. Insuficiencia renal que causa la retención de fosfato, con hiperparatiroidismo secundario

Calcificación Distrófica Iniciación

- ♦ Intracelular: Se produce en las mitocondrias de células muertas o agonizantes que acumulan calcio
- ♦ Extracelular: Los iniciadores son los fosfolípidos localizados en vesículas unidas a la membrana que derivan de la degeneración o de células envejecidas

INFLAMACIÓN

Es la respuesta del tejido vivo a todas las formas de lesión, incluye respuestas vasculares, neurológicas, humores y celulares del foco lesionado.

“Es un proceso no es un estado”

Finalidad de la respuesta inflamatoria

- ♦ Destruir
- ♦ Diluir
- ♦ Contener

al agente lesivo

Además:

- ♦ Allanar el camino para la reparación

Manifestaciones locales:

- ♦ Edema : tumor.
- ♦ Calor local.
- ♦ Dolor local.

Manifestaciones clínicas

- ♦ Dolor.
- ♦ Tumor
- ♦ Calor
- ♦ Rubor

“terminacion: itis”

Inflamación aguda

Es la respuesta ~~inmediata al agente lesivo.~~

1. Modificación del calibre vascular: aumento del flujo sanguíneo.
2. Cambios estructurales de la microvasculatura: exudación de proteínas plasmáticas.
3. Conglomeración y salida de leucocitos.

Manifestaciones clínicas sistémicas

- ♦ Fiebre
- ♦ Malestar general
- ♦ Leucocitosis

Mediadores

- ♦ Los fenómenos del proceso inflamatorio agudo son mediados principalmente por la producción y liberación de mediadores químicos.
- ♦ A pesar de que la inflamación se desencadene por distintos agentes, la respuesta inicial es estereotipada.

Reacción inicial

Aunque la respuesta es estereotipada (mismos eventos) la magnitud y la intensidad dependerá de la gravedad de la lesión y la capacidad de reacción del huésped.

Modificaciones del riego: congestión.

1. Inmediata: vasoconstricción pasajera.

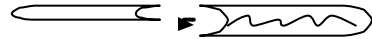


2. Dilatación arteriolar:

Se abren los esfínteres precapilares de los capilares activos e inactivos.



Se dilatan las venulas poscapilares y se llenan de sangre rápidamente.



La inflamación aguda

Es un fenómeno principalmente exudativo:

Se acumula líquido rico en proteínas y abundantes células de tipo polimorfonuclear en el espacio extracelular

Aumento del flujo

- Salida de líquido intravascular al espacio intersticial.
- Aumento de viscosidad (pérdida de líquido).
 - Empacamiento de eritrocitos
 - Aumenta la resistencia celular al flujo.
 - Se fomenta la estasis vascular.
- Lentitud del flujo.

Modificaciones vasculares:

- ♦ Del riego sanguíneo
- ♦ De la permeabilidad vascular:
 - Formación de exudado
 - Aumento de la permeabilidad vascular

Tiempos.

- ♦ La dilatación arteriolar : después de algunos minutos.
- ♦ Lentitud y estasis: 10 a 30 minutos

Modificación de permeabilidad

Exudación: es el aumento de la permeabilidad vascular con el escape de plasma, proteínas y leucocitos.

Causas probables:

- Vesículas plasmalémicas.
- Conductos transendoteliales. (formados por varias vesículas)
- Uniones interendoteliales.

Aumento de la permeabilidad

La rapidez en la aparición del exudado depende también de la gravedad de la lesión.

• Lesiones leves o benignas:

Reacción inmediata de permeabilidad: transitoria:

- Inicia en 1 a 2 minutos.
- Termina en 15 a 30 minutos.

Formación del exudado.

- ♦ El exudado es un líquido con densidad de más de 1.020
- ♦ Contiene 2 a 4 gr. De proteína por 100ml
- ♦ Contiene leucocitos que han migrado.

Aumento de la permeabilidad

- ♦ Lesiones graves.

Reacción tardía:

- Tarda de 30 min a 10 horas
- Alcanza una espiga entre las 4 y 24 horas

Vías para formación del exudado:

- ♦ Uniones intercelulares: por una contracción endotelial, depende de histamina.
- ♦ Endotelio lesionado

“La formación del exudado: Dependerá del efecto combinado de las modificaciones estructurales y de la presión hidrostática intravascular aumentada por el mayor flujo sanguíneo local”

FIN



FENOMENOS LEUCOCITARIOS DE LA INFLAMACIÓN

1. MARGINACIÓN
2. MIGRACIÓN
3. QUIMIOTAXIA
4. FAGOCITOSIS

Migración.

Fenómeno **activo** por el cuál los leucocitos migran al exterior de los vasos sanguíneos, es un fenómeno ameboide activo, salen por las uniones interendoteliales:

Leucocitos más móviles.

- Neutrófilos
- Monocitos

Leucocitos más lentos:

- Linfocitos.

Marginación y Pavimentación

Marginación: Los leucocitos que viajan por la sangre se conglomeran, los eritrocitos se colocan en el centro y los leucocitos en la periferia.

Pavimentación. Se colocan en contacto con el endotelio y se adhieren a él.

Teorías.

- El leucocito se vuelve pegajoso.
- El endotelio se vuelve pegajoso
- Se produce alguna sustancia adherente

Migración

Las primeras células que salen al espacio perivascular:

1. Neutrófilos
2. Monocitos. Al salir se llaman macrófagos

Marginación y pavimentación

- Factores que aumentan la adherencia.

El calcio. aumenta la adhesión.

- Factores que disminuyen la adherencia.

Esteroides.

Quimiotaxia

Migración direccional de los leucocitos mediada por sustancias químicas difusibles que los atraen

Leucocitos más afectados por los factores quimiotácticos:

- Neutrófilos
- Monocitos.

Factores quimiotácticos

- ♦ Substancias liberadas por bacterias } +
- ♦ Componentes del complemento
- ♦ Componentes del sistema de las cininas
- ♦ Otros

Deficiencias en la quimiotaxia

Defectos celulares intrínsecos:

- ♦ Sd. De Chédiak-Higashi.

Trastornos de la generación de los factores quimiotácticos:

- ♦ Deficiencias del complemento.

Presencia de inhibidores de la quimiotaxia.

- ♦ Insuficiencia renal

Factores quimiotácticos

Productos bacterianos:

- ♦ Toxinas
- ♦ Productos del metabolismo bacteriano

Factores del complemento.

- ♦ C5a.
- ♦ Complejo C567
- ♦ C3

Fagocitosis

1. Unión de la partícula a la superficie del fagocito.
2. Englobamiento
3. Muerte y degradación de la partícula o microorganismo.

Factores quimiotácticos

Actúan en el citoesqueleto leucocitario para facilitar el movimiento.

Fagocitosis: Unión y reconocimiento

Unión del microorganismo a la superficie leucocitaria.

Unión directa. A bacterias o microorganismos

Reconocimiento facilitado:

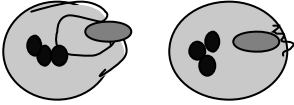
- ♦ Unión por medio de opsoninas de suero.
 - Porción Fc de la Ig G
 - C3 del complemento.



Englobamiento

El fagocito crece alrededor del microorganismo creando una bolsa.

El orificio superior se cierra por microfilamentos del citoplasma: "Sutura"



Gránulos de los neutrófilos

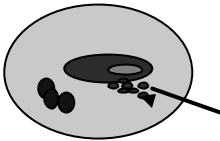
Secundarios: específicos

- Lisozima
- Lactoferritina

Englobamiento

Fagosoma: La partícula queda incluida dentro de una vesícula y empiezan a actuar los gránulos citoplasmáticos de los leucocitos.

Es un fenómeno que requiere energía, Ca y Mg.



Degranulación

- ◆ Es la salida de sustancias de los gránulos o enzimas hacia el interior del fagosoma.

Gránulos de los neutrófilos

Primarios: Acidófilos

- Lisosomas
- Hidrolasas ácidas
- Proteasas neutras
- Proteínas cationicas
- Mieloperoxidasas
- Lisozima

Defectos del englobamiento.

- ◆ Sd. De Shédiak. Higashi: reunión defectuosa de microfilamentos.

Englobamiento

Además se producen cambios metabólicos:

- ♦ Aumento de la glucólisis
- ♦ Utilización de oxígeno. Estallido de oxígeno
- ♦ Aumento de la utilización de la glucosa por la vía hexosa monofosfato.

Degradación

- ♦ Es la destrucción de la partícula o bacteria.
- ♦ Incluye desde la degradación intracelular hasta la degradación de los detritus celulares que se encuentran en el espacio extracelular.

FIN



INFLAMACIÓN CRÓNICA

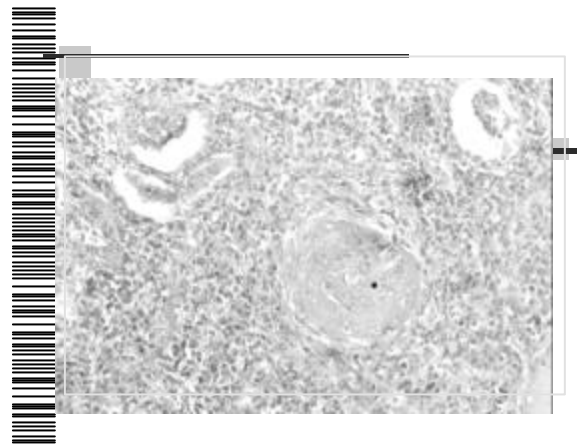
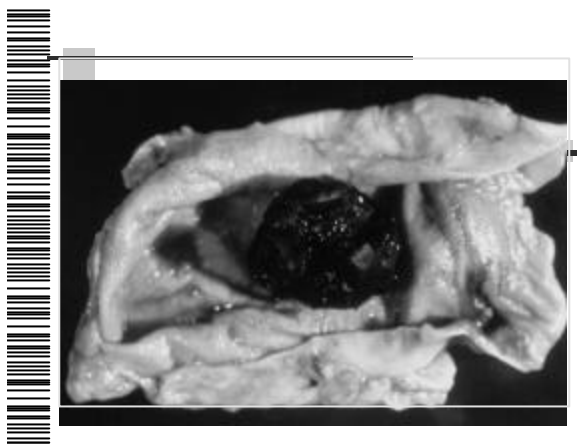
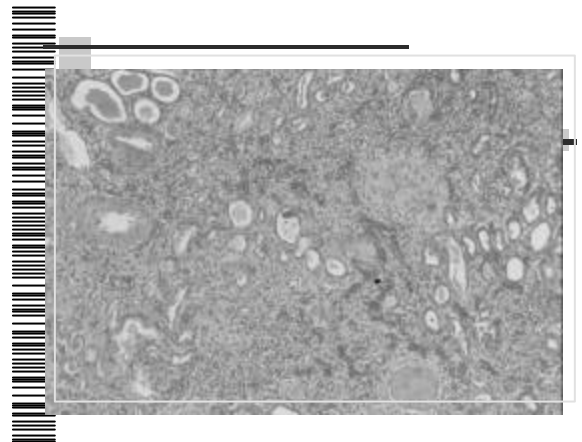
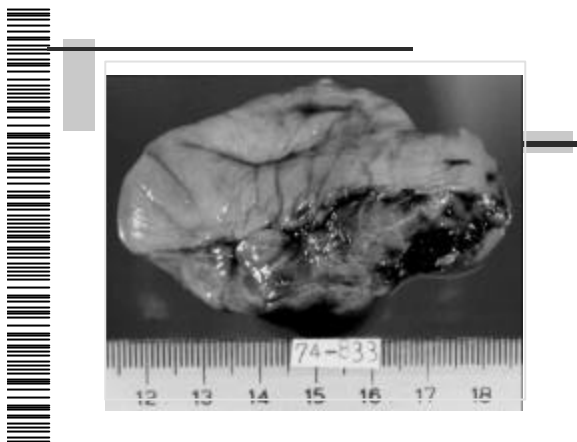
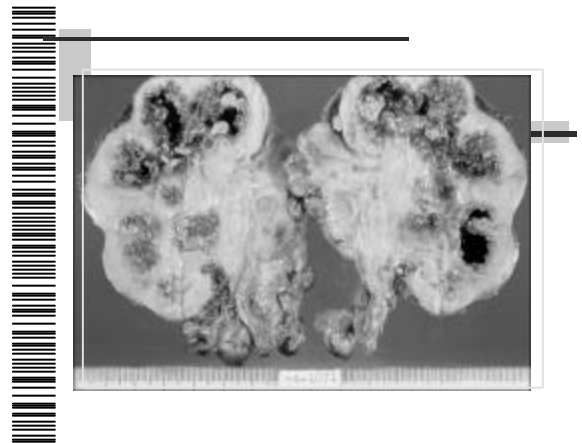
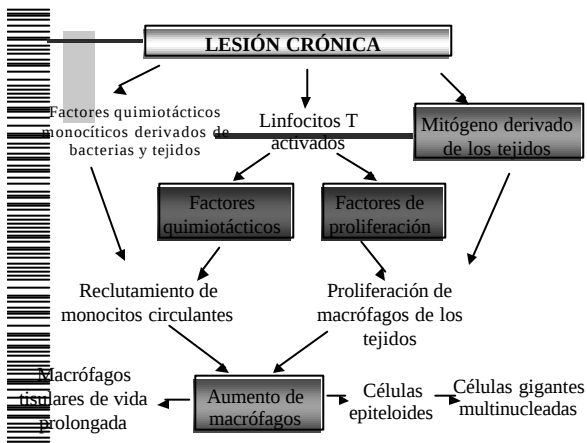
Dr. Alberto Niderhauser García

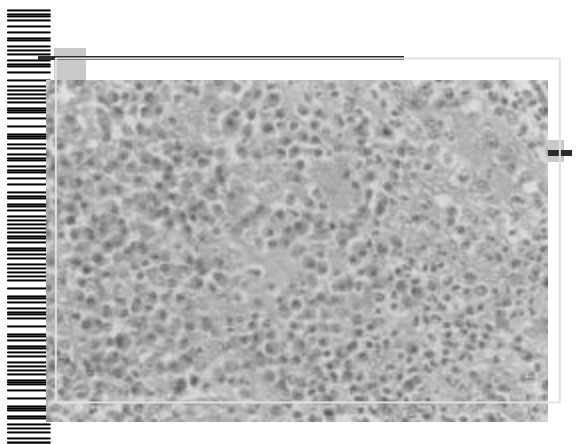
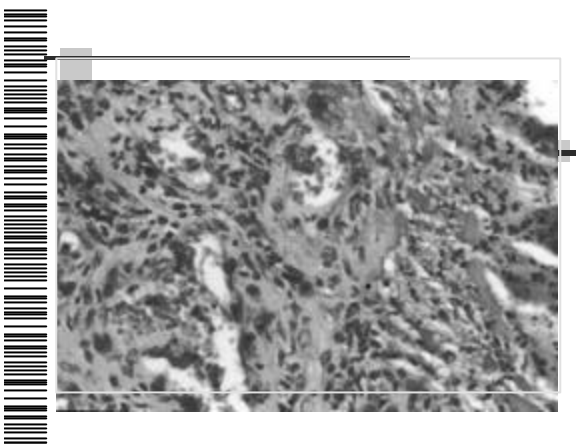
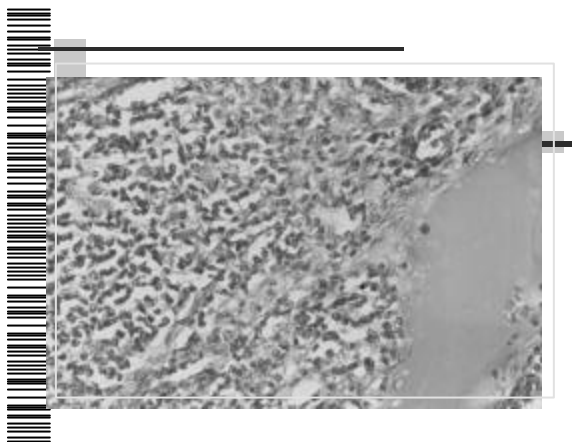
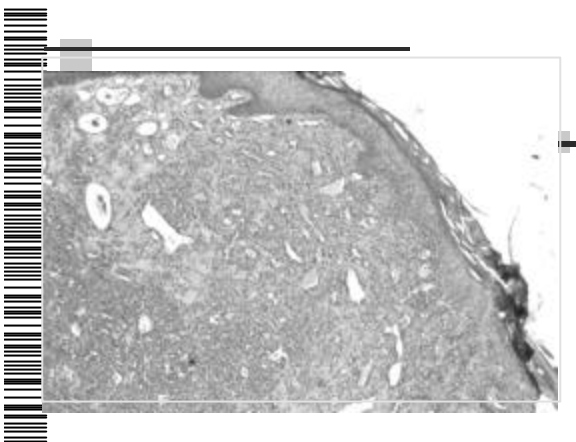
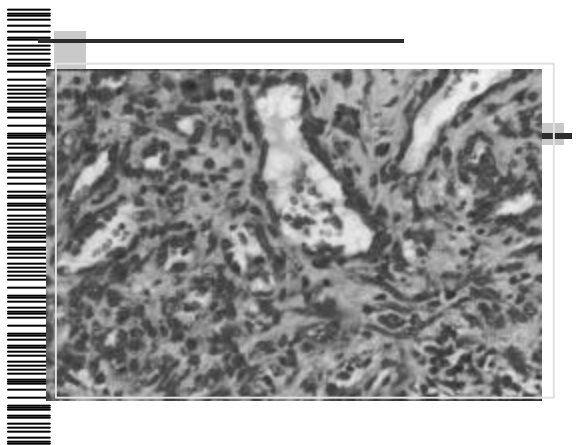
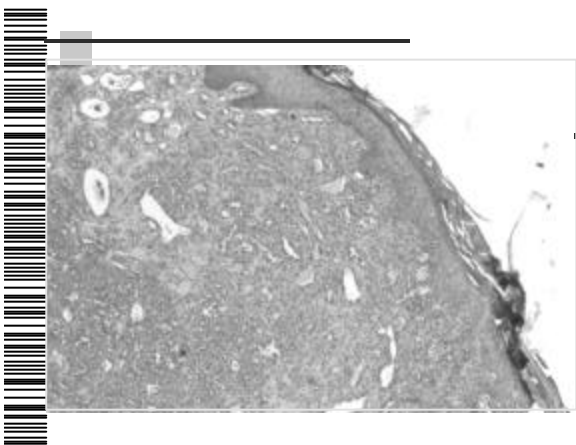
INFLAMACIÓN CRÓNICA

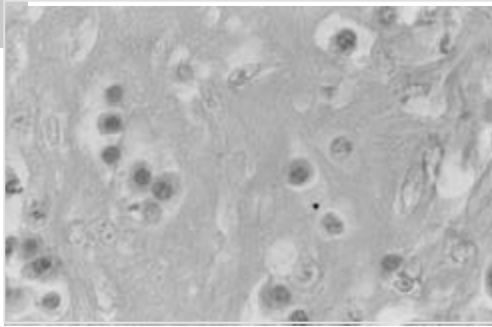
- ♦ La inflamación aguda puede seguir una de las siguientes evoluciones:
 - a) Resolución completa
 - b) Curación por cicatrización
 - c) Abscedificación
 - d) Progresión a la inflamación crónica

INFLAMACIÓN CRÓNICA

- ♦ Características histológicas:
 1. Infiltración de células mononucleadas
 2. Fibrosis
 3. Destrucción tisular
 4. Proliferación de fibroblastos y de vasos sanguíneos





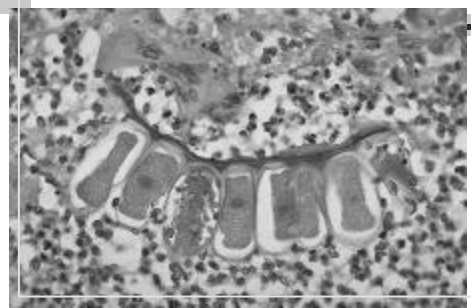


INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA

- ♦ **Histología:** La célula característica o pivote en los procesos granulomatosos es el histiocito epiteloide, encontrándose además linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas (Langhans, Cuerpo Extraño, Touton).

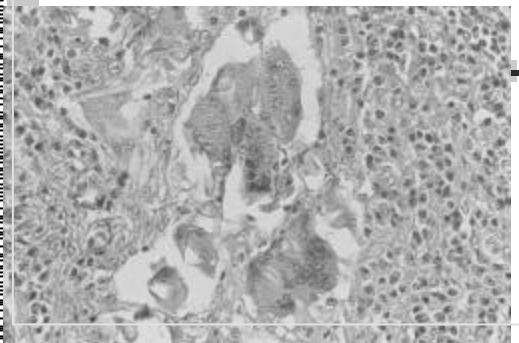
INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA

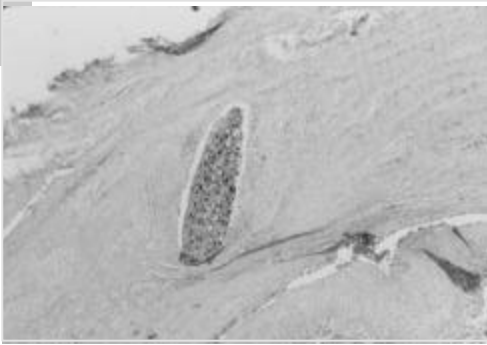
Célula Gigante de Tipo Cuerpo Extraño



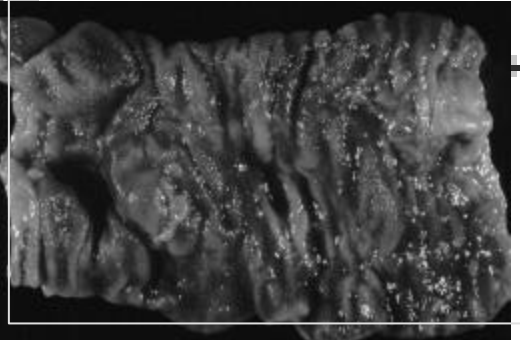
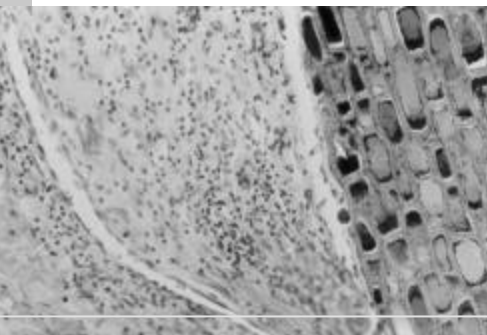
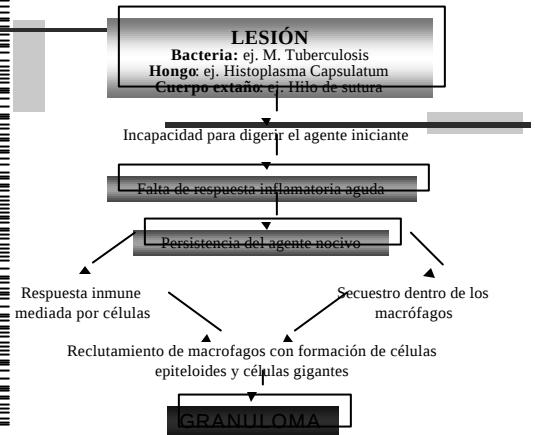
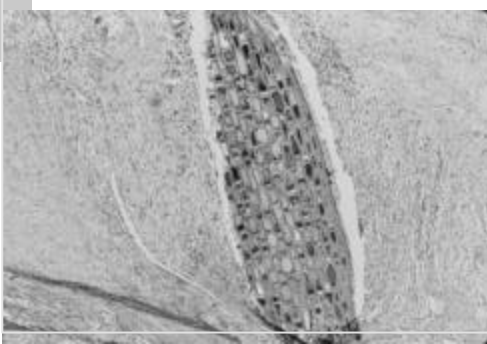
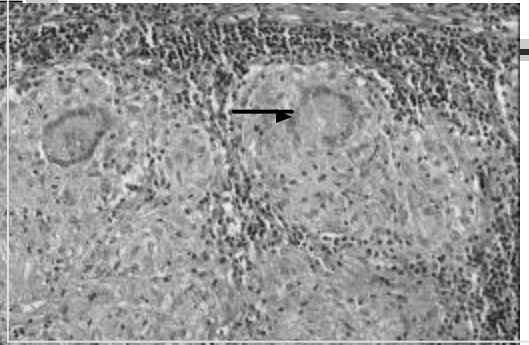
INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULAMOTA

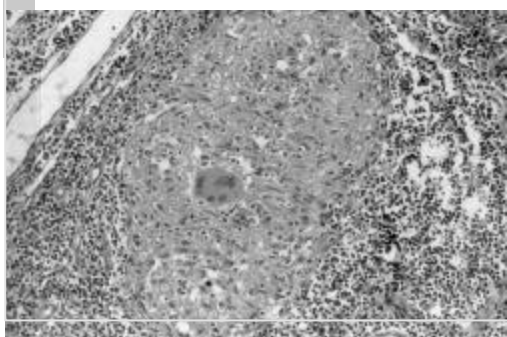
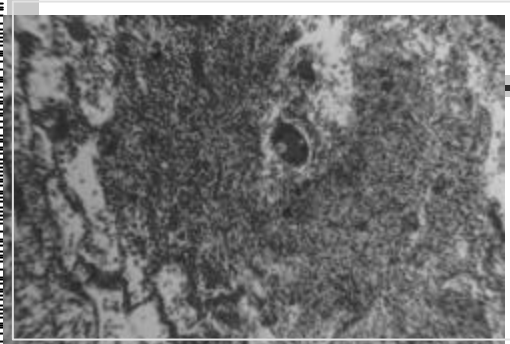
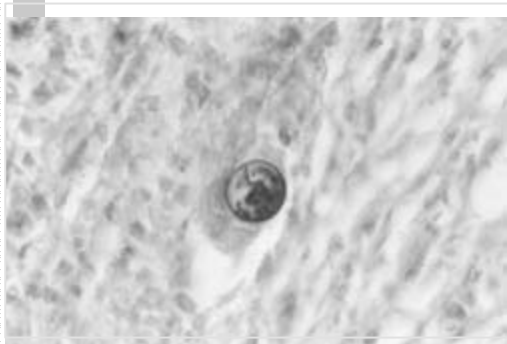
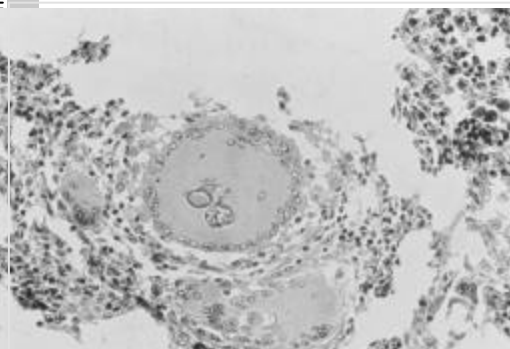
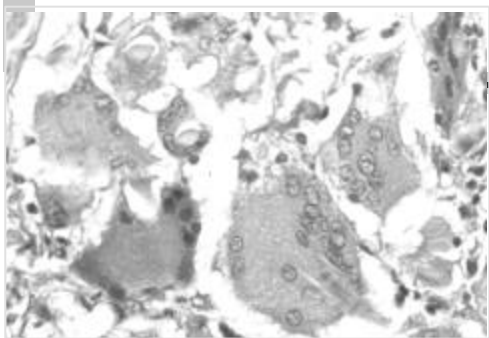
- ♦ **Definición:** Proceso inflamatorio crónico específico, en el cual característicamente se presentan acúmulos de 0.5 a 2 mm de macrófagos modificados ("Histiocitos Epiteloides"), generalmente rodeados de un retículo linfocitario y que es considerado como patrón característico de inflamación crónica en ciertas enfermedades.



