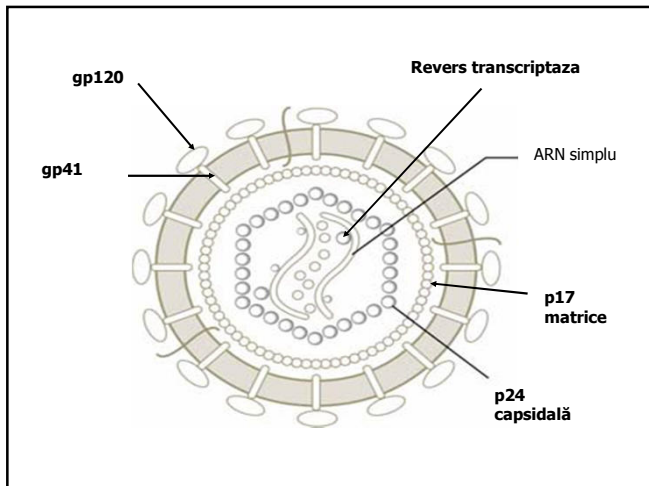
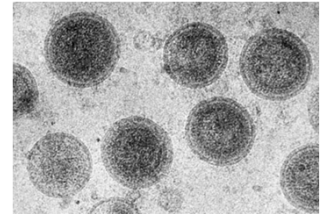


## VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)



## STRUCTURA HIV

- virus ARN
- formă sferică
- diametrul 100 – 130 nm
- alcătuit din
  - nucleoid cilindric
  - anvelopă



## Anvelopa virusului HIV

- formată din
  - membrană lipidică derivată din membrana celulei gazdă și
  - din proteine virus specifice
    - glicoproteina 41 (transmembranară)
      - ancorează la exterior gp 120;
      - are rol în fuziunea anvelopei virale cu membranele celulelor gazdă
    - glicoproteina 120 (de suprafață)
      - are rol în recunoașterea receptorilor celulari specifici de care se leagă.

## Anvelopa virusului HIV

- anvelopa - căptușită spre interiorul particulei virale de o foiță proteică subțire = **matricea virală**
  - formată din proteina virală **p17**
- Principala caracteristică :
  - marea **variabilitate** a anvelopei virale
    - se datorează unor mutații în urma cărora virusul
      - dobândește noi caractere de patogenitate
      - se poate sustrage sistemului imun (acțiunii anticorpilor neutralizanți).

## Nucleoidul HIV

- conține
  - 2 filamente de ARN viral monocatenar
  - o serie de enzime necesare replicării virale
    - **reverstranscriptaza** (RTS) – catalizează copierea informației genetice în cursul replicării virale;
    - **endonucleaza** – asigură integrarea ADN-ului proviral în ADN-ul celulei gazdă;
    - **proteaza** – participă la formarea proteinelor enzimatice mature (RTS, endonucleaza)

## CICLUL REPLICATIV AL HIV

- ATAȘARE
- FUZIUNE
- PĂTRUNDERE
- REVERSTRANSCRIERE
- INTEGRARE ÎN NUCLEUL CELULEI
- TRANSCRIPTIA
- TRANSLAȚIA
- ASAMBLARE
- ÎNMUGURIRE

## ATAȘARE HIV

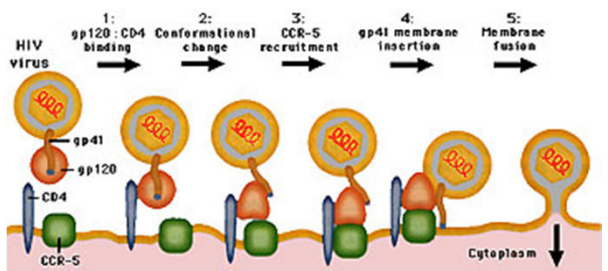
- de membrana celulelor țintă care poartă pe suprafața lor :
  - Receptor CD4
  - Coreceptori moleculari:
    - CXCR4 pt. limfocite;
    - CCR5 pt. macrofage

## ATAȘARE HIV

- Celulele țintă sunt:
  - limfocitul T
  - limfocitul B
  - monocitul
  - macrofagul
  - astrocitul
  - oligodendrocitul
  - fibroblastul din piele etc.
- Rol în recunoașterea receptorilor specifici și fixarea virusului de aceștia - gp 120.