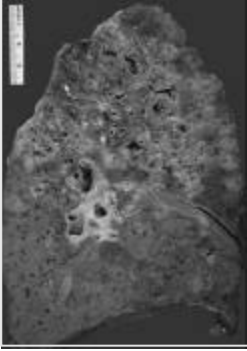


Célula de Langhans

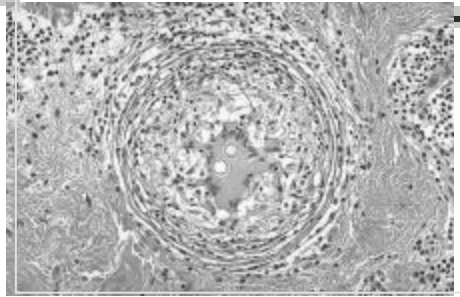




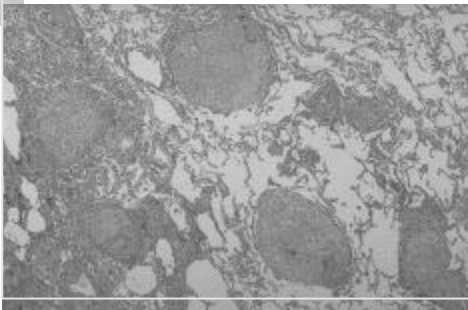
TUBERCULOSIS PULMONAR



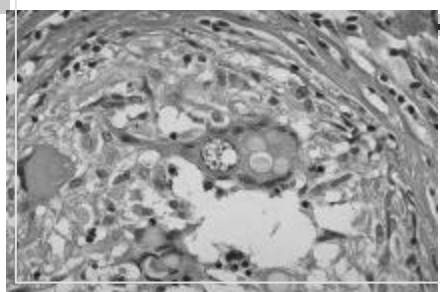
GRANULOMA DE COCCIDIODOMICOSIS



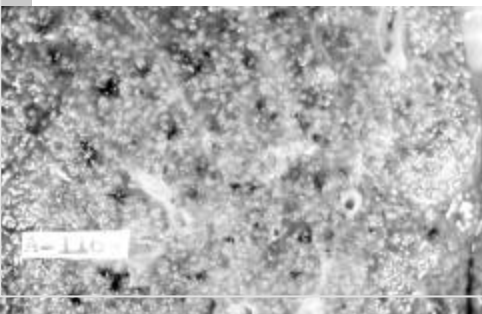
GRANULOMAS DE TBP



COCCIDIODOMICOSIS



COCCIDIODOMICOSIS

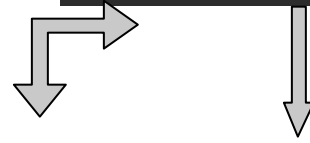


FIN

REPARACIÓN DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Dra. Nora Méndez Olvera

Parénquima Estroma



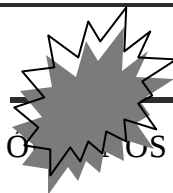
Parénquima Fibrosis

ÓRGANOS

Parénquima Estroma

Reparación

- Formación de nuevos vasos sanguíneos
- Migración y proliferación de fibroblastos
- Depósito de Matriz Extracelular
- Desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación)



Parénquima Estroma

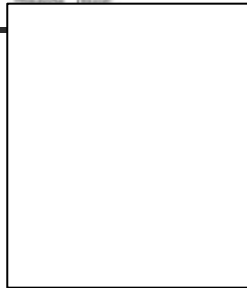
NECROSIS

Formación de vasos

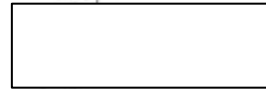
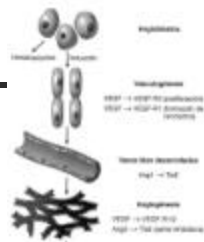
Vasculogénesis

Angiogénesis

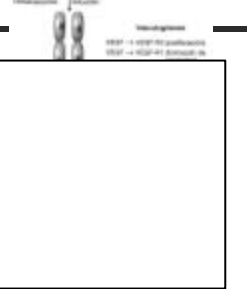
Vasculogénese



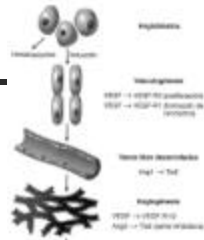
Vasculogénese



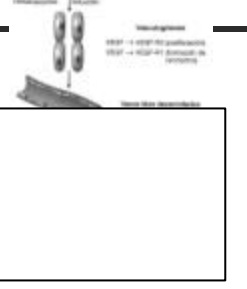
Vasculogénese



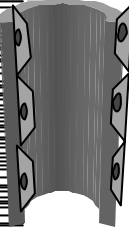
Vasculogénese

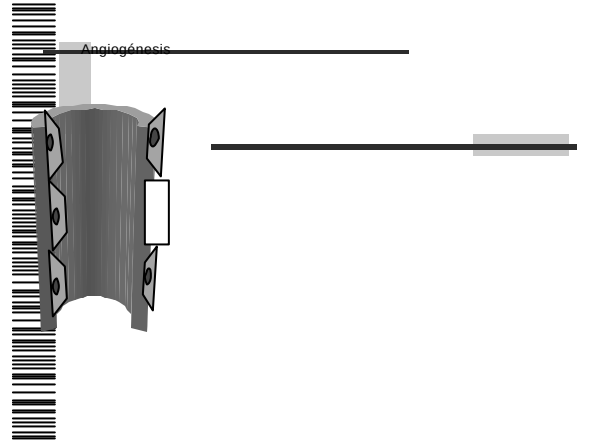
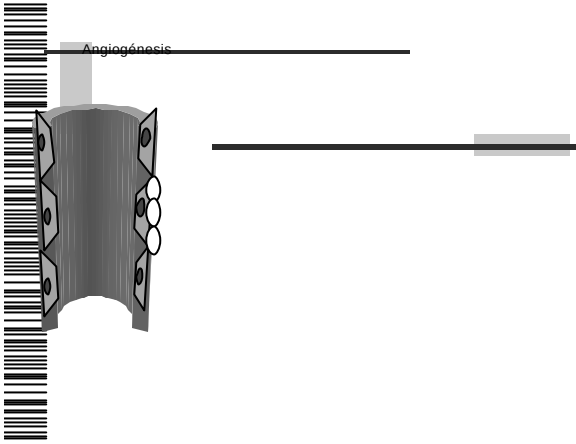
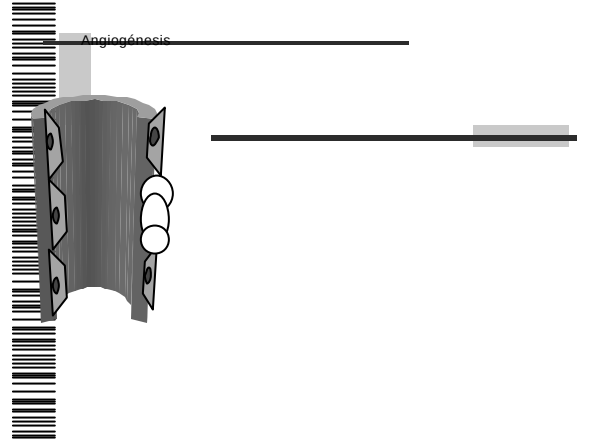
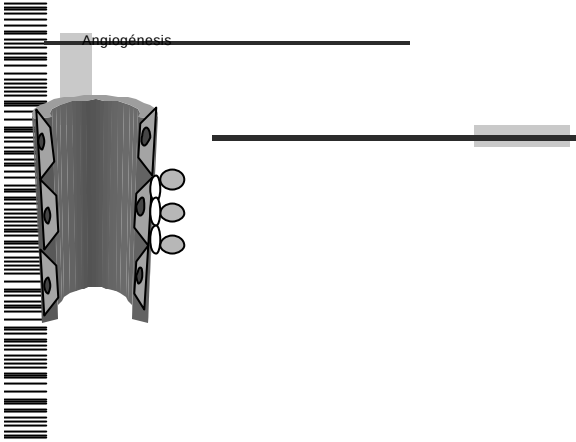
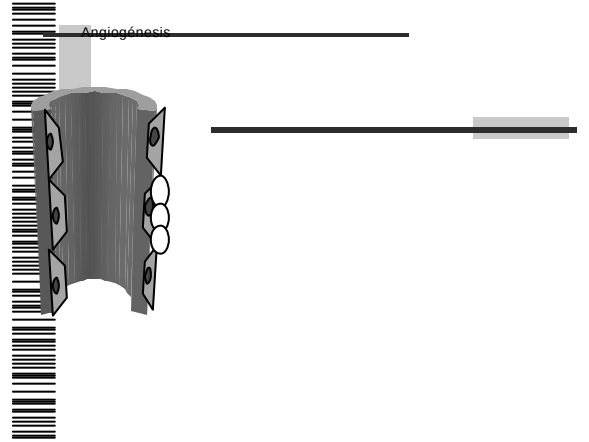
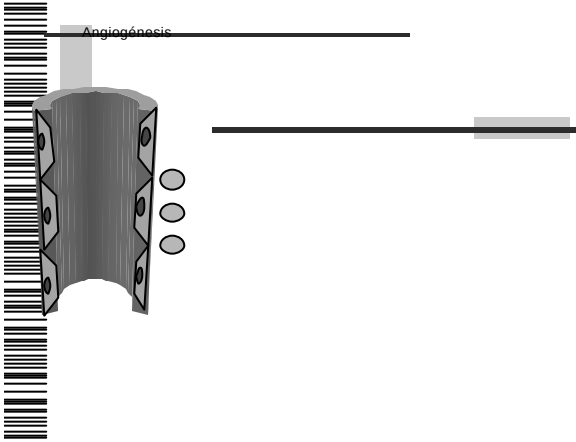


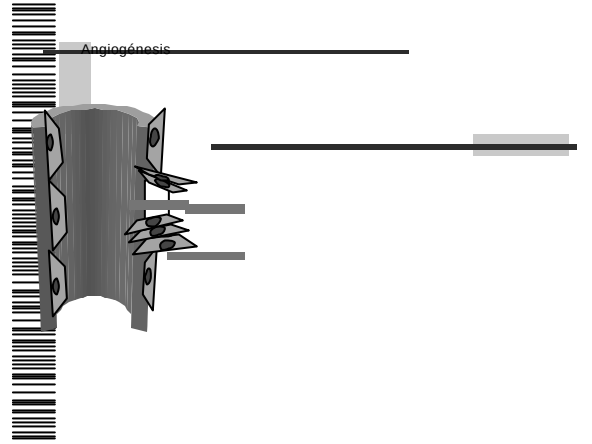
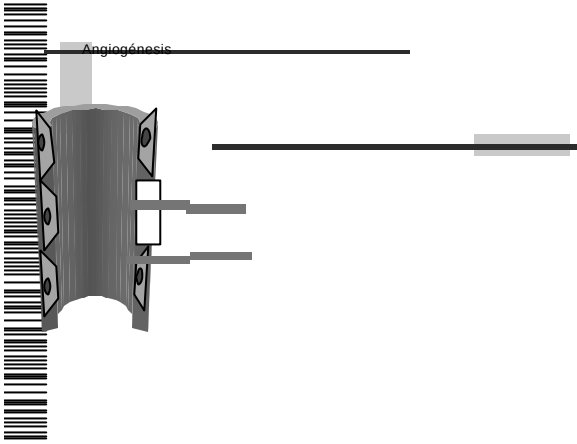
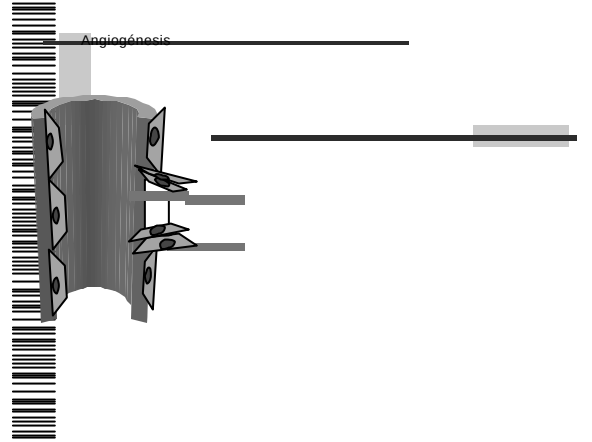
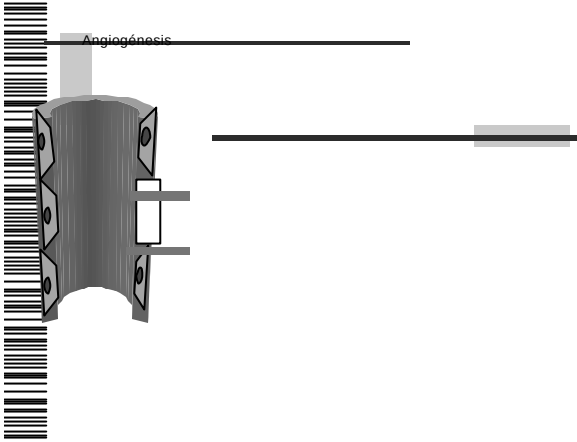
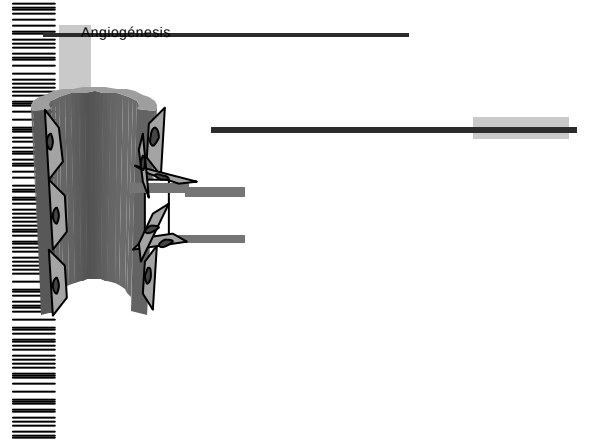
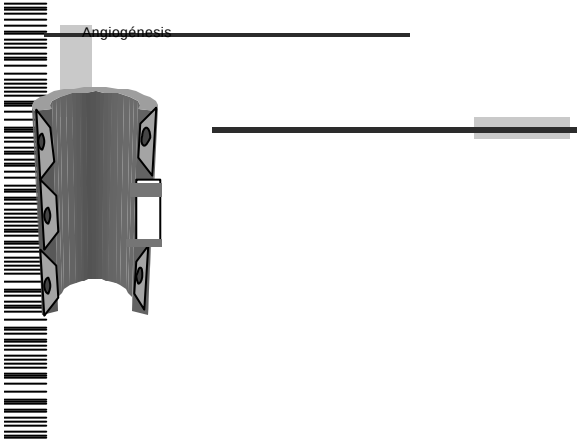
Vasculogénese

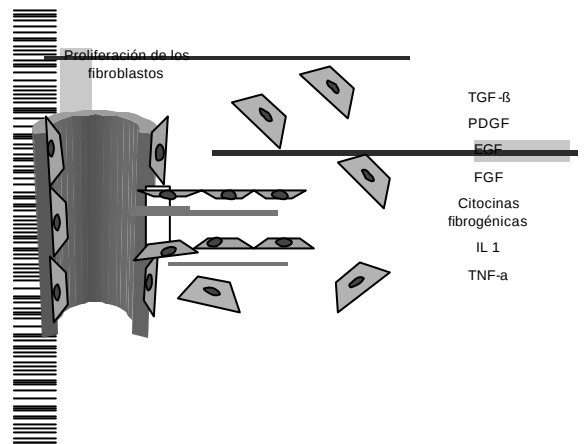
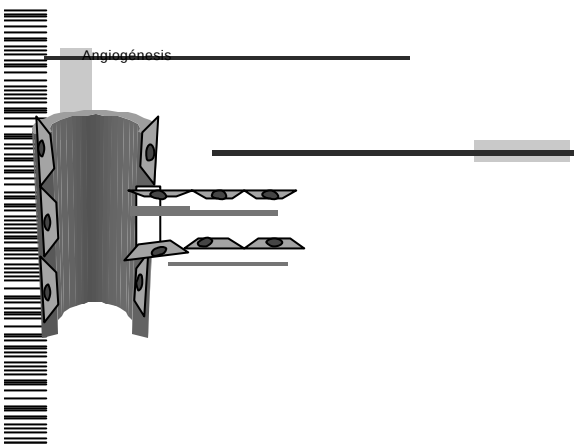
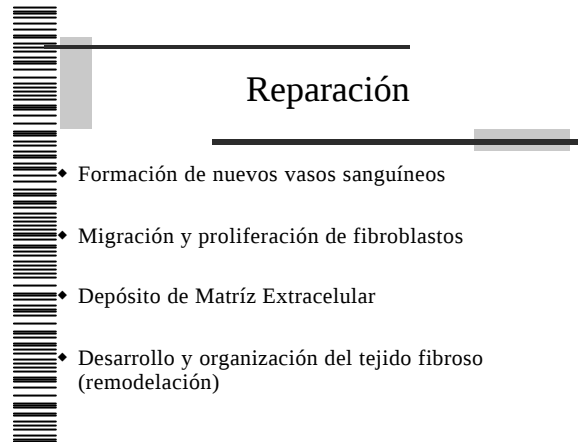
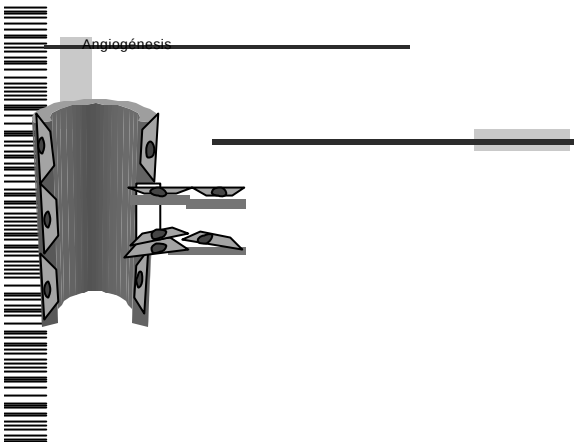
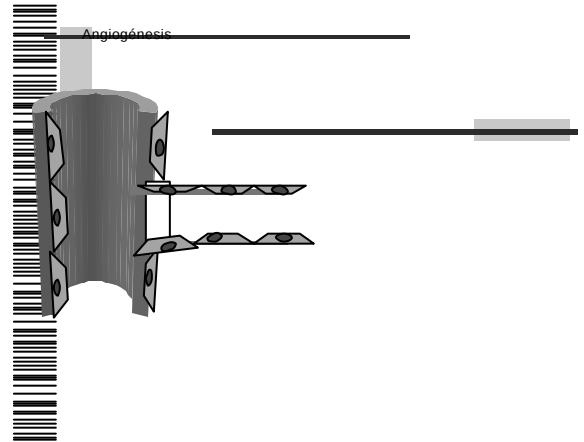
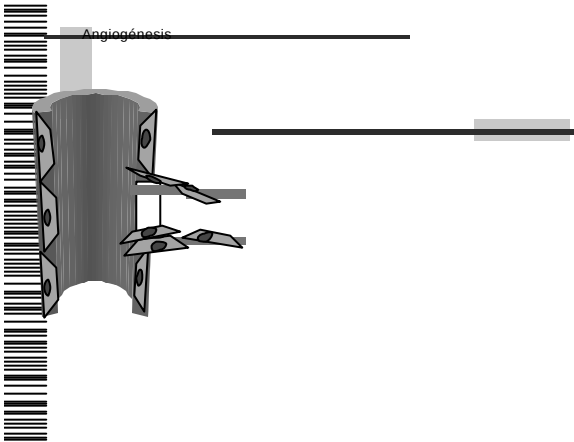


Angiogénese









TGF- β

Elaborado por la mayoría de las células del tejido de granulación

Produce migración y proliferación de los fibroblastos, mayor síntesis de colágeno y fibronectina y menor degradación de la MEC por parte de las metaloproteasas

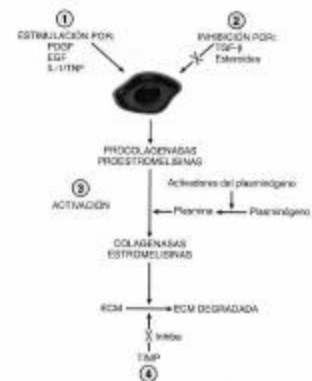
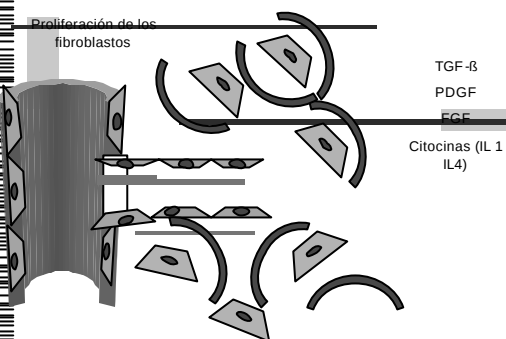
Reparación

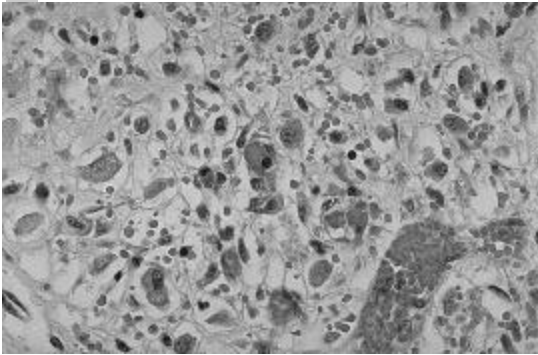
- Formación de nuevos vasos sanguíneos
- Migración y proliferación de fibroblastos
- Depósito de Matriz Extracelular
- Desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación)

Reparación

- Formación de nuevos vasos sanguíneos
- Migración y proliferación de fibroblastos
- Depósito de Matriz Extracelular
- Desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación)

METALOPROTEASAS





Curación de las heridas

- ♦ Primera intención
- ♦ Segunda intención

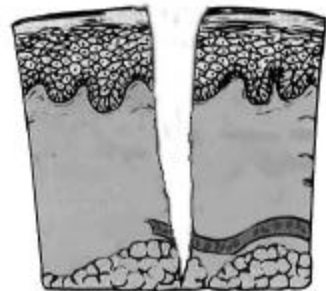
CURACIÓN DE LAS HERIDAS

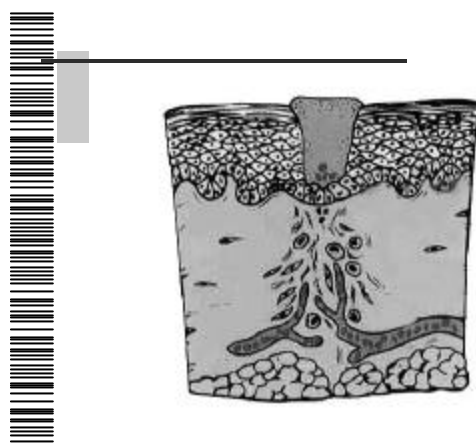
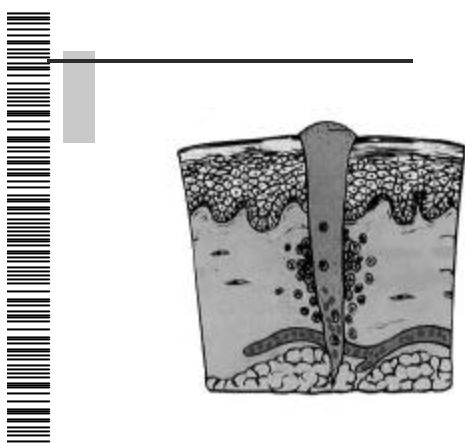
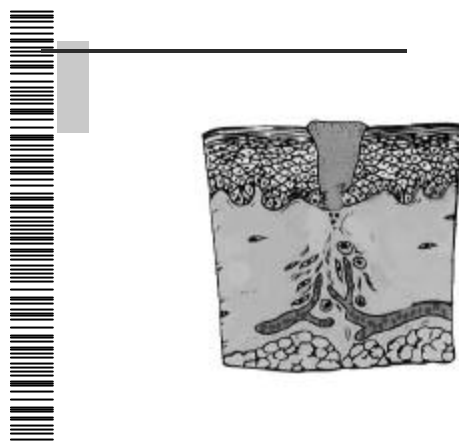
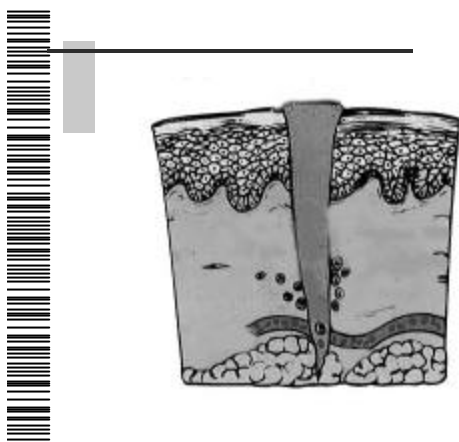
PRIMERA INTENCIÓN

Curación de las heridas

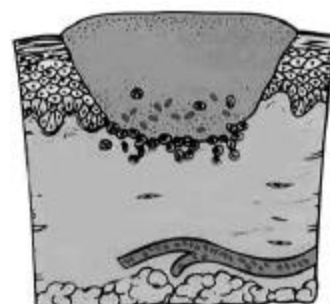
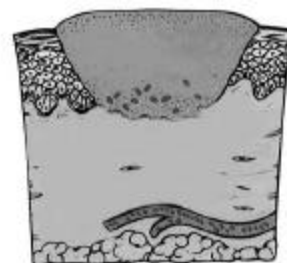
- ♦ Lesión
- ♦ Regeneración de células parenquimatosas
- ♦ Migración de células parenquimatosas y elementos del tejido conjuntivo
- ♦ Síntesis de las proteínas de la Matriz Extracelular
- ♦ Remodelación
- ♦ Desarrollo de resistencia

24 hrs

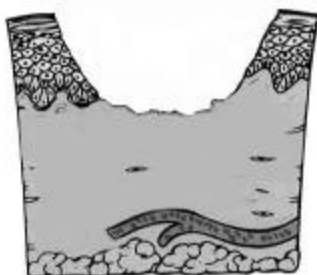




SEGUNDA INTENCIÓN

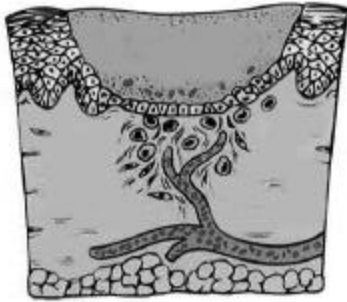


24 hrs



3-7 días





Factores generales

- ♦ Nutrición
- ♦ Estado metabólico
- ♦ Estado circulatorio
- ♦ Hormonas

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS

Factores locales

- ♦ Infección
- ♦ Factores mecánicos
- ♦ Cuerpos extraños
- ♦ Tamaño, localización y clase de herida

Factores

- ♦ GENERALES
- ♦ LOCALES

Aspectos anormales de la reparación de las heridas

- ♦ Formación deficiente de cicatriz
- ♦ Formación excesiva de los componentes de la reparación
- ♦ Aparición de contractura

Formación deficiente de cicatriz

- ♦ Dehiscencia
- ♦ Ulceración

INMUNOPATOLOGIA

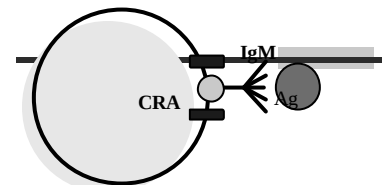
Dr. Juan Pablo Flores G.
Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología HU

Formación excesiva

- ♦ Queloides
- ♦ Tejido de granulación exuberante
- ♦ Desmoides

- ♦ Estímulo Ag - Linf B – plasmáticas - Ig

- ♦ Inmunidad humoral



- ♦ Además expresa: Rc del complemento, Rc de Fc, Rc. Compl 2 (CD21, =Rc VEB)
- ♦ Rc. CD40: Fam FNT, interacción cel Th-cel B
- ♦ Sd de Hiper IgM ligado al X (mut CD40)

GRACIAS

LINFOCITOS T

- ♦ Sangre periférica 60-70% de linfocitos circulantes
- ♦ Areas paracorticales de ganglio linfático
- ♦ Manguillos periarteriolas del bazo

SUBGRUPOS DE LINFOCITOS

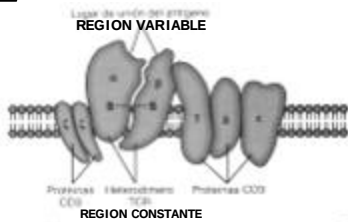
- PARA ACTIVARSE. . . 2 SEÑALES
 - TCR(CD4+,8+)----- MCH (II,I)
 - CD28----- B7-1, B7-2
- CD8---CITOCINAS---CITOTOXICA
- CD4---CITOCINAS---REGULADORA
 - MFGOS,NK,CELT,CELB
- También expresan: CD3, CD2, CD11a, CD28, ligando CD40
- **Th1:** IL2 INF G
FACILITA LA HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA, ACTIVACIÓN DE LOS MACROFAGOS Y LA SINTESIS DE ANTICUERPO (IgG2B)
- **Th2:** IL4 Y5 (IGE)

CELULAS DENDRITICAS

- **CD. Interdigitantes:**
 - Linfoide, corazón, pulmones,
 - piel (cel de Langerhans)
 - No son células fagocitarias
 - Expresan MHC clase II, b7-1, b7-2
 - Células presentadoras de antígeno más potentes
- **CD. Foliculares:**
 - Centros germinales de los folículos linfoides.
 - Poseen receptores Fc para la IgG

RECEPTOR DE CELULA T

• HETERODÍMERO PUENTE DISULFURO a-b ó g-d



- CD3 unido por un enlace covalente:
- Ayuda a la transducción de señales hacia la célula T, ya que se unió al antígeno.

CELULAS CITOLÍTICAS NATURALES NK

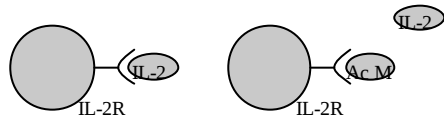
- 10-15% DE LINFOCITOS PERIFERICOS
- LINFOCITOS GRANULARES GRANDES.
- Capacidad lítica sin sensibilización previa
- Parte del sistema inmunitario natural

MACROFAGOS

- Procesamiento y presentación de antígenos a las cel T
- Células efectoras en determinadas formas de inmunidad. (H IV).
 - Son activados por Citocinas e IFN- γ Actividad microbicida y vs células tumorales
- Fase efectora de la inmunidad humoral
- Fagocitosis x (opsoninas IgG o C3b)

CELULAS NK

- Expresan CD2, CD16 (Rc Fc para IgG) y CD56. . .
- Capacidad lítica frente a células diana(CCDA)
- Influyen en la función de cels T y B
- TNF-a GM-CSF, INF-G
- IL2, IL5, incrementan actividad lítica de NK.



Cel NK Activada

Cel NK No Activada

Controlar efectos: Rechazo de Transplantes
Estimular la inmunidad: Inmunoterapia

ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Importantes para la inducción y regulación de respuestas inmunitarias y respuestas no inmunitarias
- Función principal: captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlas a células T específicas del antígeno.
- Esenciales para la inducción de inmunidad celular T

CITOCINAS

- Intervienen en la inmunidad natural
- Regulan el crecimiento
- Activan las células inflamatorias
- Influyen en los movimientos de los leucocitos
- Estimulan la hematopoyesis



ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

ANTIGENOS DE	CLASE I	CLASE II
Codificadas por	células nucleadas y en plaquetas	células presentadoras de antígeno, (macrófagos, cels. Dendríticas y cels B), Endoteliales y fibroblastos
Localización Genética	locus HLA-A, HLA-B, HLA-C	región HLA-D (subregiones: DP, DQ, DR)
Se une a linfocitos T	CD8+	CD4+

CITOCINAS

- ♦ Producidos por varios tipos celulares
 - IL-1, FNT-a
- ♦ Efectos pleiotropos
 - IL2: Actúa sobre cel T, también B y NK)
- ♦ Efectos por 3 vías:
 - AUTOCRINO: IL-2
 - PARACRINO: IL-7
 - ENDOCRINO: IL-1, FNT-A

- ♦ Codificados por un pequeño segmento del cromosoma 6 : (MHC) Complejo mayor de Histocompatibilidad ó complejo de antígeno leucocitario humano (HLA)

POSIBLES MECANISMOS DE REGULACION DE RESPUESTA INMUNITARIA DE CMH C-II

- Inducción de cels T cooperadoras(CD4)
 - Capacidad heredada para captar un péptido
 - Resistencia a una enfermedad
 - Respuesta autoinmunitaria x rx cruzada.
 - Tipo de moléculas MHC con que se encuentran las cels T durante su diferenciación en el timo.

Trastornos de la Inmunidad

- o Hipersensibilidad Tipo I
- o Hipersensibilidad Tipo II
- o Hipersensibilidad Tipo IV
- o Rechazo de Transplantes

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

MASTOCITOS-BASOFILOS

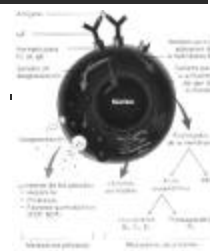
- Médula ósea
- En todos los tejidos
- Gránulos metacromáticos
- Activados por C5a y C3a (anafilotoxinas)
- Citocinas de los macrófagos
- Fármacos como la codeína
- Luz solar, frio, calor
- Activación mediante el enlace cruzado de los receptores Fc de la IgE de elevada afinidad

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

- ♦ I Reacciones de hipersensibilidad
- ♦ II Enfermedades autoinmunitarias
- ♦ III Síndromes de deficiencia inmunitaria
- ♦ IV Amiloidosis

Histamina:
contracción del músculo bronquial ,
aument permeabilidad
vascular y secreción
de gland nasales,
bronquial y gástrica

Proteoglucanos:
heparina y
condroitín sulfato



Leucotrienos
Agentes
vasoactivos y
espasmogénicos
más potentes.

Citocinas:
FNT, IL1, IL3, IL4,
IL5, IL6, GM-CSF

Secreción de IgE y
acumulación de eosinófilos

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I

- ♦ Local. . . . Generalizada,
 - Ronchas, rinitis, conjuntivitis. . . . mortal
- ♦ 2 fases
 - Temprana 5-30 min -60min
 - Tardía 2-8 horas -días
- ♦ Células
 - Mastocitos
 - Basófilos
- ♦ Anticuerpo
 - IgE

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- ♦ Lupus Eritematoso Sistémico
- ♦ Dermatomiositis
- ♦ Enfermedad Mixta del tejido Conectivo
- ♦ Artritis Reumatoide
- ♦ Síndrome de Sjogren
- ♦ Síndrome de Reiter

ANAFILAXIA LOCAL

- ♦ **ATOPIA:** predisposición de tipo genético al desarrollo de reacciones anafilácticas locales provocadas por alérgenos inhalados o ingeridos
- ♦ 10% de la población
- ♦ Urticaria, angioedema, rinitis alérgica, algunas formas de asma.
- ♦ Predisposición familiar 50%
- ♦ 5q31- IL3,4 5 9 13 Y GM-CSF
- ♦ 6p- HLA
- ♦ Niveles de IgE elevados

Inmunopatología II: Trastornos del sistema Inmunológico

Dr. Álvaro Barbosa Q.

- ♦ Profesor de Patología Facultad de Medicina UANL.
- ♦ Jefe de Patología Hospital San José Tec de Mty.
- ♦ Responsable de los módulos de Patología Escuela de Medicina del ITESM.

ANAFILAXIA SISTEMICA

- ♦ Proteínas heterólogas, hormonas, enzimas, polisacáridos y fármacos
- ♦ Nivel de sensibilización
- ♦ Prurito, ronchas, eritema y dificultad respiratoria, vómitos, cólicos abdominales, diarrea obstrucción.

Mecanismos de la Lesión Inmunológica:

- ♦ Tipo I: liberación de sustancias vasoactivas espasmogénicas (histamina).
 - Actúan sobre músculo liso.
 - Vasos sanguíneos.
 - Citocinas proinflamatorias.
- ♦ Tipo II: formación de anticuerpos contra células extrañas y las preparan para ser fagocitadas.

Mecanismos de la Lesión Inmunológica:

- ♦ Tipo III: clasificadas como “enfermedades por complejos inmunes.”
 - Los complejos activan al sistema del complemento.
 - Participa la respuesta inflamatoria.
- ♦ Tipo IV: respuesta mediada por células.
 - Linfocitos T sensibilizados causan daño tisular.

Ejemplos de Enfermedades Anafilácticas:

- ♦ **Locales:**
 - Rinitis alérgica.
 - Asma bronquial.
- ♦ **Fases:**
 - Respuesta inicial en 5-30 minutos.
 - Respuestatardía: en 2-8 hs.
- ♦ **Sistémicas:** inyección parenteral (IV) del antígeno.
 - Antiseros, hormonas etc.
 - Producen un estado de shock anafiláctico.

Hipersensibilidad tipo I: La Respuesta Anafiláctica

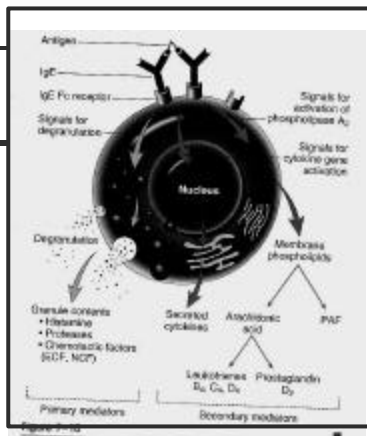
- ♦ Es de instalación rápida.
- ♦ Aparece minutos después de la unión del antígeno con la célula efectora.
 - Células cebada (mastocito).
 - Basófilo.
- ♦ Puede ser local o generalizada.
- ♦ El mediador característico es IgE.

Asma bronquial:

- ♦ Estado crónico hiper-reactivo de las vías aéreas con broncoconstricción.
- ♦ Existen dos tipos de asma:
 - Extrínico: atópico, ocupacional, infeccioso.
 - Intrínico: drogas, virosis, stress.
- ♦ La forma atópica es la más común, se inicia en la infancia.

Respuesta Tipo I

Célula efectora: mastocito (Célula cebada)



Enfermedades mediadas por Ac vs Ag localizados en las superficies de células o tejidos (Respuesta Tipo II).

- ♦ Dependiente del complemento: después de la opsonización por Ac.
 - Reacciones transfusionales.
 - Anemias hemolíticas autoinmunes o por incompatibilidad Rh.
 - Pénfigo vulgar.
 - Reacciones a drogas.

Anemia Hemolítica Autoinmune:

- ♦ Corresponde a mecanismo extracorpuscular.
- ♦ Presentan anticuerpos anti-glóbulos rojos (prueba de Coombs antiglobulina).
 - Anticuerpos calientes (aglutininas), IgG con formación de esferocitos.
 - Anticuerpos fríos, IgM a 4°C aparecen durante la recuperación de: micoplasma pneumoniae o mononucleosis.

Enfermedades mediadas por Ac vs Ag localizados en las superficies de células o tejidos. Tipo II.

- ♦ Resulta en disfunción celular :
 - Ac contra receptores de la superficie celular.
 - **Hipofunción :**
 - Sin daño directo tisular: miastenia gravis.
 - Con daño celular: tiroiditis de hashimoto.
 - **Hiperfunción : enfermedad de graves.**

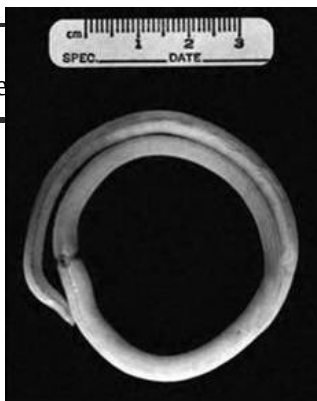
Enfermedades mediadas por Ac vs Ag localizados en las superficies de células o tejidos. Tipo II.

- ♦ Mediada por células:
 - Monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos NK.
 - Aparece en reacciones en donde el Ag es muy grande para ser fagocitado.
 - **Parásitos.**
 - **Células tumorales.**

Tiroiditis de Hashimoto (Tiroiditis Autoinmune):

- ♦ Causa más común de hipotiroidismo en zonas no bociógenas.
- ♦ Prevalence mujeres (10:1) entre los 45 y 60 años de edad.
- ♦ Disfunción de células T que inducen a linfocitos B a producir:
 - Anticuerpos anti-tiroglobulina.
 - Anticuerpos anti-receptor TSH.

Es frecuente que se documente eosinofilia periférica en pacientes con parasitosis



Enfermedades Producidas por Complejos Inmunes (Respuesta tipo III):

- ♦ Los complejos inmunes dañan los tejidos porque activan al complemento.
- ♦ Los antígenos son exógenos.
 - Bacterias, virus, proteínas extrañas.
- ♦ Los antígenos son endógenos.
 - Componente de los propios tejidos o células (enfermedades autoinmunes).

Enfermedades (Tipo III): Producidas por Complejos Autonmunes

- ♦ Sistémicas: los complejos Ag-Ac circulan por sangre, producen una “vasculitis” y dañan órganos múltiples.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia).
 - Enfermedad del suero.

Artritis Reumatoide:

- ♦ Enfermedad crónica y sistémica.
- ♦ Afecta articulaciones, piel, corazón, pulmones y músculos.
- ♦ Articulaciones:
 - Sinovitis proliferativa no supurativa: agregados linfoides, depósito de fibrina y tejido de granulación (panus).
 - Nódulo reumatoideo aparece en la piel y otros órganos.

Enfermedades Producidas por Complejos Inmunes Tipo III: Lupus Eritematoso Sistémico

- ♦ Es el prototipo de las enfermedades sistémicas autoinmunes.
- ♦ Enfermedad de mujeres 9:1 hombres.
- ♦ 3a a 4a década.
- ♦ La patogenia fundamental es la producción de Anticuerpos Anti-Nucleares (ANA):
 - DNA, Histonas, nucleolares y proteínas unidas a RNA.
 - Formación de células LE.

Artritis Reumatoide:

- ♦ Afecta al 1% de la población mundial.
- ♦ Es 3 a 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres.
- ♦ El pico de incidencia máxima es entre los 20 y 30 años de edad.
- ♦ En niños se denomina “enfermedad de still”.
- ♦ Su patogenia es infecciosa y luego autoinmune.

Lupus Eritematoso Sistémico: El Daño Morfológico Universal es “Vasculitis”

Órgano afectado / %	Manifestación Clínica.
Sangre / 100 %	Anemia, plaquetopenia
Articulaciones / 90%	Artritis múltiple.
Piel / 85%	Rash en “mariposa”
Riñón / 50%	Glomerulonefritis
SNC / 50 %	Cerebritis
Serosas / 46 %	Derrames

Hipersensibilidad Retardada (Respuesta Tipo IV)

- ♦ Éste tipo de hipersensibilidad es mediada por células linfocitos T específicamente sensibilizados.
- ♦ Existen dos tipos:
 - Hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T CD4 (facilitadores).
 - Hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T CD8 (citotóxicos).

Hipersensibilidad Retardada Tipo IV Mediada por Linfocitos T CD4

- Está representada clínicamente por la “reacción a la tuberculina”.
- Es el principal mecanismo de defensa en contra de:
 - **Micobacterias, hongos, ciertos parásitos.**
 - **En parte en el rechazo al trasplante y la inmunidad tumoral.**
- Es el principal mecanismo patógeno en la “dermatitis por contacto”.

Hipersensibilidad Retardada Tipo IV Mediada por Linfocitos T CD8 Citotóxicos.

- Los linfocitos CD8 sensibilizados se dirigen contra células portadoras de ag en su superficie (HLA).
- La destrucción de la célula es mediante:
 - Perforinas (lisis osmótica).
 - Ligandos-fas (inductores de apoptosis).
- Ejemplos clínicos:
 - Rechazo al trasplante e inmunidad tumoral.

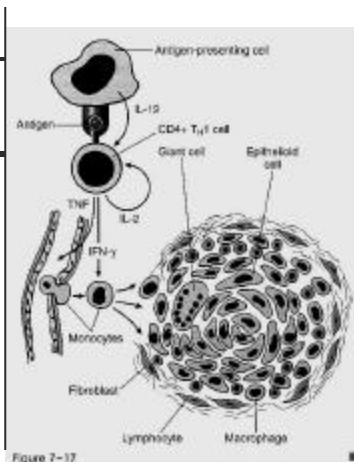
Hipersensibilidad Retardada Tipo IV Mediada por Linfocitos T CD4

- Micobacterias:
 - Tuberculosis.
 - Lepra.
- Produce granulomas como respuesta tisular.
- Otras enfermedades granulomatosas.
 - Micosis sistémicas: coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, micetoma etc.
 - Cuerpo extraño: talco, vidrio, madera.

Hipersensibilidad Retardada Tipo IV Mediada por Linfocitos T CD8 El Rechazo al Trasplante:

- Órganos que se transplantan: riñón, hígado, corazón, piel, pulmón, bazo, médula ósea, glándulas.
- Es un proceso complejo en el que interviene la respuesta celular citotóxica y la formación de anticuerpos circulantes.

Granuloma:
Histiocitos
epitelioides.
Células gigantes.
Infiltrado
mononuclear.



Hipersensibilidad Retardada Tipo IV Mediada por Linfocitos T CD8 El Rechazo al Trasplante

- Los antígenos involucrados son HLA.
- Los mecanismos celulares propuestos son:
 - La vía directa (células dendríticas del injerto).
 - La vía indirecta (células dendríticas del receptor).
- Mecanismo por anticuerpos: hiperagudo.
 - Anticuerpos antidonador circulan en la sangre del receptor.

Morfología del Rechazo: Variedades.

Variedad	Tiempo de presentación	Alteraciones Tisulares.
Hiperagudo	Minutos, horas	Daño endotelial por PMN y microtrombosis
Agudo	Días, meses o años. (según inmunosupresión)	Infiltrado linfocítico intersticial y tubular. Endotelitis linfocítica.
Crónico	4 a 6 meses después de terminar inmunosupresión	Obliteración vascular por fibrosis. Atrofia glomerular y tubular. Fibrosis intersticial.

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Dr. Juan Pablo Flores Gutiérrez

Profesor

Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología Hospital Universitario

Morfología del Rechazo: Injerto vs Huesped.

- ♦ Aparece cuando células inmunocompetentes o sus precursores son transplantadas en pacientes inmunosuprimidos.
- ♦ Transplante de médula ósea.
 - Agudo: piel, hígado, intestinos.
 - Crónico: escleriosis de la piel, enfermedad hepática crónica y estenosis del esófago.

Inmunodeficiencias primarias

- ♦ Agamaglobulinemia de Bruton
- ♦ Deficit Ligado a IgA
- ♦ Síndrome de Hiper IGM
- ♦ Síndrome de Wiskott Aldrich
- ♦ Deficiencias del sistema del complemento

!!! VIVA MÉXICO !!!
¡ cabrones ¡

SIDA

- ♦ Definición: Enfermedad Retroviral caracterizada por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas

Grupos de riesgo

- ♦ Varones homosexuales y bisexuales 50%
- ♦ Drogadictos IV 25%
- ♦ Hemofílicos 0.8%
- ♦ Receptores de sangre y hemoderivados 1.2%
- ♦ Contactos heterosexuales 10% (dominante en Asia y África)
- ♦ 6% desconocido
- ♦ 2% niños 90% contagio por la madre

Fases de la infección

- ♦ Aguda Inicial I 50 a 70 % (autolimitada)
- ♦ Crónica intermedia
- ♦ II Asintomático
- ♦ III. Adenopatías generalizadas persistentes e infecciones menores (herpes etc)
- ♦ Crisis Final
- ♦ IV. Consuntiva
 - A. Consuntiva
 - B. Neurológica
 - C.- infección secundaria
 - D. Neoplasia
 - E.- otros cuadros

Etiología

- ♦ Retrovirus
- ♦ VIH 1 y VIH2
- ♦ Sistema Inmunológico
- ♦ Sistema Nervioso Central
- ♦ Infección linfocitos CD4

Cuadro clínico clásico

- ♦ Fiebre
- ♦ Pérdida de peso
- ♦ Diarrea
- ♦ Adenopatías generalizadas
- ♦ Infecciones oportunistas
- ♦ Afectación neurológica
- ♦ Neoplasias secundarias

Principales alteraciones de la función Inmunitaria

- ♦ Linfopenia
- ♦ Disminución de las células T In vivo
- ♦ Alteración de las células T in Vitro
- ♦ Activación policlonal de células B
- ♦ Alteraciones de las funciones de las monocinas y los Macrófagos

Infecciones

- ♦ Protozoos y helmintos
 - Criptosporidiasis e isosporidiasis
 - Neumocitosis
 - Toxoplasmosis
- ♦ Hongos
 - Candidiasis,
 - Criptococosis
 - coccidioidomicosis
 - Histoplasmosis

Infecciones

- ♦ Bacterianas
 - Micobacteriosis
 - Nocardiosis
 - Salmonelosis diseminada
- ♦ Virales
 - Citomegalovirus
 - Herpes
 - Leucodistrofia multifocal progresiva (CFJ)

Tipos de respuesta inflamatoria a la infección

- ♦ I Inflamación supurativa (polimorfonuclear)
- ♦ II Inflamación mononuclear y granulomatosa
- ♦ III Inflamación citopática-citoproliferativa
- ♦ IV Inflamación necrotizante
- ♦ V Inflamación crónica y cicatrización

Neoplasias

- ♦ Sarcoma de Kaposi
- ♦ Linfoma no Hodgkin
- ♦ Linfoma primario de cerebro
- ♦ Carcinoma de cervix

INFLAMACION SUPURATIVA Polimorfonuclear

- ♦ Aumento en la permeabilidad vascular
- ♦ Infiltración de neutrófilos
- ♦ Cocos Gram + y Bacilos Gram - (extracelulares)
- ♦ Liberación de sustancias quimiotácticas: péptidos bacterianos, endotoxinas que estimulan la secreción de IL-1 o FNT por parte de los macrófagos
- ♦ Pus: Infiltración de neutrófilos

Ficha No. 12 PATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 12.1.1 Espectro de la respuesta inflamatoria ante la infección.
- 12.1.2 Técnicas especiales para el diagnóstico microscópico de las enfermedades infecciosas.
- 12.1.3 Mecanismos generales de lesión por microorganismos.