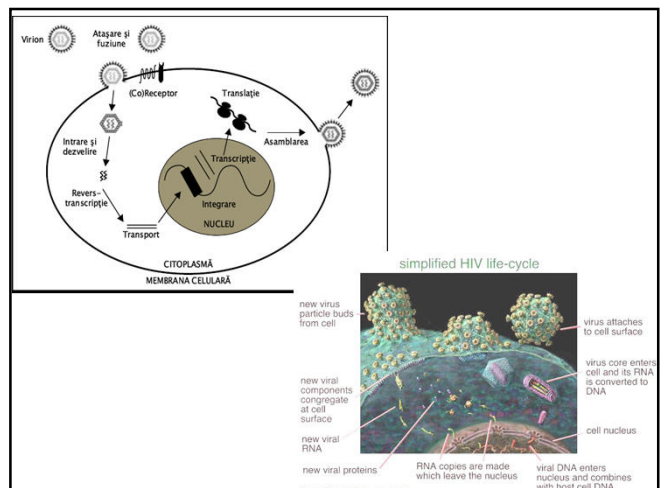
## ATAȘAREA, FUZIUNEA, PATRUNDEREA

- Fuziunea anvelopei virale cu membrana celulară
  - rol important gp 41



## PĂTRUNDEREA virusului în celulă

- virusul își pierde învelișul;
- are loc conversia ARN-ului viral în ADN proviral, catalizată de **RTS**
- ADN-ul proviral este **inserat în genomul celulei gazda prin integrază**



## INTEGRARE ÎN NUCLEUL CELULEI

- integrarea copiei ADN a genomului viral în genomul celulei gazdă → infecție latentă sau persistentă
- în această etapă nu se sintetizează proteine virus specifice → **sistemul imun nu se mobilizează!!**

## ACTIVAREA virusului latent

- sub acțiunea unor factori insuficient cunoscuți
  - Prin transcripție ADN-ul proviral este transformat în ARN mesager și prin translație în glicoproteine - proteine ale anvelopei și în enzime.
  - Genomul viral este împachetat într-o „**particulă infecțioasă**”, este deplasat spre membrana celulei gazdă (asamblare).

## EVOLUȚIA NATURALĂ A INFECȚIEI HIV

### Infecția

- durata de supraviețuire a virionului – 6 ore
- imperios necesară infectarea unei celule CD<sub>4</sub> (receptori pentru virus)
- la locul contaminării
  - virusul este captat în celulele din prima linie a sistemului imun
    - celule dendritice
    - macrofage
    - monocite

### Infecția

- sistemul monocito-macrofagic
  - prezintă virusul celulelor cu memorie (limfocit T)
  - protejează virusul față de antiretrovirale

### Etape

- infecția primară
- stadiul asimptomatic (perioadă de latență)
- stadiul simptomatic (imunodepresie minoră)
- SIDA (imunodepresie majoră)

## Infecția primară

- febră
- oboseală
- stare generală alterată cu impresie de boală,
- cefalee
- inapetență
- artralgii
- erupții cutanate
- transpirații nocturne
- mialgii
- greață
- diaree
- combinația temperatură + erupții cutanate
- faringită
- ulceratii bucale
- scădere în greutate mai mare de 2,5 kg
- sensibilitate luminoasă

## Infecția asimptomatică

- luni sau ani în funcție de:
  - vârsta pacientului
  - calea de transmitere
  - starea sistemului imun
  - virușii se înmulțesc
- durata
  - -8 ani la adulți
  - câteva luni – 3 ani la copii

## Infecția asimptomatică

- limfadenopatia cronică generalizată
- ! marker foarte sensibil al infecției HIV
- 2 sau mai mulți ganglioni limfatici palpabili
  - diametrul > 1 cm
  - elastici, nedureroși
  - în 2 locuri diferite sau inghinal
  - persistenți 3 – 6 luni
  - etiologie necunoscută