Dr. Luis Angel Ceceñas Falcón

INFLAMACION SUPURATIVA Polimorfonuclear

- ♦ Microabscesos
- ♦ Abscesos
- ♦ Afección local
- ♦ Septicemia
- ♦ Agentes causales: Estafilococos, Neumococos, Klebsiella.

INFLAMACION MONONUCLEAR

- Infiltrados intersticiales difusos
- Virus Bacterias intracelulares Espiroquetas
- Parásitos intracelulares Helmintos
- Tipo de célula mononuclear:
 - Célula plasmática: Chancro sifilítico
 - Linfocitos: Virus (Hepatitis B Encefalitis viral)

INFLAMACION NECROTIZANTE

- Lesión tisular rápida y severa con la muerte celular como rasgo dominante.
- Toxinas: Clostridium perfringens, Entamoeba histolytica
- Encefalitis Herpética
- Necrosis hepática masiva por VHB

INFLAMACION MONONUCLEAR Granulomatosa

Inflamación Granulomatosa:

- Acúmulos de macrófagos alterados que pueden fusionarse y formar células gigantes, linfocitos, con o sin necrosis central.
- Agentes infecciosos que se dividen lentamente o de tamaño muy grande
- Micobacterias, Hongos, Parásitos

INFLAMACION CRONICA Y CICATRIZACION

- Vía común final de muchas infecciones
- Da lugar a la curación total o Cicatrización extensa.
- Una exuberante reacción cicatricial puede originar la disfunción (Pericarditis constrictiva por TB, Fibrosis hepáticas por esquistosoma).

Inflamación Citopática- Citoproliferativa

- Lesión por virus
- Ausencia de respuesta inflamatoria
- Daño citopático viral: Cuerpos de inclusión, Fusión celular con multinucleación.
- Pérdida de la adherencia celular: Herpes
- Proliferación de células epiteliales: Papiloma, Molusco.
- Alteración displásica y transformación celular hacia una célula neoplásica

MECANISMOS GENERALES DE LESION POR MICROORGANISMOS

Un Agente infeccioso puede dañar:

- I. Por contacto o penetración de las células.
- II. Liberación de toxinas que producen destrucción celular o daño vascular.
- III. Inducir una respuesta celular defensiva del huésped que cause mayor lesión tisular.

VIRUS Y TROPISMO CELULAR

- ♦ VIRUS: Proteínas de superficie
- ♦ CELULA HUESPED: Receptores protéicos específicos en su superficie
- ♦ La proteína de superficie viral se une a la proteína del receptor.
- ♦ VIH: Se une a una proteína relacionada con la presentación de antígenos de los linfocitos cooperadores (CD 4)
- ♦ VE-B: Se une al receptor del complemento de los macrófagos (CD 2)
- ♦ V Rabia: Se une al receptor de acetilcolina de las neuronas
- ♦ Esto es causa del tropismo de los virus

REPLICACION VIRAL

- ♦ En el interior de la célula huésped el virus se desprende de su envoltura y su genoma se replica utilizando enzimas características de cada familia viral
- ♦ RNA polimerasa: Virus RNA para elaborar RNAm
- ♦ Transcriptasa inversa: Retrovirus para elaborar DNA a partir de su RNA e integrarlo al DNA de la célula huésped
- ♦ La célula fabrica las proteínas de la cápside y las secuencias del genoma viral, siendo ensamblados y liberados directamente o por gemación.

VIRUS Y TROPISMO CELULAR

- ♦ Otra causa del tropismo es la capacidad de un virus de replicarse en el interior de ciertas células que poseen las secuencias de DNA adecuadas.
- ♦ Unido a la célula huésped el virus penetra a su citoplasma

INFECCION VIRAL

EVOLUCION DE LA INFECCION VIRAL:

- ♦ Abortiva: Ciclo de replicación incompleto
- ♦ Latente: El virus persiste en el interior de la célula sin replicarse.
- ♦ Persistente: Los viriones se sintetizan de manera continua con o sin daño celular (Hepatitis B)

VIRUS Y PENETRACION CELULAR

MECANISMOS DE PENETRACION VIRAL:

- 1) Translocación del virus íntegro a través de la membrana plasmática.
- 2) Fusión de la cubierta viral con la membrana celular.
- 3) Endocitosis del virus

MECANISMOS DE LESION VIRAL A LAS CELULAS DEL HUESPED

- 1.- Inhibición del DNA, RNA o síntesis proteica de la célula huésped.
- 2.- Lesión en la integridad de la membrana plasmática por las proteínas virales y promoción de la fusión celular.
- 3.- Replicación rápida del virus que destruye la célula (lisis celular)
- 4.- Enfermedad progresiva grave después de un periodo de latencia prolongado

MECANISMOS DE LESION VIRAL A LAS CELULAS DEL HUESPED

5. Destrucción de la célula huésped por los sistemas de defensa inmune al detectar las proteínas virales en su superficie.
6. Destrucción de células que participan en los mecanismos de defensa antimicrobianos.
7. Destrucción de las células que dependen de las células lesionadas. Neuronas y células musculares
8. Transformación celular inducida por el virus por ejemplo el VPH, VHB, VE-B, el HTLV-1

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

- ♦ Bacterias intracelulares facultativas infectan principalmente a:
- ♦ Células epiteliales (Shigella y E. coli)
- ♦ Macrófagos (M. tuberculosis, M leprae, Legionella pneumophila y Yersinia)
- ♦ Ambos tipos celulares: Salmonella (Typhi)

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

- ♦ Depende de su capacidad de adherencia y penetración o de producir toxinas.
- ♦ Adherencia y producción de toxinas estan estrechamente coordinadas y reguladas.
- ♦ La virulencia de E coli enterotóxica depende de la expresión coordinada de las proteínas de adherencia que permitan su unión a las células epiteliales intestinales y de la liberación de toxinas que hace que las células intestinales secreten fluidos isotónicos

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

- ♦ Dentro de la célula algunas bacterias inhiben la síntesis proteica celular, se replican rapidamente y la destruyen (Shigella y E. coli).
- ♦ Otras se replican en el interior de los fagolisosomas de los macrófagos (Salmonella, Micobacterias y Yersinia).

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

- ♦ ADHESINAS BACTERIANAS:
- ♦ Fibrillas de los cocos GRAM + (Proteina M y ácidos lipoteicoicos)
- ♦ Fimbrias o pili de los bacilos o cocos GRAM - (Estructuras filamentosas no flagelares que participan en la adherencia bacteriana a la célula huésped y en el intercambio de información genética).

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

- ♦ ENDOTOXINAS BACTERIANAS
- ♦ Son lipopolisacaridos que forman parte de la pared celular de las bacterias GRAM-
- ♦ Inducen fiebre y activación de macrófagos con liberación de citocinas del huesped como el FNT e Interleucina 1

MECANISMOS DE LESION BACTERIANA A LOS TEJIDOS DEL HUESPED

ENZIMAS

BACTERIANAS:

- ▶ Leucocidinas
- ▶ Hemolisinas
- ▶ Hialuronidasas
- ▶ Coagulasas
- ▶ Fibrinolisin

EXOTOXINAS BACTERIANAS:

- ◆ Toxina diftérica (Disfunción neural y miocárdica)
- ◆ Enterotoxina de *Vibrio Cholerae* y *E. coli* (Catalisan la transferencia de NAD produciendo un exceso de adenosinmonofosfato cíclico que origina que las células epiteliales secreten un fluido osmótico)
- ◆ Toxina alfa del *Clostridium perfringens* (lecitinasa que lesiona las membranas plasmáticas)

TECNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

- ▶ Tinciones de inmunofluorescencia
- ▶ Inmunoperoxidasa
- ▶ Hibridación in situ
- ▶ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- ▶ Microscopía electrónica

TECNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Cortes de tejidos teñidos con HyE:

Daño tisular con tipo de respuesta inflamatoria

Alteraciones citopáticas producidas por virus

- ◆ Bacterias
- ◆ Hongos
- ◆ Parásitos

Ficha No. 13

ENFERMEDADES BACTERIANAS

- ▶ Estreptococcias
- ▶ Meningococcia
- ▶ Salmonelosis
- ▶ Shigelosis
- ▶ Colera
- ▶ Brucelosis
- ◆ Infección por *Pseudomonas*
- ◆ Infección por *E. Coli*
- ◆ Infección por *proteus*
- ◆ Infección por *Klebsiella*

Dr. Luis Angel Ceceñas Falcón

TECNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNOSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

- ◆ Coloraciones especiales:
- ◆ GRAM
- ◆ PAS
- ◆ Ziehl-Neelsen
- ◆ Giemsa
- ◆ Grocott (Impregnación argéntica)

ESTREPTOCOCCIAS

Estreptococos:

- ▶ Cocos Gram + , esféricos u ovoides, catalasa negativa, anaerobios facultativos, que se disponen en cadenas o en pares y causan infecciones en:
 - ▶ Piel Orofaringe
 - ▶ Pulmones Válvulas cardiacas
- ▶ Síndromes postestreptococcicos:
 - ▶ Fiebre reumática, Glomerulonefritis por complejos inmunes y Eritema nodoso.

Estreptococos clasificación

- Los Estreptococos son clasificados de acuerdo a los carbohidratos de su pared celular (Sustancia C) identificados por la Dra. Rebecca Lancefield.
- Otra clasificación fisiológica los divide en: piógenos, viridans, lácticos y enterococos
- Otra clasificación es de acuerdo a su reacción hemolítica:

Beta hemolíticos: hemolisan completamente los g.r.

Alfa hemolíticos: producen una hemolisis parcial

No hemolíticos: No hemolisan los glóbulos rojos

Síndromes Post-Estreptococicos Patogenia

- Miocarditis en la fiebre reumática: Depósito de complejos de inmunoglobulinas y C3 entre las fibras del sarcolema miocárdico
- Miocarditis: Resultado de Ac dirigidos contra la proteína M que tienen reacción cruzada con células miocárdicas.
- Glomerulonefritis: Por depósito de complejos inmunes circulantes (Strp-Antistrp) en la membrana basal glomerular y activación del complemento.

ESTREPTOCOCCIAS

- La mayoría son beta hemolíticos y se tipifican según sus antígenos de superficie:
- *Streptococcus pyogenes* (Grupo A): Faringitis, Escarlatina, Erisipela, Impétigo, Fiebre reumática y Glomerulonefritis.
- *Streptococcus agalactiae* (Grupo B): Sépsis neonatal, Infección de vías urinarias.
- *Enterococcus faecalis* (Grupo D): Causa Endocarditis e Infecciones urinarias.
- *Streptococcus viridans*: Es alfa hemolítico, produce endocarditis.
- *Streptococcus pneumoniae*: (Neumococo) Causa frecuentemente Neumonías y Meningitis.
- *Streptococcus mutans*: Causa Caries dentales

INFECCIONES POR MENINGOCOCO

- *Neisseria meningitidis*
- Neumonía
- Artritis
- Endocarditis
- Meningitis

Estreptococos Factores de patogenicidad y virulencia

- Proteína M de la pared celular: Previene la fagocitosis, provoca formación de Ac que confieren inmunidad por largo tiempo (pero existen más de 60 variantes de proteínas M)
- Ácido lipoteicoico: permite la adherencia al epitelio respiratorio
- Enzimas: Estreptolisina, hialuronidasa, DNAasa, estreptoquinasa
- Toxinas pirogénicas (eritrogénica): Acción directa sobre el hipotálamo. (El rash de la fiebre escarlatina es por una respuesta de hipersensibilidad). Se ha asociado a shock tóxico por *S. pyogenes*

INFECCIONES POR MENINGOCOCO

- La infección por *Neisseria meningitidis* puede seguir un curso fulminante y mortal, matando a una persona previamente sana en horas después del inicio de los síntomas.
- Septicemia rápidamente progresiva con fiebre, colapso vascular y CID con lesiones purpúricas o petequiales en la piel y gangrena distal

INFECCIONES POR MENINGOCOCO

- ♦ Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Septicemia shock petequias cutáneas y necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales.
- ♦ No es específico del Meningococo.
- ♦ (*Haemophilus* *Streptococcus pneumoniae* y varicela)

Fiebre Tifoidea

- ♦ Enfermedad prolongada
- ♦ 1a semana: Fiebre, escalofrios: Bacteriemia
- ♦ 2a semana: afección del sistema reticuloendotelial, con exantema, dolor abdominal y postración
- ♦ 3a semana: ulceración de las placas de Peyer, hemorragia intestinal y shock

SALMONELOSIS

- ♦ BACTERIA GRAM - FLAGELADA
- ♦ OCASIONA GASTROENTERITIS
- ♦ SE TRANSMITE POR AGUA Y ALIMENTOS
- ♦ *Salmonella enteritidis* y *typhimurium* producen enfermedad autolimitada, de curación espontánea.
- ♦ *Salmonella typhi* produce enfermedad sistémica grave con fiebre.

PATOGENIA

- ♦ La salmonela invade las células epiteliales intestinales y los macrófagos tisulares.
- ♦ La baja tensión de oxígeno en el intestino estimula los genes que controlan la invasión celular.
- ♦ Estos genes son proteínas que participan en la adhesión y reclutamiento de las proteínas citoesqueléticas del huésped.

SALMONELOSIS

- ♦ Fuentes de infección: Carne y pollo contaminados incorrectamente lavados y cocinados.
- ♦ El ser humano es el único huésped de *Salmonella typhi* que se elimina por heces, orina, vómitos y secreciones orales.
- ♦ Tifoidea: Enfermedad de países en vías de desarrollo.

PATOGENIA

- ♦ El crecimiento en el interior de los macrófagos es importante en su patogenicidad y parece estar mediado por genes bacterianos que son estimulados por el pH ácido del interior de los fagolisosomas del macrófago.

PATOLOGIA

- ♦ S. enteritidis y typhimurium producen lesiones limitadas al ileon y colon.
- ♦ Existe ulceracion en el epitelio con inflamacion mixta en la lamina propia.
- ♦ Salmonella typhi causa proliferacion de los histiocitos con hiperplasia del tejido linfoides en el sistema reticuloendotelial
- ♦ Hiperplasia de las placas de Peyer

PATOLOGIA

- ♦ Esplenomegalia con histiocitosis sinusoidal y proliferacion reticulo endotelial.
- ♦ Hígado con focos pequenos de necrosis parenquimatosa con agregados de celulas mononucleares en forma de pequenos granulomas (Nodulos tifoidicos)

PATOLOGIA Macro

- ♦ Hiperplasia de los ganglios linfaticos del mesenterio
- ♦ 2a semana: Ulceras ovaladas sobre las placas de Peyer, con su eje mayor que sigue el trayecto intestinal.
- ♦ Microscopicamente se observan numerosos macrofagos con bacterias y eritrofagocitosis

PATOLOGIA

- ♦ Los nodulos tifoidicos tambien se observan en la medula osea y ganglios linfaticos.
- ♦ La colonizacion de la vesicula biliar puede dar lugar a portador cronico

PATOLOGIA MICRO

- ♦ Microscopicamente se observa un proceso inflamatorio agudo y cronico con ulceracion.
- ♦ Numerosos macrofagos con bacterias y eritrofagocitosis

SHIGELOSIS

- ♦ Causa disenteria
- ♦ diarrea con dolor abdominal, tenesmo. Las evacuaciones son liquidas con sangre, pus y moco.
- ♦ La disenteria bacilar es muy frecuente en ninos
- ♦ Shigella: dysenteriae, flexneri, boydii y sonnei

SHIGELOSIS

- ♦ Bacilos Gram - anaerobios facultativos
- ♦ A diferencia de la salmonella, infectan solo al ser humano.
- ♦ *Shigella flexneri* es la causa principal de disenteria bacilar endemica en paises subdesarrollados, por malas condiciones higienicas

PATOGENIA

- ♦ Toxina Shiga: se une a glucolipidos de las celulas endoteliales del huesped bloqueando la sintesis de proteinas al fragmentar al RNAr 28s.
- ♦ La artritis cronica secundaria que se presenta en pacientes HLA-B27 con infeccion por *Shigella flexneri* es producida por un antigeno bacteriano que produce reaccion cruzada con la proteina del huesped HLA-B27 y se le denomina sindrome de Reiter.

PATOGENIA

- ♦ Via de transmision: oro-fecal
- ♦ 10 MICROORGANISMOS INFECCIOSOS AL 10% DE LAS PERSONAS.
- ♦ 500 MICROORGANISMOS LES PRODUCEN ENFERMEDAD AL 50 %.
- ♦ *Shigella* invade las celulas de la mucosa intestinal pero no pasa la lamina propia

PATOLOGIA

- ♦ Mucosa colonica hiperemica y edematosa
- ♦ hiperplasia de los folículos linfoides
- ♦ exudado fibrinopurulento
- ♦ pseudomembrana gris amarillenta
- ♦ mucosa blanda y friable
- ♦ ulceras superficiales irregulares que pueden ser extensas, dejando solo islotes de mucosa indemne.

PATOGENIA

- ♦ Los genes de invasion de *Shigella* que son transportados en un plasmido son los mismos que forman parte del cromosoma de *Salmonella typhi*.
- ♦ Las bacterias escapan de los fagolisosomas de las celulas epiteliales, se multiplican en su citoplasma y destruyen la celula ulcerando la mucosa

PATOLOGIA

- ♦ Infiltrado leucocitario mononuclear en la lamina propia
- ♦ Reaccion neutrofilica en la superficie con congestión vascular, edema, deposito de fibrina y trombosis de pequeños vasos
- ♦ Los bordes de las ulceras se transforman en tejido de granulación activo y las ulceras curan por regeneración de la mucosa.

COLERA

- ♦ Enfermedad diarreica causada por
- ♦ Vibrio Cholerae
- ♦ Bacteria gram - cocobacilar o en forma de coma.
- ♦ Ha sido la causa de 7 Pandemias, muchas de ellas iniciadas en la India y Bangladesh, desde donde se traslada hacia el este.

PATOGENIA

- ♦ La diarrea secretora es producida por la liberacion de enterotoxina llamada toxina del colera formada por 5 peptidos B y un peptido A.
- ♦ Los peptidos B se unen a los gangliosidos GM1 de la superficie de las celulas epiteliales del intestino delgado
- ♦ La toxian ectiva la adenilciclase que produce una secrecion masiva de sodio, cloro y agua.

COLERA

- ♦ Existen 140 serotipos de V cholerae
- ♦ Solo el serotipo 01 y el O139 (Bengala) se han asociado a diarrea acuosa grave.
- ♦ Los vibrios nunca invaden el epitelio enterico, permanecen en su luz
- ♦ Secretan enterotoxina que es codificada por un fago de virulencia

PATOLOGIA

- ♦ Se rebasa la capacidad absorbtiva: litros de diarrea acuosa en agua de arroz con moco y escasos linfocitos.
- ♦ Las alteraciones histologicas son minimas, congestion de la lamina propia, infiltracion moderada de mononucleares e hiperplasia de las placas de Peyer.

PATOGENIA

- ♦ Para la colonizacion bacteriana requiere proteinas flagelares responsables de la motilidad y union de la bacteria.
- ♦ Hemaglutinina del vibrio es una metaloproteasa importante para la separacion del vibrio de las celulas epiteliales.

INFECCIONES POR E. COLI

- ♦ Escherichia: Género tipo de la familia de las enterobacterias.
- ♦ Coli: Especie tipo del género Escherichia
- ♦ Escherichia coli fue descrita por Theodore Escherich en 1885 como un comensal en las heces fecales
- ♦ Gradualmente se ha ido reconociendo su potencial patogénico

INFECCIONES POR E. COLI

Infecciones intestinales

- E. Coli enterotoxigénica: Diarrea del viajero en países en desarrollo.
- E. Coli enteroinvasiva: Disentería
- E. Coli enteropatógena: Diarrea infantil
- E. Coli enterohemorrágica: Colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico

INFECCIONES POR E. COLI

E. Coli enteropatógena

- Causa común de diarrea en infantes en sudamérica
- La bacteria se adhiere a la membrana de la célula intestinal y es parcialmente envuelta destruyendo las microvellosidades sin invadir la célula.
- Casi todos los serotipos poseen un plásmido que codifica para una proteína de 94 kd llamada factor de adherencia
- Fiebre, vomito y diarrea con moco pero sin sangre macroscópica
- Mas severa que otras infecciones diarreicas en infantes y puede durar por dos semanas o mas.

INFECCIONES POR E. COLI

E coli Enterotoxigénica

- Diarrea en países en desarrollo
- Fines de los 60's, principio de los 70's
- Factores de Patogenicidad:
 - * Factores de colonización: permiten a la bacteria colonizar la porción proximal del I delgado
 - * Producción de enterotoxina termolábil (identica a la toxina del cólera) y/o enterotoxina termoestable
 - * Alteración en el transporte iónico e incremento en la excreción de líquidos.
 - * Elevación del AMPc que altera el transporte de electrolitos y causa excesiva secreción de líquido por las células de la mucosa intestinal

INFECCIONES POR E. COLI

E. Coli enterohemorrágica (EHEC 0157:H7)

- Descrita en 1982 durante un brote de colitis hemorrágica
- Diarrea hemorrágica sin leucocitos y sin fiebre
- Causa brotes de diarrea hemorrágica y síndrome urémico hemolítico (Anemia hemolítica microangiopática asociada a falla renal) en guarderías, escuelas etc.
- Elaboran citotoxinas codificadas por un fago
- Producen toxinas identicas a la toxina shiga llamadas toxinas 1y 2 o verotoxinas 1 y 2

INFECCIONES POR E. COLI

E. Coli enteroinvasiva

- Descrita en 1971. Similar a la Shigella
- Invade y prolifera en las células epiteliales principalmente de la mucosa colónica
- Sus propiedades de invasión estan determinadas por un gran plásmido que codifica para la producción de varias proteínas de la membrana exterior
- Estas proteínas de EcEI y de Shigella están antigénicamente muy relacionadas.
- Fiebre, calambres abdominales severos, diarrea acuosa, heces escasas con moco, sangre y pmn.

INFECCIONES POR E. COLI

Otras Infecciones

- Infecciones del tracto urinario: Mas del 90% de las infecciones urinarias en la comunidad y mas del 30% intrahospitalarias.
- Bacteriemia: De los 3 agentes mas frecuentes despues de Staph, particularmente en neonatos
- Meningitis: De las causas mas frecuentes de meningitis entre neonatos. Poco común en adultos.

INFECCIONES POR BRUCELA

- ♦ *Brucella abortus*
- ♦ *Brucella melitensis*
- ♦ *Brucella suis*
- ♦ El humano es un huésped accidental, adquiriendo la enfermedad por contacto directo con animales infectados o con sus productos como leche o productos lácteos.

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

- ♦ *Pseudomonas aeruginosa*
- ♦ Bacteria Gram-
- ♦ Oportunista
- ♦ Infección hospitalaria
- ♦ Neumonía necrotizante
- ♦ Infección de pacientes quemados
- ♦ Queratitis, Otitis externa, Endocarditis y Osteomielitis

INFECCIONES POR BRUCELA

- ♦ La bacteria invade el tracto alimentario, pulmones, conjuntiva y abrasiones de la piel.
- ♦ Fiebre similar a la tifoidea
- ♦ Neurobrucelosis: menos del 5 %
- ♦ Huesos y articulaciones
- ♦ Bazo y ganglios linfáticos

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

- ♦ *P. aeruginosa* posee pili y proteínas de adherencia, endotoxina y exotoxina, así como diversas enzimas que lisan y degradan las células y tejidos.
- ♦ Neumonía por *Pseudomonas* es necrotizante y de focos múltiples. Es frecuente en los pacientes con fibrosis quística.

INFECCIONES POR BRUCELA

- ♦ Hiperemia de la mucosa intestinal
- ♦ Granulomas epitelioides en hígado, bazo, médula ósea.
- ♦ Dx: hemocultivo, Determinación de anticuerpos IgG, IgM e IgA.