## Infecția simptomatică

- imunodepresie minoră
- afecțiuni clinice comune recurente / persistente
  - astenie fizică
  - subfebrilitate
  - transpirații nocturne
  - diaree trenantă (peste 1 lună)
  - herpes zoster multimetameric
  - candidoză bucală recidivantă
  - sarcom Kaposi



sarcom Kaposi



herpes zoster

candidoză bucală

## SIDA

- afectat orice organ, dar mai frecvent
  - plămânul
    - pneumonii bacteriene și fungice
    - cauză frecventă de deces
  - SNC
    - meningită aseptică
    - encefalită
    - neuropatie periferică
    - demență
  - tubul digestiv

## SIDA

- după 2 – 8- 10 ani de la infecție
- **imunodepresie majoră**
  - LiCD4 sunt distruse, numărul lor este scăzut
  - LiB nu mai produc anticorpi
- **infecții oportuniste**
  - pneumocistoză pulmonară
  - toxoplasmoză cerebrală
  - cryptosporidioză
  - candidoză esofagiană
  - tuberculoză

## DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECȚIEI HIV

## DIAGNOSTIC SEROLOGIC

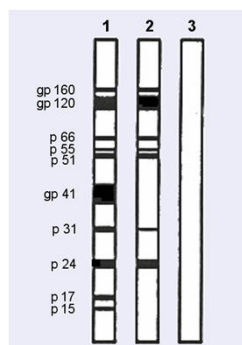
- **investigații de triaj (screening)**
  - imuno-enzimatice ELISA
- **de confirmare**
  - identificarea proteinelor specifice virale
  - imunoamprente
  - radioimunoprecipitare
  - imunofluorescență
- **de diferențiere (HIV 1/2)**
- **tehnicile rapide de diagnostic**

## Metode imunoenzimatic ELISA

- **enzyme-linked immunosorbent assay**
- Permite detectarea anticorpilor.
- Este posibilă determinare cantitativă
- până la 5% rezultate false, prin erori tehnice.
- **ELISA pozitivă trebuie confirmată** prin
  - folosirea altor teste ELISA bazate pe alte principii
  - test de confirmare tip **Western Blot (WB)**.
- **Testele fals pozitive:**
  - boli de colagen,
  - hepatite cronice,
  - malarie
  - persoane cu anumite fenotipuri HLA.

## Testul Western Blot

- Criteriile CDC de interpretare:
- cel puțin 2 din următoarele benzi:
  - **p24, gp41 sau gp160/120** pentru un test pozitiv
  - nici una pentru un test negativ
  - prezența oricărei alteia pentru un rezultat indeterminat



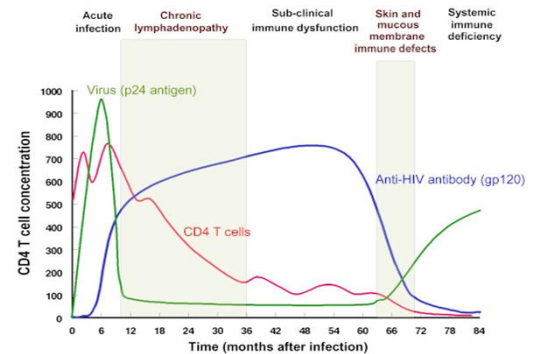
## METODE DIRECTE

- Replicarea virală demonstrată prin:
  - evidențierea și dozarea antigenului p24,
  - detectarea unor secvențe genomice prin amplificare genică (PCR)
  - izolarea virusului.
- Aceste tehnici evaluează **infecția în timpul „ferestrei imunologice”** (primele 6 luni de la momentul infecției, până la apariția anticorpilor).

## METODE DIRECTE

### Ag p24

- determinarea cantității de antigen p24 liber din plasmă sau supernatantul din culturi celulare.
- Antigenemia p24 are valori mai mari inițial și apoi mai mici, tardiv în timpul infecției cu HIV
- tehnică ELISA de tip sandwich,
  - anticorpii anti-p24 se găsesc în godeuri
  - se incubează cu serul sau plasma pacientului
  - antigenul liber se leagă specific
  - este măsurată intensitatea culorii.