INFECCIONES POR KLEBSIELLA

- ♦ 4 Especies de *Klebsiella* son patógenos:
 - * *Klebsiella pneumoniae*
 - * *Klebsiella oxytoca*
 - * *Klebsiella ozaenae*
 - * *Klebsiella rhinoscleromatis*
- ♦ *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* colonizan tracto gastrointestinal y son causa importante de infecciones intrahospitalarias y oportunistas
- ♦ Poseen una gran cápsula de polisacáridos

INFECCIONES POR KLEBSIELLA

- ♦ Factores de virulencia: Cápsula y endotoxinas
- ♦ Neumonía Lobar: Alcohólicos, diabéticos o pacientes con EPOC
- ♦ La neumonía frecuentemente se complica con absceso, cavitación, empiema y adherencias pleurales
- ♦ La enfermedad pulmonar más frecuente es la bronconeumonía o bronquitis intrahospitalaria

INFECCIONES POR PROTEUS

- ♦ *P. mirabilis*: 10% de todas las infecciones urinarias, también puede causar infección de heridas, septicemia y neumonía
- ♦ *P. vulgaris*: Infecciones nosocomiales, infecciones en catéteres etc.

INFECCIONES POR KLEBSIELLA

- ♦ Otras infecciones producidas por *Klebsiella*:
 - * Infección urinaria
 - * Rhinoscleroma: Enfermedad crónica granulomatosa que afecta la mucosa de las vías respiratorias superiores
 - * Rinitis crónica atrófica (*K. ozaenae*)

Ficha No. 14

25 de Marzo del 2003

ENFERMEDADES VIRALES:

14.1.1 Propiedades generales.

14.1.2 Clasificación.

14.1.3 Virus de Importancia clínica:

- ♦ Sarampión

- ♦ Varicela

- ♦ Rubeola

- ♦ Mononucleosis infecciosa

INFECCIONES POR PROTEUS

- ♦ *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*
- ♦ Patógenos del tracto urinario (2º más común después de *E. coli*)
- ♦ Producen ureasa (desdobla la urea a amonio), alcalinizando el pH urinario
- ♦ Favorecen la formación de cálculos y persistencia de la infección
- ♦ Factores de virulencia adicionales: fimbria de superficie (importante en la colonización del urotelio), flagelos y hemolisinas

VIRUS

- ♦ Partícula de ácido nucleico que puede ser DNA o RNA, con una cubierta proteica, parásito intracelular obligado, con efectos en las células huésped que varían desde la destrucción lítica con replicación rápida del virus, hasta la integración mutua que resulta en una persistencia prolongada en la célula y cronicidad de la infección.

CLASIFICACION DE LOS VIRUS

FISICO-QUIMICA

PATOGENICA

Virus digestivos
Virus respiratorios
Virus sistémicos con erupciones cutáneas
Virus sistémicos con alteraciones hematopoyéticas
Arbovirus y hemorrágicos
Proliferaciones verrugosas
Virus del SNC

CITOCINAS

- Son moléculas mensajeras del sistema inmune, mediadores solubles de acción breve como linfocinas, monocinas etc.
- Se pueden clasificar en:
 - Mediadoras de la inmunidad natural (IL-1, FNTa, Interferones tipo 1, IL-8)
 - Reguladoras del crecimiento, activación y diferenciación de los linfocitos.(IL-2,4,5 y 12, TGFb).
 - Activadoras de las células de la inflamación.(FIM, IL-8, IFN-g, TNa y TNFb).
 - Estimuladoras de la hematopoyesis. (Factor estimulante de colonias).

EFFECTO CELULAR DE LOS VIRUS

- Efecto Citocida
- Efecto Citopático
- Infección estacionaria
- Transformación celular

INFECCION VIRAL

- Anticuerpos neutralizadores
- Se unen a epítopes específicos en la cápside o en la cubierta viral y que impiden la adherencia, penetración o pérdida de la cubierta viral
- Aglutininas específicas
- Incrementan la eliminación del virus por los macrófagos del huesped
- Vía Alterna del complemento + Aps = Lisis directa del virus con cubierta y de la célula infectada.

COMPONENTES CELULARES DE LA RESPUESTA INMUNE

- LINFOCITOS
- Linfocitos T: Células corticales tempranas, células corticales tardías, células medulares y células periféricas.
- Linfocitos B
- Células NK (Natural Killers):10 A 15% de los linfocitos, no tienen RCT, ni inmunoglobulinas de superficie
- FAGOCITOS MONONUCLEARES
- CELULAS DENDRITICAS Y DE LANGERHANS

"Típicamente los virus evocan una respuesta inflamatoria compuesta por linfocitos y macrófagos; únicamente cuando la afección es grave y se produce una lesión tisular aparecen neutrófilos"

LINFOCITOS T

- Proceden de las células madre de la médula ósea que emigran hasta el timo, donde maduran y pasan a circulación para después poblar los tejidos linfoides periféricos como las zonas paracorticales de los ganglios linfáticos y manguitos periarteriolas esplénicos

RESPUESTA INMUNE vs VIRUS

- Células NK: Defensas más precoces, alcanzan su máximo a los 2 o 3 días, aún antes que los APS.
- Interferones: Inhiben de forma directa la replicación viral intracelular o facilitan las respuestas mediadas por células.
- Macrófagos activados: Fagocitan y destruyen algunos virus al mismo tiempo que las células T citotóxicas.

LINFOCITOS T

MARCADORES DE SUPERFICIE

- **CD 2:** (marcador de GR de carnero), presente en todas las células T periféricas e intratímicas y células NK.
- **CD 3:** Presente en todas las células T periféricas, relacionado con el receptor de antígenos de las células T.
- **CD 4:** 60 % de las células T, marcador de células T cooperadoras e inductoras.
- **CD 8:** 30 % de las células T, marcador de células citotóxicas/supresoras.

RESPUESTA INMUNE vs VIRUS

- Células T Citotóxicas: Reconocen antígenos virales específicos en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad e inician la destrucción de las células huésped que contienen estos neoantígenos virales.

Las moléculas virales pueden ser expresadas precozmente en las superficies celulares antes de que se produzca la replicación viral, por lo que las CTC pueden limitar la diseminación del virus e impedir que aparezcan lesiones mayores.

FUNCIONES DE LAS CELULAS T

- **REACCIONES DE INMUNIDAD CELULAR:** Células T citotóxicas vs células infectadas por virus y Ags de histocompatibilidad extraños, reacciones de hipersensibilidad retardada.
- **FUNCIONES REGULADORAS:** Regulan la función de otras células T, células B y células madre del sistema hemopoyético. Facilitan o suprimen una respuesta. Las células cooperadoras/inductoras “ayudan” a la aparición de células T citotóxicas y células B secretoras de anticuerpos. Un subtipo de células CD 8+ enfrían la respuesta inmune.
- Estas funciones reguladoras están mediadas por linfocinas.

RESPUESTA INMUNE vs VIRUS

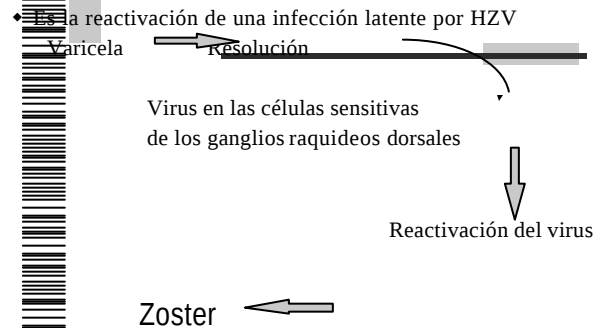
RESPUESTA INMUNE CELULAR

- Defensas tempranas: Células NK
Interferón
- Segunda etapa: Macrófagos activados
Células T citotóxicas

SARAMPION

- Agente causal: Paramixovirus RNA
- Via de entrada: Respiratoria y Trans-placentaria
- Periodo de incubación: 10 días
- Cuadro clínico: Fiebre, fotofobia, irritación ocular, enantema.

HERPES ZOSTER



Sarampión

- Cuadro clínico: tos seca, adenomegalia, esplenomegalia, exantema maculopapular
- Complicaciones: Encefalomielitis, neumonía intersticial de células gigantes, panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome nefrítico de cambios mínimos y diabetes mellitus de tipo juvenil

RUBEOLA

- Infección viral, sistémica, febril de la infancia, habitualmente leve.
- Virus RNA del grupo de los Togavirus, no relacionado con el sarampión.
- Erupción cutánea maculopapular, similar al sarampión, pero con p. incub. mas largo y evolución corta. adenomegalia cervical. En adultos puede producir artralgias.

VARICELA

- Agente causal: Virus del herpes Zoster
- Via de entrada: Respiratoria
- P. de incubación: 2 a 3 semanas
- Cuadro clínico: Exantema maculo papulo vesicular, lesiones no sincrónicas, afecta mucosas.
- En adultos: Neumonitis o Encefalitis

RUBEOLA

- En pacientes embarazadas produce muerte fetal, parto prematuro o malformaciones congénitas como: Cataratas, Glaucoma, Defectos cardiacos y retardo mental.
- Existe una vacuna de virus vivos atenuados que ha eliminado en forma importante la enfermedad.

Mononucleosis infecciosa

- Virus de Epstein-Barr
- Herpesvirus del grupo gamma
- Via de transmisión: Contacto directo
- Afecta niños en países pobres y adolescentes y adultos jóvenes en países desarrollados.
- La primoinfección ocurre en la infancia

Mononucleosis infecciosa Respuesta inmune

- Para controlar la proliferación de células B infectadas por el VEB y suprimir los virus libres se requiere una respuesta inmune normal.
- 1a Fase: Ac IgM vs cápside viral
- 2a Fase: Ac IgG: persisten durante toda la vida.
- Ac IgA: Impiden la infección de células B

Mononucleosis infecciosa

- El VEB se une a un receptor presente en las células epiteliales y linfocitos B
- Penetra al citoplasma de las células epiteliales y células B por fusión directa con su membrana
- Inicialmente afecta las células epiteliales de nasofaringe, orofaringe y glándulas salivales, así como al tejido linfóide subyacente

Mononucleosis infecciosa Respuesta inmune

- Linfocitos T CD 8 citotóxicos y citolíticos naturales son las defensas más importantes para el control de la proliferación policlonal de células B
- Aparece gran número de células T activadas (Linfocitos atípicos), con fenotipo de células supresoras.
- La respuesta inmune actúa como freno, limitando la infección
- El VEB permanece latente en algunas células B y células epiteliales orofaríngeas
- Aparición posterior de Linfoma de Burkitt y Carcinoma nasofaríngeo

Mononucleosis infecciosa

- La infección en las células B puede ser productiva con lisis y liberación de viriones o el virus se integra al genoma y produce una infección latente.
- Las células B infectadas sufren una activación policlonal y proliferativa, diseminándose por la circulación

Mononucleosis infecciosa Patología

- Sangre periférica: Leucocitosis con Linfocitosis absoluta con más de 60% de linfocitos. Linfocitos atípicos.
- Ganglios linfáticos: Adenomegalia cervical e inguinal, con linfocitos atípicos (células T) en las zonas paracorticales.
- Bazo: Esplenomegalia de 300 a 500g blanda y congestiva con infiltración por linfocitos atípicos.

Mononucleosis infecciosa Patología

- Hígado: hepatomegalia moderada. Linfocitos atípicos en espacios porta y sinusoides con focos de necrosis parenquimatosa llenos de linfocitos.
- SNC: Congestión, edema e infiltrado mononuclear perivascular en leptomeninges.

Mononucleosis infecciosa Evolución

- Resolución en 4 a 6 semanas
- Complicaciones:
 - Disfunción hepática con ictericia y elevación de enzimas
 - Otras: Afección de SNC, Riñón, Ojos, médula ósea, pulmones etc.

Mononucleosis infecciosa Cuadro clínico

- Fiebre o febrícula
- Malestar
- Fatiga
- Odinofagia
- Adenopatías
- Otros: Exantema, Hepatitis o fiebre de origen desconocido.

Enfermedades de Transmisión Sexual

Mononucleosis infecciosa Diagnóstico

- Linfocitosis con linfocitos atípicos en sangre periférica
- Presencia de anticuerpos heterófilos
- Antígenos de tipo IgM e IgG de tipo capsular o nuclear positivos

Transmisión exclusiva o habitual por contacto sexual

Virales:

VIH 1 y 2

Herpes 1 y 2

Papilomavirus

Clamidias:

Chlamydia trachomatis

Bacterias:

Nisseria gonorrhoeae

Treponema pallidum

Haemophilus ducreyi

Protozoarios:

Trichomonas vaginalis

SIDA

lesión herpética

Condiloma y LIE

Linfogranuloma

Uretritis, Cervicitis

Gonococia

Sífilis

Chancroide

Tricomoniasis

Transmisión sexual o por otros mecanismos

Virus:
CMV

E. por inclusión

V. De la hepatitis
VEB

Hepatitis
Mononucleosis

Bacterias:

Streptococo del grupo B

sepsis neonatal

Hongos:

Candida

Vaginitis

Protozoarios:

Entamoeba histolytica

Colitis, absceso
hepático

Epidemiología

- ♦ USA 13-40% de la población es seropositiva.
- ♦ Europa: 7-16%
- ♦ Africa: 30-40%
- ♦ USA 1970: 16%
1980: 21%
1992: 31%
- ♦ Prostitutas UK: 25%

Infección por virus herpes

- ♦ Virus DNA
- Tres grupos: -
- Virus Neurotropos: VHS tipo 1, 2 y VVZ -
- Virus Linfotropos: CMV, VH tipo 6 -
- Virus grupo gama: VBE y VH tipo 8

Cuadro Clínico

- ♦ Vesículas en genitales que evolucionan a úlceras dolorosas.
- ♦ Curación espontánea en 2-3 semanas
- ♦ La infección primaria puede ser asintomática.
- ♦ Se trasmite al feto y puede inducir malformaciones congénitas.

Herpes Genital

- ♦ VHS tipo 1 y 2
- ♦ Infecciones primarias y recurrentes
- ♦ Virus se replica en piel y mucosas
- ♦ ~~Primera~~ infección: orofaringe o genitales
- ♦ ~~recurrencia~~ → recurrencia espontánea en semanas latente en células nerviosas

Tratamiento y Prevención

- ♦ Aciclovir al 5% oral y tópico
- ♦ Reducen diseminación viral, duración de los síntomas y de la curación.
- ♦ Programa de mantenimiento para disminuir el riesgo de recurrencia.

Otras localizaciones

- ♦ Encefalitis
- ♦ Esofagitis
- ♦ Queratitis
- ♦ Enfermedad neonatal.
- ♦ Parálisis Facial.

Ciclo vital

Cuerpos elementales (infecciosos) →
microvellosidades de las células cilíndricas
→ penetran a través de los fagosomas →
cuerpos reticulados → cuerpos
elementales → lisis de la célula

Clamidiasis

- ♦ Patógeno intracelular obligado relacionado con las bacterias gram negativas.
- ♦ Tres especies:
 - C. Trachomatis (uretritis no gonocócica, cervicitis, EPIC, linfogranuloma venéreo
 - C. Psittaci
 - C. Pneumoniae
- 4 millones de casos nuevos al año en USA
- 50% de los casos de uretritis no gonocócica

Diagnóstico

- ♦ Sensibilidad
- ♦ Inmunofluorescencia directa: 75%
ELISA: 90%
- ♦ PCR: 95%
- ♦ Cultivo

Cuadro clínico

- ♦ 25% de los hombres y hasta el 70% de las mujeres pueden ser asintomáticos
- ♦ Signos y síntomas inespecíficos
- ♦ Escorrimento uretral escaso, no espontáneo y mucoso de más de 4 días de evolución.

Complicaciones y Tratamiento

- ♦ EPIC y esterilidad
- ♦ Epididimitis, proctitis o prostatitis
- ♦ Tratamiento a la pareja:
- ♦ Eritromicina, tetraciclinas o Sulfas

Gonorrea

- ♦ Causada por *Neisseria gonorrhoeae* diplococo gramnegativo, encapsulado y piógeno.
- ♦ Frecuencia: 750,000 casos nuevos al año USA
- ♦ 90% ocurre en adolescentes y adultos jóvenes.
- ♦ Hasta el 40% pueden ser asintomáticos

Complicaciones

- ♦ Absceso de la glándula de Bartholin
- ♦ Abscesos tuboováricos
- ♦ EIP
- ♦ Bacteriemia
- ♦ Endocarditis
- ♦ Meningitis.

Localización

- ♦ Hombre: Uretritis, faringitis, epididimitis, prostatitis y glándulas periuretrales.
- ♦ Mujer: Endocervicitis, uretra, canal anal, faringitis.

Diagnóstico y Tratamiento

- ♦ Observación en fresco de la secreción
Diplococos gramnegativos dentro de PMN
- ♦ Cultivo
- ♦ Ciprofloxacina, Sulfas, fluoroquinolonas

Cuadro Clínico

- ♦ Incubación: 3-4 días hasta 14 días
- ♦ Secreción uretral espontánea y purulenta.
- ♦ Disuria, dolor abdominal bajo. Sx de proctitis.
- ♦ Faringitis exudativa.



Sífilis

- ♦ Enfermedad venérea sistémica causada por *Treponema pallidum*.
- ♦ Espiroqueta microaerófila con flagelo
- ♦ Incidencia USA:
 - ♦ 1980: 70,000-80,000 casos al año
 - ♦ 1994: 134,000

Etapas Clínicas

- ♦ Primaria: Chancro
- ♦ Secundaria: Exantema palmas y plantas, linfadenopatía, condiloma latum, fiebre, artralgias, mialgias, otras.
- ♦ Tardía: Gomatosa, cardiovascular y neurosífilis.
- ♦ Congénita: Aborto, erupción cutánea, osteocondritis, queratitis intersticial.

Sífilis Terciaria

- ♦ Años después
- ♦ Lesiones inflamatorias activas en SCV o SNC.
- ♦ Lesiones indolentes (gomos) que afectan hígado, huesos y piel.

Sífilis Primaria

- Historia de contacto sexual
- Período de incubación: 2-6 semanas
- Úlcera indolora en genitales, área perianal, recto, faringe, lengua, labio u otra parte.

Diagnóstico y Tratamiento

- ♦ Primaria y Secundaria
- ♦ Espiroquetas en Campo oscuro
- ♦ Inmunofluorescencia
- ♦ Pruebas serológicas
- ♦ Biopsia: endarteritis obliterante de células plasmáticas.

Sífilis Secundaria

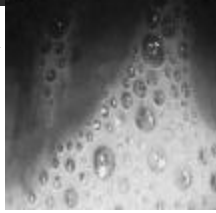
- 2-7 semanas después
- Exantema maculopapuloso generalizado
- Pápulas exudativas en áreas húmedas
- Linfadenopatía generalizada
- Fiebre
- Meningitis, hepatitis, osteítis, artritis etc.

Tricomoniasis

- ♦ 2-3 millones de casos por año USA
- ♦ Causada por *Trichomona Vaginalis*, protozooario flagelado anaeróbico.
- ♦ Puede ser asintomático
- ♦ No invasivo

Cuadro clínico

- ♦ Abundante flujo vaginal espumoso
- ♦ Prurito
- ♦ Polaquiuria
- ♦ Disuria
- ♦ Mucosas eritematosas



Diagnóstico y Tratamiento

- ♦ Citología
- ♦ Biopsia
- ♦ Medicamentos tópicos
- ♦ Excisión Qx.
- ♦ Nitrógeno líquido
- ♦ Láser

Diagnóstico y Tratamiento

- ♦ Observación en fresco
- ♦ Papanicolaou
- ♦ Metronidazol

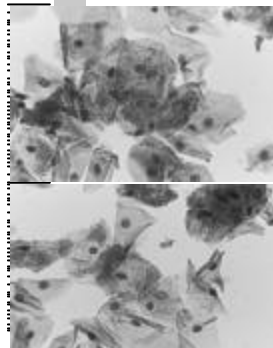
Vaginosis Bacteriana

- ♦ Gardnerella vaginalis
- ♦ Sobrecrecimiento por alteración de la flora.
- ♦ Flujo vaginal mucoide, fétido
- ♦ Prurito
- ♦ Dispareunia

Infección por el Virus del Papiloma Humano

- ♦ 1 millón de casos nuevos, 40 millones actualmente infectados.
- ♦ VPH virus DNA más de 70 subtipos
- ♦ 6,11,42 y 44 (bajo riesgo)
- ♦ Afecta piel y mucosas.

Diagnóstico



- ♦ PH mayor de 4.5
- ♦ Olor de la secreción
- ♦ Papanicolaou

Candidiasis

- ♦ Causada por *Candida albicans*
- ♦ Más frecuente en: diabéticas, embarazadas, ACO, otros.
- ♦ Piel enrojecida y ardorosa
- ♦ Flujo vaginal cremoso no fétido
- ♦ Prurito
- ♦ Disuria

CLASIFICACION DE LAS MICOSIS

MICOSIS SUPERFICIALES (CUTANEAS)

MICOSIS SUBCUTANEAS

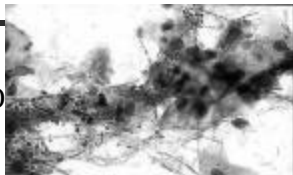
(MICOSIS INICIALMENTE TEGUMENTARIAS)

MICOSIS PROFUNDAS

MICOSIS OPORTUNISTAS

Diagnóstico

- ♦ Observación directa con KO al 10%
- ♦ Papnicolaou
- ♦ Cultivo



MICOSIS SUPERFICIALES (Cutáneas)

- ♦ Dermatofitosis: *Trichyton*, *Epidemophyton* y *Microsporum*
- ♦ Tiña versicolor: *Malassezia furfur*
- ♦ Tiña negra palmaris: *Exophiala Werneckii*
- ♦ Piedra negra: *Piedraia hortae*
- ♦ Piedra blanca: *Trichosporum cutaneum*
- ♦ Candidiasis: *Cándida albicans*

Ficha No. 16

Jueves 27 de Marzo del 2003

• MICOSIS SUPERFICIALES Y PROFUNDAS :

• 16.1.1 Micosis mas frecuentes:

Dermatofitosis

Candidiasis

Esporotricosis

Micetoma

• 16.1.2 Histoplasmosis.

MICOSIS INICIALMENTE TEGUMENTARIAS

- ♦ Esporotricosis: *Sporothrix schenckii*
- ♦ Micetoma: Eumicóticos (*Allesheria boydii*, *Madurella micetomi*) y Pseudomicóticos (actinomices)
- ♦ Cromoblastomicosis: *Phialophora verrucosa*, *Hormodendrum compactum*, *Fonsecae pedrosoi*
- ♦ Rinosporidiosis: *Rhinosporidium seeberi*
- ♦ Lobomicosis: *Loboa loboi*
- ♦ Phaeohifomicosis: *Exophiala jeanselmeni*, *Wangiella dermatitidis*

MICOSIS PROFUNDAS

- ♦ **Coccidioidomicosis:** *Coccidioides immitis*
- ♦ **Histoplasmosis:** *Histoplasma capsulatum*
- ♦ **Blastomicosis:** *Blastomyces dermatitidis*
- ♦ **Paracoccidioidomicosis:** *Paracoccidioides brasiliensis*
- ♦ **Criptococosis:** *Cryptococcus neoformans*

MICOSIS SUPERFICIALES

Trichophyton rubrum

- ♦ Es el mas común
- ♦ Tiña pedis y onicomycosis: Climas templados
- ♦ Tiña cruris y corporis: Trópicos
- ♦ Lesiones típicamente no inflamadas y crónicas

MICOSIS OPORTUNISTAS

- ♦ **Candidiasis:** *Candida albicans*
- ♦ **Zigomicosis:** *Zygomycetes*
- ♦ **Criptococosis:** *Cryptococcus neoformans*
- ♦ **Aspergilosis:** *Aspergillus*
- ♦ **Hialohifomicosis:** *Paeclomyces sp, Beauveria sp*

MICOSIS SUPERFICIALES

- ♦ *Trichophyton verrucosum* y *Microsporum canis*
- ♦ Son dermatofitos zoofílicos
- ♦ Producen lesiones inflamatorias con enrojecimiento y formación de pústulas
- ♦ *Schoenleinii*
- ♦ Dermatófito antropofílico que produce Favus (Lesión en piel cabelluda en forma de anillo)
- ♦ *Concentricum*
- ♦ Causa tiña corporis en regiones tropicales y húmedas

MICOSIS SUPERFICIALES

Dermatofitosis

- ♦ Infección común de la piel por hongos que invaden las estructuras queratinizadas: Pelo, Piel y Uñas
- ♦ Distribución mundial
- ♦ Fuente de infección: Persona a persona (Antropofílica), animales (Zoofílica) y suelo (Geofílica).
- ♦ Comprenden 28 especies taxonómicamente relacionadas de los géneros: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*

MICOSIS SUPERFICIALES

Diagnóstico

- ♦ Exámen microscópico de raspados de las lesiones en KOH (hidróxido de potasio al 10%)
- ♦ Cultivo de escamas de las lesiones
- ♦ Biopsia

MICOSIS SUPERFICIALES

Candidiasis

- ♦ Infección causada por especies de hongos del género *Cándida*
- ♦ Puede ser habitante normal de tubo digestivo, vías respiratorias altas o vías urinarias, sin producir invasión
- ♦ *Cándida sp* es el quinto microorganismo más frecuentemente aislado en sangre y es la séptima causa más frecuente de infecciones hospitalarias
- ♦ Infección leve y localizada a infección sistémica severa.

CANDIDIASIS

Localmente invasiva

- ♦ Pacientes con inmunodeficiencias
- ♦ Neumonía
- ♦ Cistitis
- ♦ Esofagitis
- ♦ Pielonefritis
- ♦ Úlceras en tracto gastrointestinal y genitourinario

CANDIDIASIS

- ♦ *Cándida sp* se encuentra confinado a reservorios humanos y animales
- ♦ Existen tres variedades de candidiasis humana:
 - Superficial
 - Localmente invasiva
 - Profundamente invasiva

CANDIDIASIS

Diseminada

- ♦ Forma más severa
- ♦ Es profunda o diseminada
- ♦ Lesiones intraparenquimatosas usualmente en:
 - Corazón
 - Riñón
 - Hígado
 - Bazo
 - Pulmones
 - Cerebro

CANDIDIASIS

Superficial

- ♦ Forma más común
- Piel
- Orofaringe
- Tracto gastrointestinal
- Tracto respiratorio superior e inferior

CANDIDIASIS

- ♦ *Cándida sp* son levaduras anamórficas clasificadas en los Fungi Imperfecti de la clase Blastomycetes
- ♦ Más de 81 especies de *Cándida*
- ♦ Pocas son patógenas:
 - * *C. Albicans* (75%), *C. Tropicalis*, *C. Pseudotropicalis*, *C. Parapsilosis*, *C. Krusei*, *C. Lusitaniae*, *C. Stellatoidea*, *C. guilliermondii*

ESPOROTRICOSIS

- ♦ Infección cutánea crónica causada por el *Sporothrix schenckii*
- ♦ Afecta piel, tejido subcutáneo y linfáticos.
- ♦ Hongo dimórfico de distribución mundial
- ♦ Esporotricosis diseminada con extensa afectación cutánea u osteoarticular: Pacientes con inmunodeficiencia.

MICETOMA

- ♦ Infección crónica progresiva localizada a piel, tejido celular subcutáneo, músculo y hueso.
- ♦ Producidos por Eumycetes y Pseudomycetes
- ♦ Se adquiere por implantación traumática percutánea
- ♦ Afecta extremidades y áreas expuestas.

ESPOROTRICOSIS *Sporothrix schenckii*

- ♦ Levaduras: A temperatura de 37 °C
- ♦ Micelio: A temperatura ambiente
- ♦ Hifas hialinas septadas ramificadas con abundantes conidias ovales de 2 x 3 a 3 x 6 micras
- ♦ Levaduras de 2 a 10 micras, ovales

MICETOMA Etiología

Actinomicéticos

- ♦ *Actinomyces madurae*
- ♦ *Actinomyces pelletieri*
- ♦ *Nocardia asteroides*
- ♦ *Nocardia brasiliensis*
- ♦ *Streptomyces somaliensis*

Eumicéticos

- ♦ *Mycobacterium grisea*
- ♦ *Mycobacterium mycetomatis*
- ♦ *Exophiala jeikei*
- ♦ *Leptospira senegalensis*
- ♦ *Curvularia geniculata*
- ♦ *Pseudallescheria boydii*

ESPOROTRICOSIS Formas clínicas

- ♦ Linfocutánea: lesión primaria en piel (sitio de inoculación) nodular ulcerativa Nódulos lineales indoloros a lo largo de los linfáticos
- ♦ Sistémica: Habitualmente afecta un solo sistema orgánico: hueso y articulación o tracto respiratorio inferior

MICETOMA Etiología

Actinomicéticos

	Gránulo	Tamaño
• <i>Actinomyces madurae</i>	Blanco	0.5 a 5 mm
• <i>Actinomyces pelletieri</i>	Rojo	0.3 a 0.5 mm
• <i>Nocardia asteroides</i>	Blanco	25 a 200 Micras
• <i>Nocardia brasiliensis</i>	Blanco	25 a 200 Micras
• <i>Streptomyces somaliensis</i>	Amarillo	0.5 a 2 mm

MICETOMA

Etiología

Eumicóticos	Gránulo	Tamaño
• <i>Madurella grisea</i>	Negro	0.3 a 0.6 mm
• <i>Madurella mycetomatis</i>	Negro	0.5 a 4 mm
• <i>Exophiala jeanselmei</i>	Negro	0.2 a 0.3 mm
• <i>Leptosphaeria senegalensis</i>	Negro	0.5 a 2 mm
• <i>Curvalaria geniculata</i>	Negro	0.5 a > 1mm
• <i>Pseudoallescheria boydii</i>	Blanco	0.5 a 1 mm

HISTOPLASMOSIS

- 5 a 10% de las nuevas infecciones son sintomáticas
- Formas clínicas:
 - 1) Pulmonar aguda
 - 2) Diseminada
 - 3) Pulmonar crónica

HISTOPLASMOSIS

- Infección sistémica causada por *Histoplasma capsulatum*
- Fuentes de infección: Hábitats de aves y quirópteros
- Distribución mundial
- 500,000 nuevas infecciones cada año en USA
- 90 a 95 % Asintomáticas

HISTOPLASMOSIS

Forma Pulmonar Aguda

- Antecedente de exposición a aerosoles de conidias en cavernas, cuevas o áticos donde se acumula el guano
- P. De incubación de 3 a 14 días
- Síntomas tipo influenza por pocos días a dos semanas y habitualmente se recuperan
- Severidad y duración de la enfermedad depende del número de conidias inhaladas y susceptibilidad individual
- La mayoría de las infecciones se resuelven con reposo y medidas de soporte

HISTOPLASMOSIS

Histoplasma capsulatum

- Hongo dimórfico
- Ampliamente distribuido
- Crece en el suelo enriquecido con las heces de aves y quirópteros
- Forma tisular: Pequeñas levaduras de predominio intracelular de 2 a 3 micras
- Forma Micelial: A temperatura ambiente colonias algodonosas blancas

HISTOPLASMOSIS

Diseminada

- Forma mas severa
- Niños Ancianos e inmunosuprimidos
- Pacientes con SIDA, Quimioterapia o con terapia inmunosupresora
- Diseminación hematogena al sistema fagocítico mononuclear
- Infección fulminante deterioro clínico y muerte
- Fiebre, escalofríos, tos productiva, hemoptisis, pérdida de peso, malestar general, cefalea, linfadenopatía generalizada
- Hepatomegalia y esplenomegalia

HISTOPLASMOSIS

Forma pulmonar crónica

- ♦ Enfermedad de la edad media
- ♦ Sintomas de enfermedad pulmonar crónica
- ♦ Posterior a la forma pulmonar aguda
- ♦ Forma cavitada
- ♦ Forma de nódulo solitario

AGENTES OPORTUNISTAS

- ♦ *Pseudomonas aeruginosa*
- ♦ *Legionella pneumophila*
- ♦ *Listeria monocytogenes*
- ♦ Citomegalovirus
- ♦ Herpesvirus
- ♦ *Cándida sp*
- ♦ *Cryptococcus neoformans*
- ♦ *Aspergillus sp*
- ♦ *Zigomycetes*
- ♦ *Cryptosporidium*
- ♦ *Toxoplasma gondii*

Lunes 31 de Marzo del 2003

Ficha No. 17

INFECCIONES POR GERMENES CONSIDERADOS OPORTUNISTAS

- ♦ 17.1.1 Infección por *Pseudomonas*
- ♦ 17.2 Listeriosis
- ♦ 17.3 Infección por Citomegalovirus
- ♦ 17.4 Criptococosis
- ♦ 17.5 Mucormicosis
- ♦ 17.6 Aspergilosis
- ♦ 17.7 Otras: Criptosporidiosis, Micobacteriosis atípica

Dr. Luis Angel Ceceñas Falcón

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

- ♦ *Pseudomonas aeruginosa*
- ♦ Bacteria Gram-
- ♦ Oportunista
- ♦ Infección hospitalaria
- ♦ Neumonía necrotizante
- ♦ Infección de pacientes quemados
- ♦ Queratitis, Otitis externa, Endocarditis y Osteomielitis

INFECCIONES OPORTUNISTAS

- ♦ "Aquellas producidas por agentes que normalmente son inocuos o latentes en individuos sanos, pero que producen enfermedad cuando se encuentran inmunocomprometidos ya sea por inmunodeficiencias genéticas o adquiridas o algún otro estado patológico que comprometa su sistema inmune".

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

- ♦ *P. aeruginosa* posee pili y proteínas de adherencia, endotoxina y exotoxina, así como diversas enzimas que lisan y degradan las células y tejidos.
- ♦ Neumonía por *pseudomonas* es necrotizante y de focos múltiples. Es frecuente en los pacientes con fibrosis quística.

LISTERIOSIS

- ♦ *Lysteria monocytogenes*
- ♦ Bacteria GRAM +
- ♦ Movil
- ♦ Intracelular facultativa
- ♦ Causa infecciones graves transmitidas por alimentos
- ♦ Embarazadas, inmunosuprimidos y recién nacidos son susceptibles a la infección grave

LISTERIOSIS Neonatal

- ♦ Transplacentaria es la vía mas común en el tercer trimestre
- ♦ Aparece en la primera semana como sepsis neonatal
- ♦ Líquido amniótico meconial
- ♦ Leucocitosis
- ♦ Distress respiratorio
- ♦ Vómito
- ♦ Diarrea
- ♦ Hipotonía
- ♦ Hepatoesplenomegalia
- ♦ Lesiones cutáneas papulares
- ♦ Nódulos en la mucosa faríngea

LISTERIOSIS

- ♦ Amnionitis aborto sepsis neonatal
- ♦ Granulomatosis infantiséptica
- ♦ Meningitis exudativa
- ♦ Inflamación exudativa con abundantes neutrófilos
- ♦ Bacilos GRAM + en el LCR
- ♦ Abscesos en pulmón hígado, bazo y ganglios linfáticos
- ♦ Exantema maculopapuloso rojizo en los recién nacidos
- ♦ Abscesos placentarios

CRIPTOCOCOSIS

- ♦ Micosis sistémica causada por *Cryptococcus neoformans*
- ♦ Vía aérea por inhalación de esporas
- ♦ Frecuente en excretas de aves
- ♦ Forma Pulmonar
- ♦ Forma cerebromeningea
- ♦ Cutánea primaria: poco frecuente

LISTERIOSIS

- ♦ Infecciones por Listeria
- 1) Infección durante el embarazo
- 2) Infección del feto por vía transplacentaria o ascendente
- 3) Infecciones perinatales o postnatales en neonatos
- 4) Infección del adulto

CITOMEGALOVIRUS

- ♦ Miembro de la familia Herpesviridae
- ♦ Infección:
 - Congénita antes del nacimiento
 - Al nacimiento
 - Postnatal
- ♦ Infección usualmente latente y asintomática en personas con sistema inmune normal

ZYGOMICOSIS

- Enfermedades causadas por hongos de la clase zygomycetos
- Géneros patógenos:
- Orden Mucorales: Orden Entomophthorales:
 - Absidia Basidiobolus
 - Mucor Conidiobolus
 - Rhizopus
 - Cunninghamella

ASPERGILOSIS

Infecciones producidas por hongos del género *Aspergillus*

Espectro patogénico:

- Reacciones alérgicas en cavidad nasal y senos paranasales
- Colonización de cavidades en pulmón y senos paranasales y formación de fungus ball
- Infecciones cutáneas superficiales
- Infecciones limitadas en bronquios y parénquima pulmonar en pacientes con inmunodeficiencias leves
- Infección pulmonar invasiva frecuentemente complicada por diseminación sistémica y muerte en pacientes con inmunodeficiencias serias

ZYGOMICOSIS Formas clínicas de Mucormicosis

- Rinoorbitocerebral: Diabéticos descompensados. *Rhizopus*
- Pulmonar: Inmunodeficientes o neutropénicos.
- Gastrointestinal: Desnutridos
- Cutánea: Quemados
- Diseminada: Pacientes con leucemia o linfoma en tratamiento inmunosupresor

ASPERGILOSIS

- Ampliamente distribuido en el medio ambiente
- Sus esporas estan en el suelo, en el polvo y son constantemente inhaladas
- Solo 10 especies causan enfermedad humana, los mas frecuentes son:
 - Aspergillus flavus*
 - Aspergillus fumigatus*
 - Aspergillus niger*

ZYGOMICOSIS Formas clínicas de Entomophthoromicosis

- Subcutánea: *Basidiobolus*
- Rinofacial: *Conidiobolus*

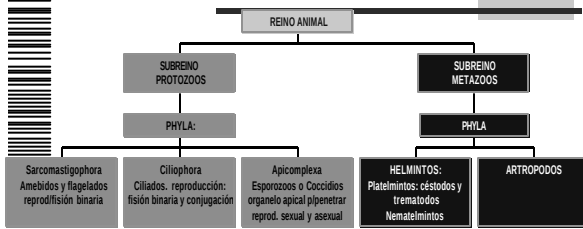
Lunes 31 de Marzo del 2003

Ficha No. 18 Parasitosis

- 18.1.1 Infecciones causadas por protozoarios:**
Amibiasis, Giardiasis y Toxoplasmosis
- 18.1.2 Infecciones por helmintos:**
Oxiuriasis, Ascariasis, Triquinosis y Cisticercosis

Dr. Luis Angel Ceceñas Falcón

CLASIFICACION



AMIBIASIS

- La invasión de tejidos por amibas fué descrito por Roberto Koch en 1887.
- Councilman y Lafleur: Describieron la patología de la infección amibiana en intestino e hígado en 1891.
- Quinche describió los quistes de este parásito por primera vez en 1893.
- Schaudin le llamo Entamoeba histolytica por su capacidad para lizar los tejidos, en 1903.

PROTOZOARIOS

- Organismos unicelulares
- Funciones vitales simples
- Poseen seudópodos, cilios o flagelos
- Se reproducen por fisión binaria, conjugación o de manera sexual

METAZOARIOS:

- Organismos pluricelulares
- Poseen sexos separados

AMIBIASIS

Epidemiología

- Existen 500 millones de infectados en todo el mundo.
- 8 a 10 % de estos casos son sintomáticos.
- Es la tercera causa de muerte mundial por parásitos después del paludismo y esquistosomiasis.
- En México es endémica y se asocia al bajo nivel socioeconómico, ingesta de alimentos de dudosa calidad y alcoholismo crónico.

Amibiasis

- Enfermedad parasitaria endémica en México causada por un protozoario: Entamoeba histolytica.
- Descrito en especímenes fecales en 1869 por Lewis.
- Losch fué el primero que describió la disentería amibiana en 1875 en un paciente de San Petersburgo en Rusia y pudo reproducir la enfermedad en perros.

AMIBIASIS

Epidemiología

- Gran proporción de los individuos infectados son portadores asintomáticos.
- La localización más frecuente es la intestinal.
- El absceso hepático es más común en hombres entre 20 y 30 años.
- 5.9 % de la población es seropositiva.
- La frecuencia de absceso hepático amibiano varía de 1.5 a 2 %.

AMIBIASIS

Patología

- Los sitios mas frecuentemente afectados son el ciego y colon ascendente y en segundo lugar el colon sigmoides y recto.
- Las amibas con su activa movilidad invaden las criptas de las glándulas colónicas, donde elaboran hialuronidasa y enzimas proteolíticas.
- Se infiltran y se detienen en la muscularis mucosae, donde socavan la pared y forman la ulcera en botón de camisa.

AMIBIASIS

Cuadro clínico

- El periodo de incubación varía de 1 semana hasta varios meses.
- Puede ser sintomática o asintomática.
- La amibiasis intestinal puede ser aguda, subaguda o crónica.
- AGUDA: Disentería amibiana: malestar abdominal vago, náuseas, vómito y diarrea, dolor en hipogastrio y fosas iliacas, deseo violento de evacuar, tenesmo rectal, heces con moco y sangre, fiebre, anorexia y malestar general.

Entamoeba histolytica

Patogenia

- Enzimas liticas: 1-fosfoglucomutasa, glucosa fosfato isomerasa, L-malato y NAD oxidoreductasa.
- Toxinas secretadas: hialuronidasa, tripsina, pepsina, fibrinolisisina, hemoglobinolisisina, fosfolipasas.
- Bacterias: "Ambiente propicio".
- Desnutrición inmunosupresión: Amib. invasora.
- Ingesta de hierro → la invasividad amibiana.
- Colesterol o sus derivados: permite la producción y liberación activa de enzimas proteolíticas.

AMIBIASIS

Cuadro clínico

- ABSCESO HEPATICO:
Es la forma extraintestinal mas frecuente
Hepatomegalia (88 %), dolor en hipocondrio derecho (98 %), fiebre (96 %), escalofrio y diaforesis (69 %), dolor a la puñopercusión (80 %).
El lóbulo derecho es el mas frecuentemente afectado.
Radiológicamente hay elevación del hemidiafragma derecho.

AMIBIASIS

Patología

- Característica: ~~Falta relativa de reacción~~ inflamatoria, ya que la necrosis es de tipo lítico por digestión química.
- La infección bacteriana secundaria modifica el aspecto histológico.
- En 40 % de los casos de colitis amibiana los trofozoitos llegan a los vasos sanguíneos y alcanzan el hígado, donde producen abscesos solitarios o múltiples.

AMIBIASIS

Cuadro clínico

- CUADRO PULMONAR:
Es por diseminación continua
tos, fiebre, dolor torácico
Frecuentemente hay infección bacteriana secundaria
Expectoración parda, pastosa.

AMIBIASIS

Diagnóstico

- ♦ **AMIBIASIS INTESTINAL:** Identificación de los trofozoitos en heces o en material aspirado de las lesiones por proctoscopia.
- ♦ **ABSCESO HEPATICO:** Antecedentes, cuadro clínico, Rayos X, ecografía hepática. Pruebas serológicas de hemaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta.

GIARDIASIS

- ♦ Dosis mínima infectiva: 10 a 25 quistes.
- ♦ Acido gástrico: exquistación y liberación de trofozoitos en el duodeno y yeyuno, donde se multiplican por fisión binaria.
- ♦ Se unen a la mucosa intestinal por un disco de succión ventral.

AMIBIASIS

Complicaciones

- | | |
|--------------------------------|--|
| ♦ AMIBIASIS INTESTINAL: | ♦ AMIBIASIS EXTRAINTESTINAL: |
| a) Ameboma | a) Absceso hepático |
| b) Colitis amibiana fulminante | a) Derrame pleural |
| c) Apendicitis aguda | b) Apertura a bronquios |
| d) Hemorragia | c) Apertura a pleura |
| e) Perforación | d) Apertura a pericardio y taponamiento cardiaco |

GIARDIASIS

Cuadro clínico

- ♦ Portador asintomático: 50 % de los casos
- ♦ P. de incubación: 1 a 4 semanas.
- ♦ diarrea acuosa, fétida, calambres abdominales, flatulencia y esteatorrea.
- ♦ Recuperación espontánea en 10 a 14 días.
- ♦ Dx: Examen coproparasitológico seriado.

GIARDIASIS

- ♦ Protozoo flagelado distribuido mundialmente en ríos y lagos mantenida de reservorios animales (ratas, castores).
- ♦ Agua contaminada, frutas o verduras crudas contaminadas o vía oro-fecal.
- ♦ La cloración de 1-2 partes por millón para potabilizar el agua no tiene efecto en el quiste.
- ♦ Enfermedad habitual en niños de guarderías y en homosexuales.

TOXOPLASMOSIS

- ♦ *Toxoplasma gondii*: coccidio del phylum apicomplexa. Se encuentra en una amplia variedad de animales, incluyendo aves.
- ♦ Reservorio principal: gato doméstico y otros felinos.
- ♦ Se desarrolla en las células intestinales del gato, son eliminados con las heces y maduran en 3 a 4 días en el medio ambiente externo.
- ♦ El humano lo adquiere al ingerir oocistos infectivos.

TOXOPLASMOSIS

- ♦ Formas de infección humana: a) Ingestión de carne poco cocida de animales que son huéspedes intermediarios y b) Ingestión de oocistos infectivos procedentes de material contaminado con heces de gato.
- ♦ En los embarazos se puede producir infección transplacentaria.

TOXOPLASMOSIS Diagnóstico

- ♦ Títulos elevados o crecientes de Aps. en muestras derivadas de sangre.
- ♦ Detección de Aps IgM por ELISA es el procedimiento serológico diagnóstico de enfermedad aguda más fiable. Esta puede ser negativa en pacientes con SIDA.
- ♦ Embarazada: Cuidado al manejar carne cruda y evitar el contacto con gatos.

TOXOPLASMOSIS Cuadro clínico

- ♦ La mayoría de las infecciones son benignas y asintomáticas y se producen cuando el microorganismo pasa de la sangre a los tejidos y se convierte en parásito intracelular.
- ♦ Cuando se desarrolla una enfermedad sintomática, la infección se caracteriza por destrucción celular, reproducción de más organismos y formación final de quistes.

Infecciones por helmintos

NEMATODOS:

- ♦ *Enterobius vermicularis*
- ♦ *Ascaris lumbricoides*
- ♦ *Trichinella spiralis*

CESTODOS:

- ♦ *Taenia solium*
(*Cisticercosis*)

TOXOPLASMOSIS Cuadro clínico

- ♦ **Enfermedad aguda:** Escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, mialgias, linfadenitis y fatiga.
- ♦ **Enfermedad crónica:** Linfadenitis, exantema, hepatitis, encefalomiелitis, miocarditis y coriorretinitis.
- ♦ **Toxoplasmosis congénita:** Infección materna frecuentemente asintomática que se transmite al feto. Es característica la tetrada cardinal (*Calcificaciones intracerebrales, coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia y convulsiones*).
- ♦ Enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos.

HELMINTOS

- ♦ Phylum derivado del subreino de los metazoarios.
- ♦ Nombre derivado del griego “helmíns”: que significa gusano.
- ♦ Son organismos pluricelulares.
- ♦ Incluye a 3 grupos principales:
- ♦ Anélidos: Hirudíneos (sanguijuelas)
- ♦ Nematelmintos: Gusanos redondos
- ♦ Platelminotos: Cestodos y Trematodos.

NEMATODO

- ♦ Gusano cilíndrico alargado, de simetría bilateral primaria, con un extremo anterior con ganchos, dientes, placas, cerdas o papilas que le sirven para sujetarse o abrir tejidos y un extremo posterior con papilas, espículas y una bolsa.
- ♦ Poseen una cutícula externa hialina acelular, un epitelio subcuticular con 4 engrosamientos subcuticulares o cordones y una capa de células musculares.
- ♦ Sistema digestivo
- ♦ Organos reproductores.

ENTEROBIASIS Patología

- ♦ Pequeñas úlceras con inflamación leve.
- ♦ Reacción granulomatosa con abundantes eosinófilos.
- ♦ Excoriación anal, infección secundaria.
- ♦ Migración aberrante: endometritis, salpingitis, piosalpinx, lesiones granulomatosas en peritoneo, epiplón.

ENTEROBIASIS u OXIURIASIS

- Infección por el nemátodo *Enterobius vermicularis*.
- Mas común en niños, familias, campos de verano.
- Hembra adulta mide 8 a 13 mm.
- Machos miden 2 a 5 mm.

ASCARIASIS

- ♦ Infección por el nemátodo *Ascaris lumbricoides*
- ♦ Los parásitos adultos viven en el intestino delgado.
- ♦ Infección cosmopolita, mas común en trópicos húmedos.
- ♦ Es mas común en niños.

ENTEROBIASIS Cuadro clínico

- ♦ Asintomáticos
- ♦ Prurito anal nocturno, intenso.
- ♦ Cólico rectal.
- ♦ Insomnio, irritabilidad, anorexia.
- ♦ Pérdida de peso.
- ♦ Prurito nasal.

Ascaris lumbricoides

- ♦ Es el mayor nemátodo que vive en el intestino humano.
- ♦ Es cilíndrico café-blanquecino, con ambos extremos agudos.
- ♦ La cutícula es gruesa con estriaciones y una hipodermis subyacente.
- ♦ Hembras: 22 a 35 cms. y Machos: 15 a 31 cms. Larvas: 2 mm.

ASCARIASIS

Cuadro clínico

- Malestar abdominal
- Anorexia
- Dolor abdominal vago
- Nauseas
- Vómitos
- Diarrea y Constipación
- S. de Loeffler

Complicaciones

- Suboclusión u Oclusión
- Apendicitis aguda
- Peritonitis aguda
- Oclusión biliar, con colangitis, colecistitis, pancreatitis

TRICUINOSIS

Cuadro clínico

- **Periodo de incubación:** 2 a 12 días después de comer carne de cerdo infectada y la **severidad de los síntomas** varía según el número de quistes viables ingeridos.
- **Subclínica:** eosinofilia
- **Leves:** edema de cara y párpados
- **Moderada:** mialgias de cuello y espalda y diarrea transitoria. 6 a 8 días después del p. de incubación:
- **Severa:**
 - Fase intestinal:** diarrea o constipación, dolor abdominal, anorexia.
 - Fase muscular:** mialgias, edema de párpados y eosinofilia periférica.

TRICUINOSIS

- Infección por el nemátodo *Trichinella spiralis*
- Cuando es aguda se caracteriza por la triada: mialgias, edema palpebral y eosinofilia
- Frecuentemente las infecciones son asintomáticas o inespecíficas.
- Prevalce en zonas donde es consumida la carne de puerco.

TRICUINOSIS

Patología:

- **Intestino:** Edema e inflamación crónica del intestino delgado, hiperemia y petequias de la serosa, dilatación de asas, edema de vellosidades, placas de peyer prominentes, infiltración difusa de eosinófilos especialmente en la lámina propia.

Trichinella spiralis

- Nemátodo de 3 a 4 mm la hembra y de 1.4 a 1.6 mm el macho y la larva mide de 80 a 160 micras.
- La hembra es vivípara y descarga larvas en primer estadio.