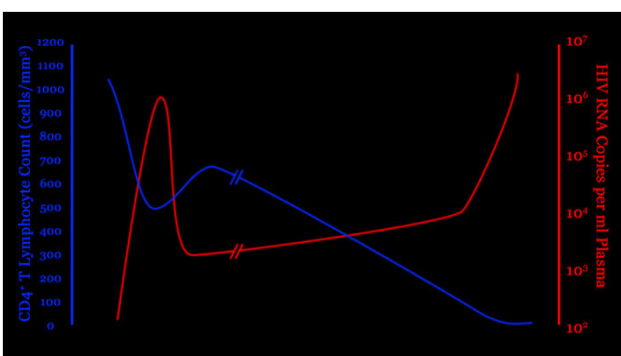
## Reacția de polimerizare în lanț (PCR)

- Tehnica constă în amplificarea ADN existent în cantități foarte mici printr-o serie de cicluri replicative.
- oferă informații despre încărcătura virală. Cuantificarea acestuia este utilă în:
  - diagnosticul infecției, îndeosebi la nou-născuții din mame seropozitive
  - urmărirea evoluției bolii
  - evaluarea eficacității diverselor tratamente antiretrovirale.

## TESTELE RAPIDE

- conțin suspensii microscopice de particule (latex, gelatină, hematii tanate) cuplate cu antigen viral.
- Anticorpii din serul testat aglutinează aceste particule care formează un depozit vizibil cu ochiul liber sau la microscop după numai 5 minute.
- utile în zone endemice, dacă este necesară rapiditatea în orientarea diagnosticului serologic
- nu necesită echipamente speciale

## Monitorizarea Li CD4

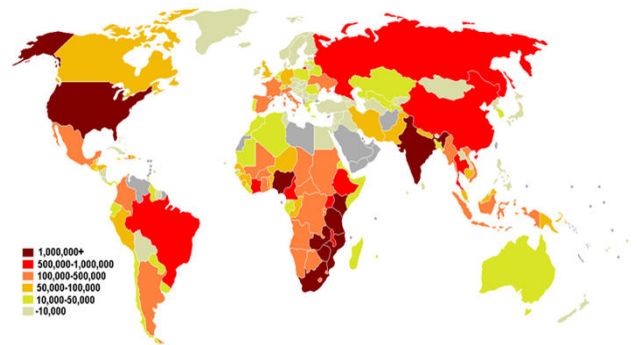


## EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI HIV

## SURSA DE INFECȚIE

- persoane infectate HIV
- pacienți cu SIDA
- Aceștia elimină virusul prin
  - sânge, spermă, secreție vaginală
  - mai este infecțios: LCR, lichid amniotic
  - cantitate foarte mică de virus este prezentă în fecale, salivă, lacrimi, urină, lapte matern

## Răspândirea infecției HIV



## TRANSMITERE

- **Contact sexual**
  - homosexual (SUA, Europa)
  - heterosexual (Africa – prevalență crescută la femei: 1 din 4 are infecție HIV)
  - factori de risc:
    - parteneri multipli,
    - raporturi sexuale buco-genitale,
    - contact sexual în timpul menstruelor,
    - prezența leziunilor pe mucoase genitale/orale,
    - afecțiuni venerice, etc.

## TRANSMITERE

- **Transmitere parenterală:**
  - transfuzii
  - transplante
  - contact cu sânge contaminat
  - accidente medicale
  - injecții cu același ac

## TRANSMITERE

- **Transmitere materno-fetală:**
  - Intrauterină
    - riscul infecției fătului este de 30 – 50%
  - Intrapartum
    - expunere la sângele mamei și la secreția vaginală
  - Postpartum
    - prin lapte matern

## TRANSMITERE

- Virusul HIV este sensibil în mediul extern, nu supraviețuiește mult
- NU se transmite prin
  - contact direct (îmbrățișări, strâns de mână)
  - salivă, lacrimi, transpirație, urină, materii fecale, insecte
    - aceste produse pot conține cantități mici de virus, dar insuficiente pentru a iniția procesul infecțios

## Prevenire

- comportament sexual fără risc
- sterilizarea corectă a instrumentarului medico-chirurgical
- triajul corect, strict al donatorilor de sânge și de organe
- screening-ul gravidelor
- evitarea consumului de droguri, a manevrelor percutane cu instrumente posibil contaminate, etc.