TRICUINOSIS

Patología:

- **Musculo:** Extremidades y diafragma, lengua, maseteros, intercostales, oculares extrínsecos, laringeos y paravertebrales.
 - La larva migratoria crece en los capilares y penetra en las fibras musculares al 8° día de su ingestión.
 - Durante el enquistamiento las fibras musculares degeneran, se rodean de proceso inflamatorio y se atrofian las fibras musculares adyacentes. En 2 meses se forma una capa hialina alrededor del quiste.
 - histiocitos y células gigantes pueden rodear al quiste y generalmente penetrarlo y posteriormente se calcifica.

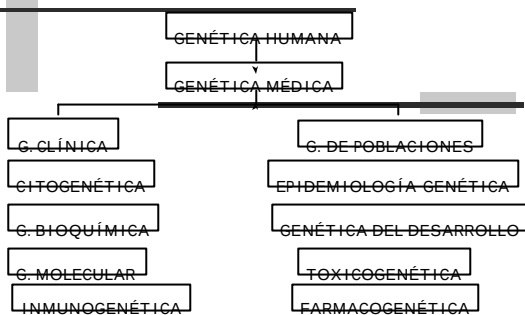
TRIQUINOSIS

Diagnóstico

- ♦ Identificación de la larva enquistada en el músculo mediante:
 - Compresión entre dos portaobjetos.
 - Digestión del músculo en ácido.
 - Secciones en parafina.
- ♦ Pruebas serológicas.

CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA GENETICA

- ♦ **GENOPATIAS**
 - No tradicional
 - ♦ Herencia mitocondrial, materna, citoplásmica
 - ♦ Impronta genómica
 - ♦ Disomía uniparental
 - ♦ Expansión de trinucleótidos repetidos
 - ♦ Mosaico gonadal
 - ♦ Genes contiguos



- ♦ Genética médica moderna:: Disciplina central que estudia de la variabilidad, herencia y patología humanas.
- ♦ Genotipo: Material genético que contiene la información necesaria para generar nuevos organismos.
- ♦ Fenotipo: expresión física y bioquímica del genotipo en un organismo.

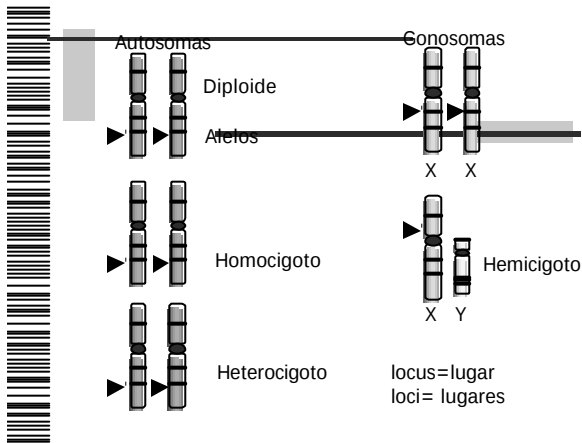
CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA GENETICA

- ♦ **GENOPATIAS**
 - Mendeliana o tradicional:
 - Autosómica dominante
 - Autosómica recesiva
 - Dominante lig. al X
 - Recesiva lig. al X
 - Holándrica
 - No tradicional
 - Neo-Mendeliana: Multifactorial/Poligénica

♦ CROMOSOMOPATIAS

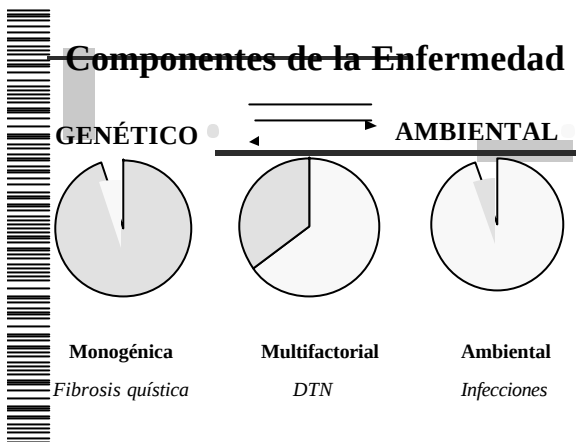
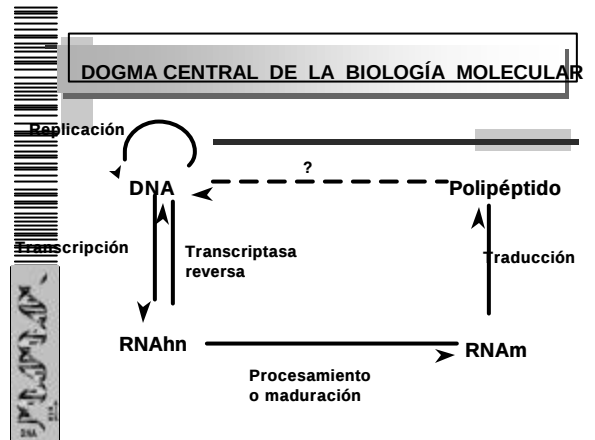
Gen

- ♦ Unidad de transmisión hereditaria.
- ♦ La cantidad suficiente de DNA para producir un producto final, ocupa un lugar en el cromosoma llamado locus



	DNA	RNA
Cadenas	2	1
Azúcar	Desoxirribosa	Ribosa
Bases	A,T,G,C,	A,U,G,C
Función	Información genética	Intermediario para la expresión de la información
Localización	Núcleo, mitocondria	Núcleo, citoplasma, ribosomas

Genética Clínica	
- Defectos congénitos - Cromosomopatías - Diagnóstico prenatal - Embarazo de alto riesgo genético - Infertilidad - Diferenciación sexual - Neurogenética - Hematogenética - Oncogenética - Genodermatosis - Oftalmopatías genéticas	- Errores innatos del metabolismo - Retraso mental G. de la conducta - Craneofacial - Sordera genética - Enf. Cardiovasculares - Enf. Gastrointestinales - Enf. Renales - Enf. del sistema respiratorio - Enf. Endócrinas - Enf. Reumatológicas - Displasias óseas y enf. Del tejido conectivo



Variedades de cromatina	
- Heterocromatina - Constitutiva - DNA repetitivo - Centrómeros - Satélites - Facultativa - Cromatina X - Intercalar - Eucromatina	

CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA GENETICA

• GENOPATIAS

Mendeliana o tradicional: Autosómica dominante
Autosómica recesiva
Dominante lig. al X
Recesiva lig. al X
Holándrica

No tradicional

Neo-Mendeliana: Multifactorial/Poligénica

• CROMOSOMOPATIAS

Herencia autosómica dominante

- ⌚ Monogénico (heterocigotos)
- ⌚ Regulador o Estructural
- ⌚ Genealogía Vertical
- ⌚ Ambos sexos afectados
- ⌚ Expresividad Variable
- ⌚ Penetrancia del Gen
- ⌚ Pleiotropismo
- ⌚ Mutación de Novo

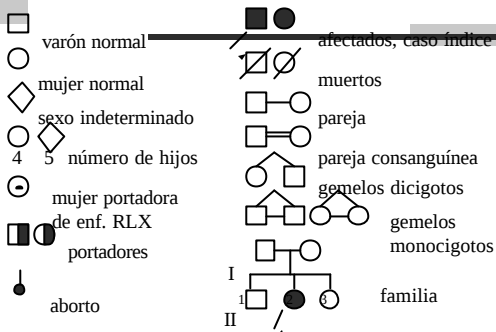
Leyes de Mendel

- ♦ 1a. Ley de la segregación de los alelos
- ♦ 2a. Ley de la segregación independiente de los alelos

Herencia autosómica dominante

- ⌚ Edad paterna avanzada
- ⌚ Anticipación
- ⌚ Mosaico gonadal
- ⌚ Impronta genómica
- ⌚ Edad de aparición

Simbología del árbol genealógico



ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO AUTOSOMICO DOMINANTE



HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE EJEMPLOS

- Acondroplasia
- Síndrome de Apert
- Corea de Huntington
- Esclerosis Tuberosa
- Síndrome de Marfán
- Neurofibromatosis
- Hipercolesterolemia familiar
- Síndrome de Noonan
- Distrofia miotónica
- Osteogénesis imperfecta
- Síndrome de Waardenburg
- Síndrome de Crouzon
- Distrofia facio-escapulo-humeral
- Síndrome de Ehlers-Danlos

Herencia autosómica recesiva

Monogénico (homocigotos)

Enzimática

Genealogía Horizontal

Ambos sexos afectados

Heterocigoto es portador sano

Consanguinidad, endogamia

Pleiotropía

Disomía Uniparental

Heterocigoto compuesto

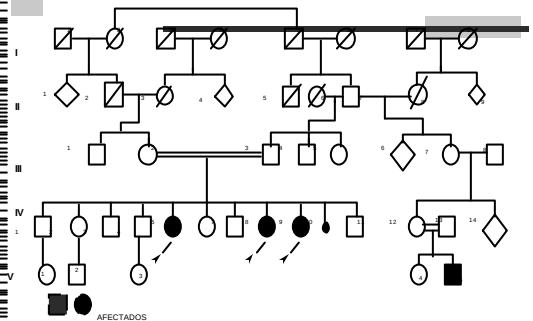
Doble heterocigoto

Herencia autosómica dominante

segregación de gametos

	A	a	Afectado
Sano	a	Aa Afectado	a a Sano
	a	Aa Afectado	a a Sano

ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO AUTOSOMICO RECESIVO



Herencia autosómica dominante

segregación de

	A	a	Afectado
Afectado	A	AA Afectado	Aa Afectado
	a	Aa Afectado	a a Sano

Herencia autosómica recesiva

segregación de

	A	a	Portador
Portador	A	AA Sano	Aa Portador
	a	Aa Portador	a a Afectado

Herencia autosómica recesiva

segregación de gametos

		A	a	Portador
Sano	A	AA Sano	Aa Portador	
	A	AA Sano	Aa Portador	

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA EJEMPLOS

- ♦ Fibrosis quística
- ♦ Fenilcetonuria
- ♦ Mucopolisacaridosis
- ♦ Hiperplasia suprarrenal congénita
- ♦ Leucodistrofia metacromática
- ♦ Xeroderma pigmentoso
- ♦ Osteogénesis imperfecta tipo II
- ♦ Galactosemia
- ♦ Osteopetrosis
- ♦ Ictiosis laminar

Herencia autosómica recesiva

segregación de gametos

		A	a	Portador
Afectado	a	Aa Portador	aa Afectado	
	a	Aa Portador	aa Afectado	

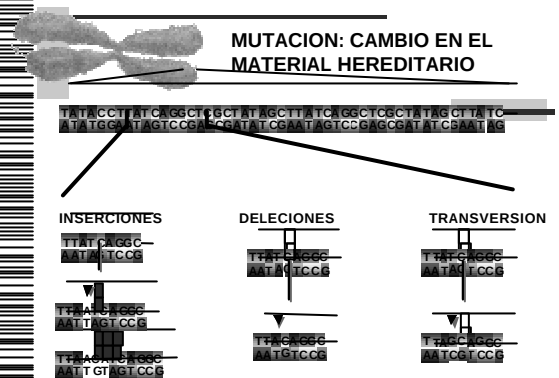
Variedades de cromatina

- ♦ Heterocromatina
 - Constitutiva
 - DNA repetitivo
 - Centrómeros
 - Satélites
 - Facultativa
 - Cromatina X
 - Intercalar
- ♦ Eucromatina

Herencia autosómica recesiva

segregación de gametos

		a	a	Afectado
Afectado	a	aa Afectado	aa Afectado	
	a	aa Afectado	aa Afectado	



CLASIFICACIÓN DE LAS MUTACIONES



MECANISMO DE PRODUCCIÓN:

☞ **PUNTUALES:** Cambio de una base por otra

- a) Transiciones: Purina-Purina ó Pirimidina-Pirimidina
- b) Transversiones: Purina-Pirimidina

☞ **FUERA DE FASE:**

- a) Adiciones o Inserciones
- b) Delecciones
- c) Duplicaciones

Herencia Autosómica recesiva

HbS 80-95%
HbA normal
HbF 2-20%

Anemia de células falciformes



CLASIFICACIÓN DE LAS MUTACIONES



RESPECTO A SU EXPRESIÓN:

- ☞ LETALES
- ☞ SUBLETALES
- ☞ CONDICIONALES
- ☞ SOMÁTICAS
- ☞ GAMÉTICAS

SILENCIOSAS: No producen efecto

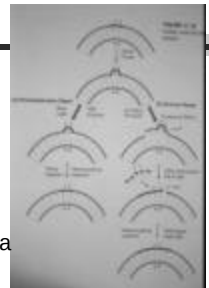
SIN SENTIDO: "STOP"

SENTIDO EQUIVOCADO

Mutación



Formación de dimeros de timina



Reparación

EJEMPLOS DE MUTACIÓN

PUNTUAL:

Hb A	Hb S
glu-----val	
GAG-----GTG	

Hb Constant Spring
UAA-----CAA
STOP-----x

INSERCIÓN:

Hb Tak
CAC UAA GCU CCG
CAC ACU AAG CUC CG

SILENCIOSA:

Ile-----Ile
AUU-----AUC

Herencia Autosómica recesiva

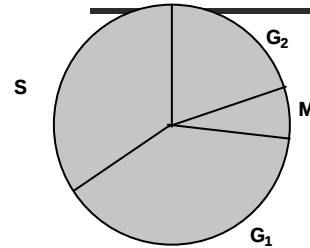
Xeroderma pigmentoso

Defecto en el sistema de
Endonucleasas de reparación de ADN

Variedades de cromatina

- ♦ Heterocromatina
 - Constitutiva
 - DNA repetitivo
 - Centrómeros
 - Satélites
 - Facultativa
 - Cromatina X
 - Intercalar
- ♦ Eucromatina

Ciclo celular



cariotipo

- ♦ Es el ordenamiento de los cromosomas de acuerdo a su tamaño y la localización del centrómero



mitosis

- ♦ Mitos= hilo, osis= estado o condición.
- ♦ Es el proceso de división nuclear que ocurre en las células somáticas en el cual una célula madre da origen a dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas.

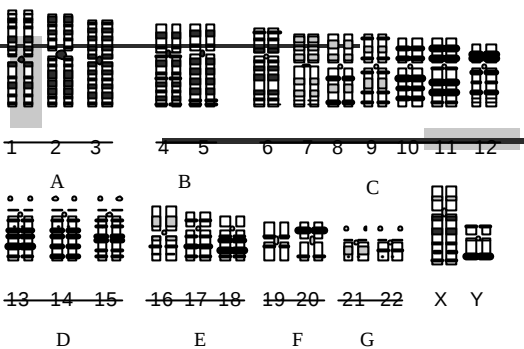
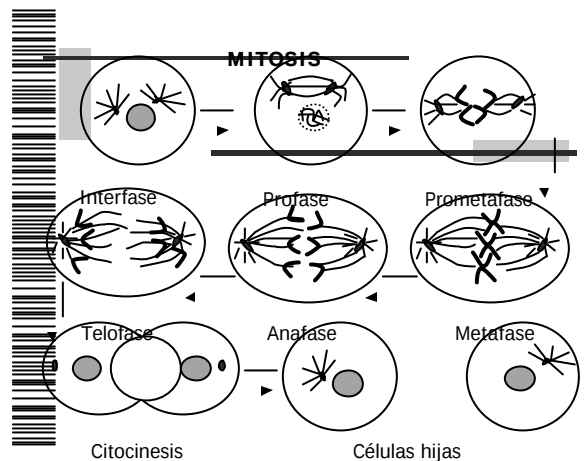


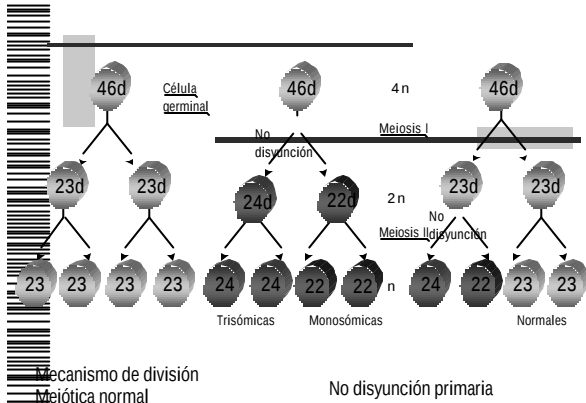
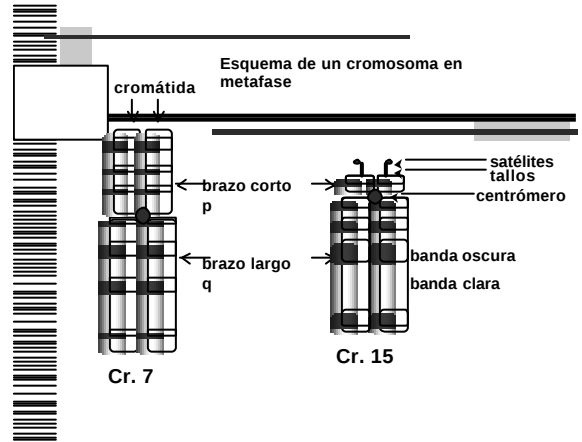
Fig. 1. Cariograma que ejemplifica el cariotipo de un varón 46,XY normal, teñido con técnica de bandas GTG. Se observa la distribución de los cromosomas por grupos (A-G), tamaño (grandes, medianos y pequeños); y disposición del centrómero (metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos).

Grupo A: consta de los cromosomas 1 y 3 que son metacéntricos grandes, y el 2 que es submetacéntrico grande;
 Grupo B: cromosomas 4 y 5 son submetacéntricos medianos;
 Grupo C: cromosomas 6-12 y X, son submetacéntricos medianos;
 Grupo D: cromosomas 13-15, acrocéntricos grandes;
 Grupo E: cromosomas 16, metacéntrico mediano, 17 y 18 son submetacéntricos pequeños,
 Grupo F: cromosomas 19 = 20, metacéntricos pequeños.

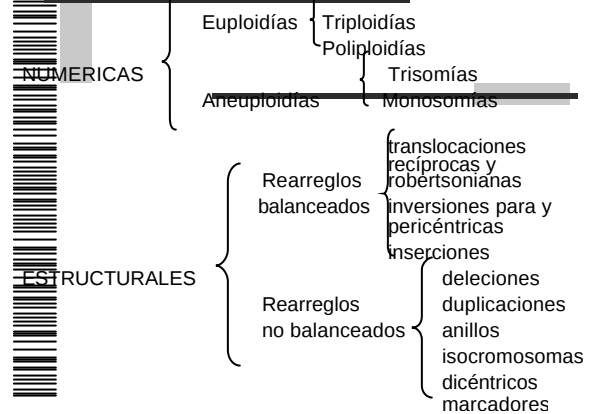


meiosis

- ♦ Meiosis= mitad, osis= estado o condición.
- ♦ Es el proceso especial de división nuclear que ocurre en las células germinales en el cual una célula madre da origen a cuatro células hijas (gametos) con la mitad del número de cromosomas que la célula original.



CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS



Citogenética

- ♦ Cariotipo: Linfocitos, médula ósea, piel, líquido amniótico, vellosidades coriales, cartílago, sangre fetal, linfomas, tumores sólidos.
- ♦ Cromatina sexual: mucosa oral, linfocitos, tejido fijado.

Técnica de bandas GTG, CBG, RHG, G11, Nor's, Alta resolución, ICH, X-frágil, sitios frágiles, FISH.



CROMOSOMOPATÍAS AUTOSÓMICAS MAS FRECUENTES

Síndrome de Down

- ♦ frecuencia: 1/700 RN
- ♦ edad materna promedio: 35 años
- ♦ edad paterna promedio: 34.5 años
- ♦ origen de la no disyunción: materna 80%
paterna 20%
- ♦ rel. M:F predominan ligeramente los varones
- ♦ sobrevivida: 1/3 muere en el 1er. año
1/2 muere en los 3 o 4 años
- ♦ cardiopatía es la causa más frecuente de muerte

Síndrome de Edwards

- ♦ frecuencia: 1/8,000 RN
- ♦ edad materna promedio: 34.9 años
- ♦ edad paterna promedio: 32.5 años
- ♦ rel. M:F 1:4
- ♦ sobrevivida: 30% muere en el 1er. mes

Síndrome de Down

3 variedades citogenéticas

- ♦ Trisomía 21 regular 92.5%
- ♦ Trisomía 21 por translocación 4.8%
- ♦ Trisomía 21 por mosaico 2.7%

Riesgo de recurrencia

- ♦ Madre portadora de translocación heteróloga (Dq21q) o (21q22q) 15-20%
- ♦ Cualquier padre portador de translocación homóloga (21q21q) o isocromosoma i(21q) 100%

Síndrome de Edwards

3 variedades citogenéticas

- ♦ Trisomía 18 regular 80%
- ♦ Trisomía 18 por translocación 10%
- ♦ Trisomía 18 por mosaico 10%

Riesgo de recurrencia

- ♦ Cualquier padre portador de translocación heredada 5%
- ♦ Trisomía regular o mosaico: <1%

Signos de Hall para diagnóstico de Síndrome de Down

- ☆ ausencia de reflejo de moro
- ⌚ hipotonía muscular
- ⌚ perfil facial plano
- ⌚ aberturas palpebrales oblicuas
- ⌚ pabellones auriculares displásicos de implantación baja
- ⌚ piel redundante en la nuca
- ⌚ pliegue transversal completo o modificado
- ⌚ hiperflexibilidad articular
- ⌚ pelvis displásica
- ⌚ clinodactilia del 5º. dedo

Hallazgos clínicos para diagnóstico del Síndrome de Edwards

- ♦ retraso del crecimiento intrauterino 100%
- ♦ retraso psicomotor 100%
- ♦ pabellones auriculares displásicos 99%
- ♦ cardiopatía congénita (CIV, PCA) 97%
- ♦ micrognatia 97%
- ♦ sobreposición de los dedos de las manos 94%
- ♦ dolicocefalia 88%
- ♦ esternón corto 87%
- ♦ esplasia de cadera 87%
- ♦ dorsiflexión del primerortejo 79%
- ♦ hipertonía 75%
- ♦ pie en "piolet" o en mecedora 63%

Síndrome de Patau

- frecuencia: 1/10,000 a 1/20,000 RN
- 1% de todos los abortos espontáneos
- edad materna promedio: 34.5 años
- edad paterna promedio: 31.6 años
- rel. M:F 1:1.2
- sobrevida: 1/2 muere en el 1er. mes
65% muere en los 3 meses
95% muere a los 3 años

Síndrome de Cri-du-chat

- deleción del brazo corto del cromosoma 5 (5p14-p15)
- frecuencia: 1:45,000 a 1:50,000 RN
- 80-85% son deleciones "de novo"
- 10% translocaciones no balanceadas
- 10% otras alteraciones estructurales
- sobrevida: se han reportado casos de 56 años
- rel. M:F <1:1
- llanto agudo parecido al maullido de un gato, laringe anormal, microcefalia, hipertelorismo, epicanto, micrognatia, orejas de implantación baja, hernia inguinal, retardo mental profundo.

Síndrome de Patau

3 variedades citogenéticas

- Trisomía 13 regular 80%
 - Trisomía 13 por translocación 5-10%
 - Trisomía 13 por mosaico +5%
- Riesgo de recurrencia
- Madre portadora de translocación heteróloga (13qGq) o (13qDq) +5%
 - Cualquier padre portador de translocación homóloga robertsoniana (13q13q) 100%
 - Trisomía regular o mosaico: < 1%

Síndrome de Wolff - Hirschhorn

- deleción del brazo corto del cromosoma 4 (4p16)
- frecuencia: 1/50,000
- 13% provienen de translocaciones balanceadas
- sobrevida: 35% muere en los primeros 2 años, algunos adultos han sido reportados
- rel. M:F 1:2
- retardo mental profundo, microcefalia, hipertelorismo, aberturas palpebrales antimongoloides, llanto débil, paladar hendido, nariz ganchuda, boca triangular, micrognatia, facies en "casco de guerrero griego", osificación retardada, hipospadias, convulsiones.

Hallazgos clínicos para diagnóstico de Síndrome de Patau

- retraso psicomotor 100%
- pabellones auriculares malformados 96%
- labio y/o paladar hendido 80%
- cardiopatía congénita (CIV, PCA) 80%
- polidactilia 78%
- opacidad corneal y del cristalino 75%
- microftalmía o anoftalmía 70%
- coloboma del iris 68%
- criptorquidia y anomalía escrotal 64%
- flexión de dedos y de manos 62%
- pie en "piolet" 60%
- arrinencefalia 47%

CROMOSOMOPATÍAS GONOSÓMICAS

HIPÓTESIS DE LYON

- Solamente un cromosoma X está activo.
- Los cromosomas X restantes, se condensan formando el (los) cuerpo(s) de Barr.
- El cromosoma X condensado es genéticamente inactivo.
- La inactivación ocurre en la etapa de blastocisto temprano.
- La inactivación es al azar, pero heredable.

Síndrome de Turner CARIOTIPOS ENCONTRADOS

ANEUPLOIDÍAS

45,X
46,X,i(Xq)
46,X,del(Xp)
46,X,r(X)
46,X,del(Yp)
46,X,i(Yq)
otros

MOSAICOS

45,X/46,XX
45,X/46,X,i(Xq)
45,X/46,del(Xp)
45,X/47,XXX
45,X/46,XY
45,X/46,X,i(Yq)
45,X/46,XY
45,X/anormalidad estructural X o Y

RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE CROMOSOMAS "X" y CUERPO DE BARR

Cromatina X ausente		45, X 46, XY 47, XYY
Una cromatina "X"		46, XX 47, XXY 48, XXY
Dos cromatinas "X"		47, XXX 48, XXX
Tres cromatinas "X"		48, XXXX 49, XXXXY
Cuatro cromatinas "X"		49, XXXXX

Síndrome de Turner

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

- talla baja
- disgenesia gonadal y amenorrea primaria
- malformaciones cardíacas 10-20%
 - coartación aórtica, aorta bivalva,
 - aneurisma disecante de la aorta
- malformaciones renales 35-70%
 - riñón en herradura, ptosis renal,
 - duplicación del sistema colector,
 - obstrucción uretero-pélvica o uretero-vesical,
- malformación de vasos linfáticos

Síndrome de Turner

- frecuencia: 1/2.000 a 3.000 RN
- segunda causa de abortos espontáneos
- origen de la no disyunción: materna 20%
paterna 80%
- fenotipo femenino
- cariotipo: 45, X 60%
45, X/46, XX 20%
estructurales 20%
- región crítica: X cen-X p11
- descartar Y por riesgo de gonadoblastoma

Síndrome de Turner

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

- malformación de vasos linfáticos
 - higroma quístico cervical, cuello alado
 - linfedema dorsal en manos y pies
- asociación alta para enfermedades autoinmunes
- hipertensión inexplicable
- datos característicos
 - ptosis palpebral, telecanito, cuello alado, implantación posterior del cabello baja, acortamiento del 4º. dedo en manos y pies, nevos pigmentados múltiples, tórax ancho, hipoplasia mamaria.

Síndrome de Klinefelter

- * frecuencia: **1/1000 RNV**
- * afecta exclusivamente los varones
- * edad materna avanzada
- * origen de la no disyunción:
 - materna 60% en meiosis I o II
 - paterna 40% en meiosis I
- * cariotipo: 47, XXY 85%
mosaicos 15%
- * grado de retardo mental en relación directa con el número de cromosomas X extra

Polisomía X

- ✓ menarca de inicio tardío
- ✓ menopausia temprana
- ✓ esterilidad primaria o secundaria
- ✓ 75% son fértiles con hijos cromosómicamente normales
- ✓ desarrollo sexual normal
- ✓ trastornos del lenguaje
- ✓ dificultad para el aprendizaje
- ✓ mala adaptación psicosocial
- ✓ comportamiento inmaduro
- ✓ dismorfias craneofaciales y disfunción ovárica entre más X extra

Síndrome de Klinefelter

- * principal causa de **hipogonadismo** hipergonadotrópico e infertilidad del varón
- * riesgo para cáncer de mama igual que la smujeres
- * habitus longilíneo y eunucoide
- * ginecomastia uni o bilateral 40%
- * escaso vello púbico y distribución ginecoide
- * testículos pequeños (<2cm), túbulos hialinizados
- * azoospermia
- * trastornos del lenguaje, dislexia
- * conducta impulsiva e infantil, dóciles/neuróticos

Polisomía Y

- * frecuencia: **1/1000 RNV**
- * afecta exclusivamente varones
- * no hay relación con la edad paterna
- * origen de la no disyunción: paterna en meiosis II
- * cariotipo: 47, XYY
- * ocasionalmente mosaicos 46, XY/47, XYY al perderse un cromosoma Y extra
- * fertilidad conservada con hijos cromosómicamente normales

Polisomía X

- ✓ frecuencia: **1/1000 RNV**
- ✓ afecta exclusivamente mujeres
- ✓ edad materna avanzada
- ✓ origen de la no disyunción:
 - materna en meiosis I y II
 - paterna en meiosis II
- ✓ cariotipo: 47, XXX 48, XXXX 49, XXXXX
mosaicos
- ✓ grado de retardo mental en relación directa con el número de cromosomas X extra

Polisomía Y

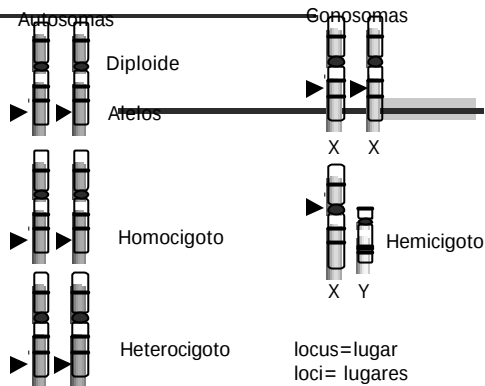
- * talla alta
- * dientes grandes, acné severo
- * genitales externos normales con alt. histológicas
- * función hormonal normal
- * retardo mental leve-moderado con CI 70
- * retraso del lenguaje
- * comportamiento infantil, impulsivo, distraído
- * disfunción en integración sensorio-motora
- * desadaptación social

ESTUDIO CITOGENÉTICO

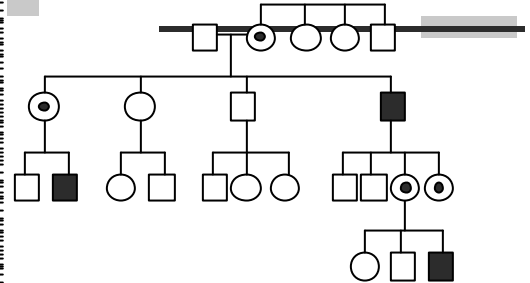
- ♦ Anormalidades del desarrollo sexual
- ♦ Infertilidad primaria
- ♦ Pérdida recurrente del embarazo
- ♦ Niños con múltiples defectos congénitos
- ♦ Retardo mental no explicado
- ♦ Pacientes con cierto tipos de cánceres
- ♦ Pacientes con desórdenes genéticos que predisponen al cáncer

Herencia recesiva ligada al X

- Monogénica (cromosoma X)
- Genealogía Oblicua
- Varones afectados
- Mujeres portadoras sanas
- No hay transmisión de varón a varón
- Homocigosis y Hemicigosis
- Mutación de novo



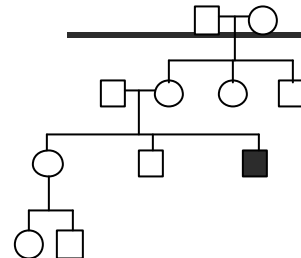
ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO RECESIVO LIGADO AL X

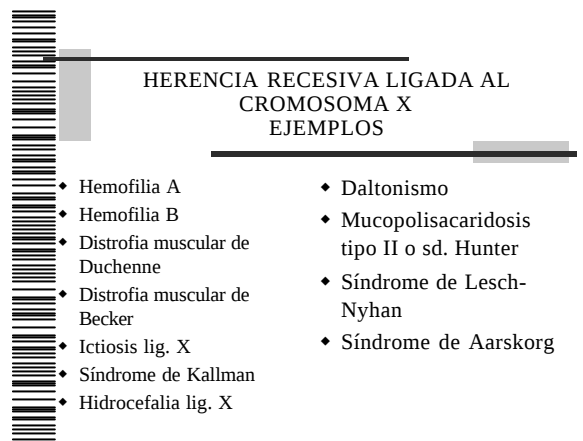
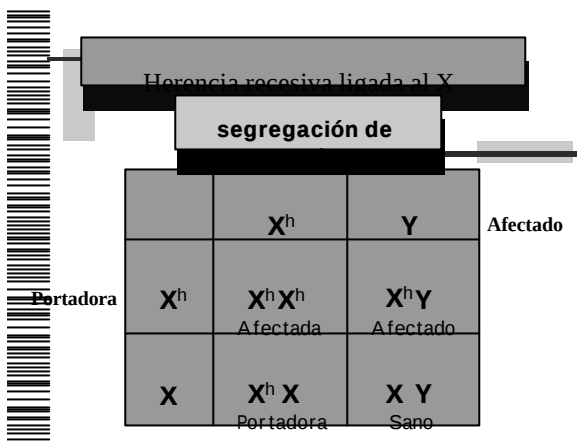
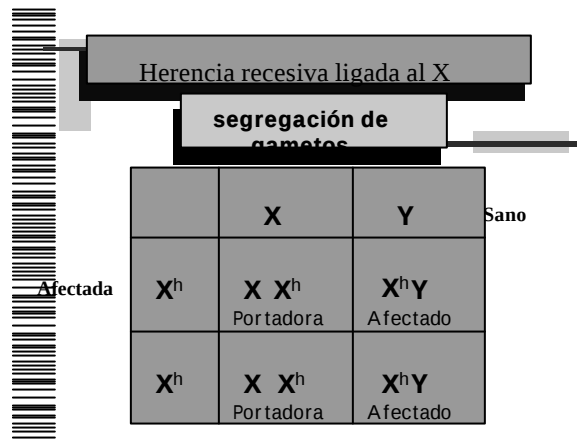
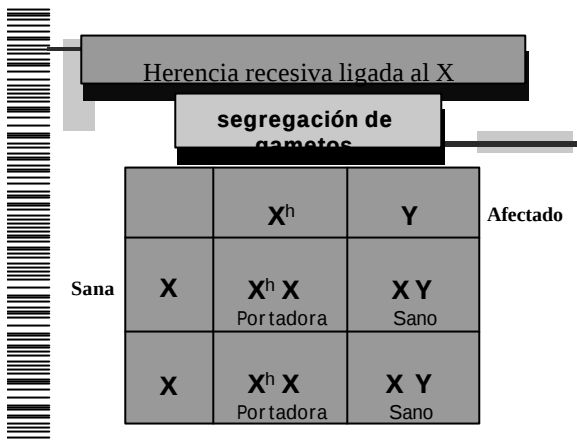
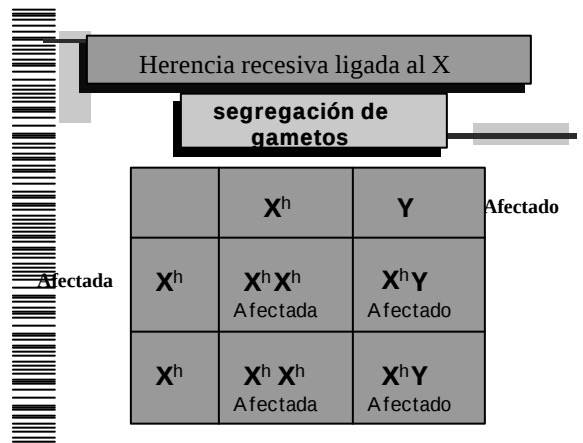
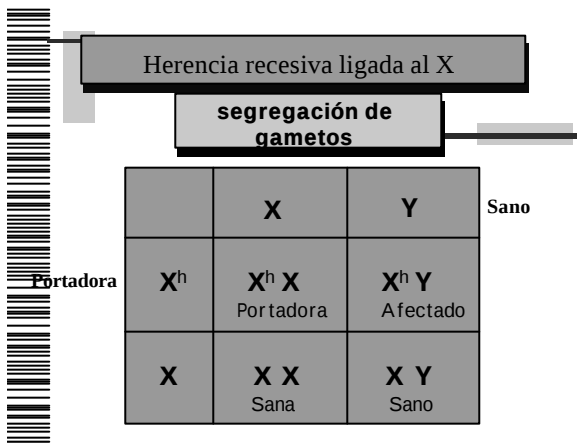


CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA GENETICA

- ♦ GENOPATIAS
 - Mendeliana o tradicional: Autosómica dominante
 - Autosómica recesiva
 - Dominante lig. al X
 - Recesiva lig. al X
 - Holándrica
 - No tradicional
 - Neo-Mendeliana: Multifactorial/Poligénica
- ♦ CROMOSOMOPATIAS

ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO RECESIVO LIGADO AL X





Herencia dominante ligada al X

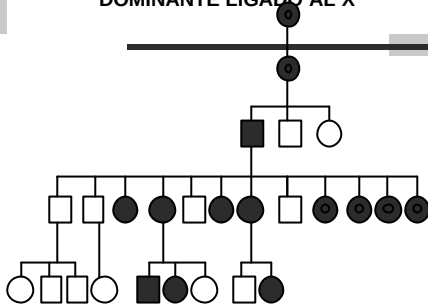
- ◆ Monogénica (cr. X)
- ◆ Genealogía Vertical
- ◆ Ambos sexos afectados
- ◆ No hay portadoras
- ◆ Heterocigotas afectados
- ◆ No hay transmisión de varón a varón
- ◆ Expresión mas grave incluso letal en varones
- ◆ Homocigosis y Hemicigosis

Herencia dominante ligada al X

segregación de gametos

	X^H	Y	Afectado
Sana X	$X^H X$ Afectada	$X Y$ Sano	
X	$X^H X$ Afectada	$X Y$ Sano	

ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO DOMINANTE LIGADO AL X



Herencia dominante ligada al X

segregación de gametos

	X^H	Y	Afectado
Afectada X^H	$X^H X^H$ Afectada	$X^H Y$ Afectado	
X	$X^H X$ Afectada	$X Y$ Sano	

Herencia dominante ligada al X

segregación de

	X	Y	Sano
Afectada X^H	$X^H X$ Afectada	$X^H Y$ Afectado	
X	$X X$ Sana	$X Y$ Sano	

Herencia dominante ligada al X

segregación de

	X^H	Y	Afectado
Afectada Homocigota X^H	$X^H X^H$ Afectada	$X^H Y$ Afectado	
X^H	$X^H X^H$ Afectada	$X^H Y$ Afectado	

Herencia dominante ligada al X

segregación de gametos

	X	Y	
Afectada Homocigota	X^H	X^H	Sano
	X^H	X^H	Afectada
	X^H	X^H	Afectado

CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA GENETICA

- GENOPATIAS
 - No tradicional
 - Herencia mitocondrial, materna, citoplásmica
 - Impronta genómica
 - Disomía uniparental
 - Expansión de trinucleótidos repetidos
 - Mosaico gonadal
 - Genes contiguos

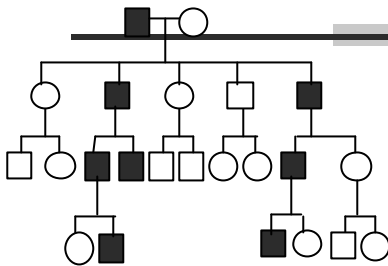
HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X EJEMPLOS

- Síndrome de X-frágil
- Incontinentia Pigmenti
- Raquitismo hipofosfatémico familiar
- Enfermedad de Alport
- Síndrome de Goltz

HERENCIA MITOCONDRIAL

- Mutación en DNA mitocondrial
- Producción de ATP afectada
- Genealogía vertical
- Transmisión materna
- Ambos sexos afectados
- Expresividad variable
- Penetrancia incompleta
- Diferentes edades de inicio
- Anticipación
- Mutación de novo
- Homoplasmia y heteroplasmia

ARBOL GENEALOGICO DE UN PADECIMIENTO LIGADO AL CROMOSOMA Y



Expansión de trinucleótidos repetidos

- Expansión de secuencias (tripletes) de DNA
- Heredable e inestable
- Localizadas en diferentes regiones de los genes
- Expresión variable
- Penetrancia incompleta
- Anticipación
- Imprinting genómico
- Mutación reversa o retromutación

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS

ENFERMEDAD	DESÓRDEN	TRINUCLEÓTIDO	NORMAL	MUTANTE	LOCALIZACIÓN	CONSECUENCIAS
X frágil		CGG	6-52	60-200 y +200	5'UTR	Pérdida de función
Retraso mental		GCC	7-35	130-150 Y +150	5'UTR	Sitio frágil
Ninguno RM?		GCC	6-29	300-1000		Sitio frágil
Ninguno		CCG	16-49	1000-1900		Sitio frágil
Pred. S. Jacobson		CGG	11	80 y 100-+1000		Sitio frágil
AMEB		CAG	11-33	38-66	5'UTR Codificante	Ganancia y pérdida parcial de función
Ataxa cerebelar 1		CAG	6-39	41-81	Codificante	Ganancia de función



mosaico somático

La presencia en un mismo individuo de 2 o más líneas celulares genéticamente diferentes, expresadas en las células somáticas y debidas a un evento post-cigótico.



mosaico germinal

La presencia en un mismo individuo de 2 o más líneas celulares genéticamente diferentes, derivadas de un mismo cigoto expresadas en las células germinales y que muestran transmisión a la descendencia.

Impronta genómica

- » Expresión diferencial del material genético a nivel alélico o cromosómico, dependiente del origen parental.
- » Es resultado de una modificación directa al DNA, relacionada con la metilación diferencial durante la gametogénesis o antes de la formación del cigoto.

Síndrome de genes contiguos

Aneusomía segmentaria de una microdelección o microduplicación de segmentos cromosómicos asociados con enfermedades génicas ligadas en forma estrecha ya que implican 2 o mas genes contiguos

Disomía uniparental

- La presencia de un par de cromosomas o genes derivados de un mismo progenitor.
- Heterodisomía: cromosomas son homólogos.
- Isodisomía: el duplicado es el mismo cromosoma
- Causa: complementación gamética
 - rezago anafásico en un gameto trisómico
 - no disyunción post-cigótica en un cigoto monosómico
 - duplicación de un segmento cromosómico
 - translocaciones robertsonianas

Expresividad variable

- ♦ Diversidad del fenotipo en individuos que tienen el mismo genotipo

Penetrancia del gen

- Probabilidad de que un gen tenga alguna expresión fenotípica

Anticipación

- Edad de inicio más temprana de una enfermedad en generaciones sucesivas

Pleiotropía

- Diversos efectos fenotípicos de un gen o un par de genes

Heterocigoto compuesto o compuesto génico

↗ 2 mutaciones alélicas diferentes en un mismo locus. p.e. Fibrosis quística

Doble heterocigoto

↗ Heterocigosidad en 2 loci no ligados para 2 enfermedades diferentes. p.e. Albinismo

Patología de las Enfermedades Genéticas (errores inatos del metabolismo)

Dr. Alvaro Barboza Quintana.
Profesor de Patología de la Fac. de Medicina y HU. UANL.
Encargado de Patología de la Escuela de Medicina ITESM
Jefe de Patología del Hospital San José-TEC de Monterrey

Heterogeneidad genética

📄 Debida a mutaciones génicas en loci distintos, produce un mismo cuadro clínico. p.e. O.I. Retinitis pigmentosa, NF I, NF II.

Heterogeneidad alélica

📄 Diversidad en el fenotipo derivada de mutaciones diferentes en el mismo gen. p.e. S. Hurler, S. Scheie, S. Hurler-Scheie, DMD, DM Becker, F.Q.

Enfermedades Metabólicas.

- ♦ Deficiencias enzimáticas genéticamente determinadas que producen:
 - Acumulación del sustrato (enfermedades por almacenamiento).
 - Lipidosis, glucogenosis etc.
 - Deficiencia del producto final.
 - Albinismo.

Enfermedades por Almacenamiento

- ♦ Sustancias almacenadas
 - Lipidosis
 - Tay-sachs
 - Niemann-pick
 - Gaucher
 - Glucogenosis
 - Hepáticas
 - Miopáticas
 - Mucopolisacaridosis
- ♦ Organelo involucrado:
 - Lisosomopatías
 - Gaucher, Hunter.
 - Peroxisomopatías
 - S. Zellweger
 - Mitocondriopatías
 - MELAS
 - Reticulopatías
 - Alfa-1-antitripsina
 - Membrana celular.
 - Mucoviscidosis.

Lipidosis:

- ♦ Enfermedades enzimáticas en donde se altera la vía metabólica normal de los lípidos estructurales de las células:
 - Membranas citoplásmicas.
 - Membranas lisosomales.
- ♦ Se acumulan en los lisosomas de los macrófagos del SER y en las neuronas del SNC.

Enfermedad de Tay-Sachs Evolución:

- ♦ Normales al nacimiento.
- ♦ Retardo motor hacia los 6 meses de edad.
- ♦ Demencia severa y flacidez muscular.
- ♦ Estado vejetativo.
- ♦ Muerte antes de los 2 años de edad.

Lipidosis - Lisosomopatías Enfermedad de Tay-Sachs

- ♦ Deficiencia de hexosaminidasa A.
- ♦ Acúmulo de gangliósidos GM₂.
- ♦ Neuronas son las células más afectadas.
- ♦ Frecuencia del gen 1-30 en judíos azkenazi.

Enfermedad de Niemman-Pick.

- ♦ Deficiencia de *esfingomielinasa* con acúmulo de esfingomielina.
- ♦ Hay dos tipos principales:
 - Tipo A o neuropática (80%).
 - Tipo B o retículoendotelial.
- ♦ Defecto agregado en el colesterol.
- ♦ Judíos azkenazi.

Enfermedad de Tay-Sachs Patología:

- ♦ Neuronas globoides llenas de lípidos.
- ♦ Tinción de rojo oleoso positiva.
- ♦ Mancha rojo-cereza en retina.
- ♦ Acúmulo de GM₂ en todos los tejidos.

Enfermedad de Niemman-Pick. Morfología.

- ♦ Esfingomielina es componente universal de las membranas celulares.
- ♦ Se acumula en los lisosomas de los macrófagos del SER.
- ♦ Macrófago grande, con citoplasma espumoso. En la M/E contienen inclusiones mieloides o en "zebra".

Enfermedad de Niemann-Pick. Evolución.

- ♦ Niños normales al nacimiento.
- ♦ Esplenomegalia a los 6 meses de edad.
- ♦ Vómitos y retardo en el crecimiento.
- ♦ Esplenomegalia masiva, visceromegalia de tejidos del SER.
- ♦ Deficiencia mental y muerte a los 2 años de edad.

Enfermedad de Gaucher. Evolución:

- ♦ Permite larga sobrevida.
- ♦ Esplenomegalia hasta de 10 kg.
- ♦ Osteopenia con deformidad de los huesos largos en “matraz”.
- ♦ Anemia y dolor de huesos.

Enfermedad de Gaucher.

- ♦ Mutación del gen que codifica la glucocerebrosidasa (β -glucosidasa)
- ♦ Se acumula glucocerebrósido en el SER proveniente de la destrucción de células sanguíneas.
- ♦ Tipo:
 - Tipo I (99%) no neuropática.
 - Tipo II neuropática.

Glucogenosis:

- ♦ Grupo de enfermedades con defecto en la síntesis o degradación del glucógeno.
- ♦ Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa o de la enzima desramificante.
 - Hepática.
 - Miopática.
 - Cardíaca.

Enfermedad de Gaucher. Morfología:

- ♦ Infiltración difusa de los órganos del SER por células de Gaucher.
- ♦ Macrófagos grandes con citoplasma fibrilar en aspecto de “papel arrugado”.
- ♦ En M/E los lisosomas son alargados y dilatados leños de cerebrosidasa.

Glucogenosis. Tipos:

- ♦ Hepática:
 - Enfermedad de von Gierke.
 - Almacenamiento de glucógeno con hepatomegalia.
 - Hipoglucemia.
- ♦ Miopática:
 - Enfermedad de McArdle.
 - Debilidad muscular, calambres.
- ♦ Cardíaca: Lisosomal o enfermedad de Pompe.

Neurofibromatosis. (Enfermedad de von Recklinghausen)

- ♦ Desorden autosómico dominante. Penetrancia del 100% y expresión variable.
- ♦ Dos tipos:
 - NF tipo I : 1/3000.
 - Neurofibromas múltiples en todo el cuerpo.
 - Manchas cutáneas “café con leche”.
 - Hamartomas pigmentado del iris o nódulos de Lisch.
 - NF tipo II afección bilateral del VIII par.

Neurofibromatosis Tipo II.

- ♦ Autosómica dominante.
- ♦ Frecuencia de 1/40 000.
- ♦ Gen supresor localizado en 22q12.
- ♦ Neurofibromas acústicos, meningiomas y ependimomas.

Neurofibromatosis. Morfología:

- ♦ Neurofibromas superficiales o subcutáneos diseminados.
- ♦ Neurofibromas profundos en grandes troncos nerviosos con aspecto plexiforme.
- ♦ Quistes óseos.
- ♦ Otras neoplasias:
 - Nefroblastomas, gliomas, feocromocitoma.
- ♦ Patogenia: gen de la fibromina localizado en el cromosoma 17q11.2.

Fibrosis Quística (Mucoviscidosis)

- ♦ Es la enfermedad metabólica letal más frecuente en la raza blanca.
- ♦ Incidencia 1/1500 a 4000.
- ♦ Defecto en el transporte transmembranal del cloro.
- ♦ Gen CFTR cromosoma 7q31-32.
 - delección de tres nucleótidos posición 508 de fenilalanina.

Neurofibromatosis. Evolución:

- ♦ 15-20% de riesgo de desarrollar neurofibrosarcomas.
- ♦ Retardo psicológico.
- ♦ Pseudoartrosis.
- ♦ Hipertensión arterial.

Fibrosis Quística (Mucoviscidosis)

- ♦ Patogenia:
 - Eliminación anormal del cloro y del sodio en las glándulas exocrinas.
 - Afecta: pulmones, tubo digestivo, hígado, páncreas y conductos genitales.
 - Suceptibilidad aumentada para las infecciones por pseudomona.

Fibrosis Quística (Morfología)

- ♦ Pulmón: neumonías crónicas, bronquiectasias.
- ♦ Tubo digestivo: íleo meconial en recién nacidos.
- ♦ Páncreas: pancreatitis crónica.
- ♦ Hígado: cirrosis biliar.
- ♦ Genital: infertilidad.

El defecto genético de la estructuración de una sola enzima se puede traducir en múltiples trastornos orgánicos.

Gracias.....

Fibrosis Quística . Evolución:

- ♦ Enfermedades respiratorias de repetición desde la infancia (pseudomona).
- ♦ Íleo meconial en lactancia o nacimiento.
- ♦ Síndrome de malabsorción intestinal en la infancia.
- ♦ Disfunción hepática progresiva y cirrosis biliar en la adolescencia.
- ♦ Infertilidad.

Fibrosis Quística . Evolución:

- ♦ La esperanza de vida en estos pacientes con tratamientos adecuados es de 30 años.
- ♦ Esperanza en un futuro de curación con tratamiento génico.