

Enfermedades Infecciosas

Tema 22. Virus herpéticos humanos



Herpesviridae

Clasificación

- **Alphaherpesvirinae:**

- Human herpesvirus 1 (HHV1 = HVS1).
- Human herpesvirus 2 (HHV2 = HVS2).
- Human herpesvirus 3 (HHV3 = VVZ).
- Otros (EHV-1, PRV...).

- **Betaherpesvirinae:**

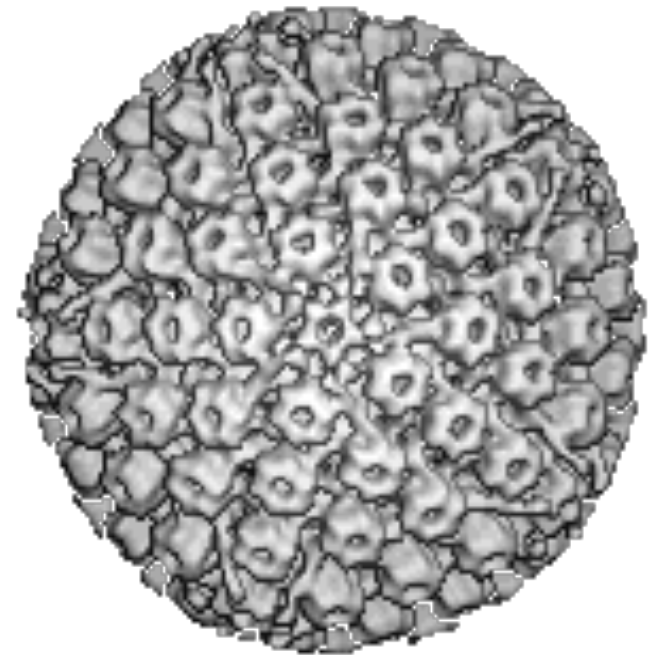
- Human herpesvirus 5 (HHV5 = CMV).
- Human herpesvirus 6 (HHV6 = HBLV).
- Human herpesvirus 7 (HHV7).

- **Gammaherpesvirinae:**

- Human herpesvirus 8 (HHV8 = KSHV).
- Otros (animales: HVS, EHV-2).

Familia Herpesvirus

- **HHV-1: HSV-1.**
Clínica: herpes oral.
- **HHV-2: HSV-2.**
Clínica: herpes genital.
- **HHV-3: VZV.**
Clínica: varicela (chickenpox), Herpes Zóster.
- **HHV-4: EBV.**
Clínica: mononucleosis, linfoma.
- **HHV-5: CMV.**
Clínica: retinitis.
- **HHV-6/7: Roseolovirus.**
Clínica: exantema subitum.
- **HHV-8: KSHV.**



Familia Herpesviridae

Algunas características comunes

1. **Infecciones primarias**: en algunos casos típicas y generalmente a edades tempranas.
2. **Latencia**: En un pequeño número de células específicas aunque es un proceso todavía no bien conocido:
 - Algunas veces se integran en genoma.
 - Otras veces sólo se expresan algunos genes, etc.
3. **Infecciones recurrentes**: a veces típicas y otras veces diferentes a las primarias.
4. **Posibilidad de transformar células afectadas**: los linfotrópicos pueden ser tumorigénicos.

Familia Herpesviridae

	Infecciones primarias	Infecciones recurrentes	Infecciones Inmunodepr.	Latencia
VHS-1	Gingivoestomatitis. Queratoconjuntivitis. Herpes cutáneo. Herpes genital.	Herpes labial. Queratoconjuntivitis. Herpes cutáneo. Encefalitis.	Esofagitis. Neumonitis. Hepatitis, etc.	Ganglios de nervios sensitivos.
VHS-2	Herpes genital. Herpes cutáneo. Gingivoestomatitis. Herpes neonatal.	Herpes genital. Herpes cutáneo.	Herpes genital. Herpes cutáneo. Infección diseminada.	Ganglios de nervios sensitivos.
VVZ	Varicela.	Herpes Zóster.	Infección diseminada.	Ganglios de nervios sensitivos.
CMV	M. I. like. Hepatitis. Enfermedad congénita.	?	Hepatitis. Neumonitis. Retinitis. Colitis, etc.	Monocitos. Neutrófilos. Linfocitos.
VEB	M.I. Hepatitis.	?	Síndrome linfoprolifer.	Linfocitos B. Glándulas salivares.
HHV-6	?	?	?	Linfocitos.

Familia Herpesviridae

Formas de transmisión Seroprevalencia (%)
(EE.UU.)

	Perinatal	Sangre	Contact íntimo	Aerosoles	Niños	Adultos	Mayor riesgo
VHS-1	+	—	+	—	20-40	50-70	Contacto íntimo frecuente.
VHS-2	+	—	+	—	0-5	20-50	Contacto íntimo frecuente.
VVZ	+	—	+	+	50-75	85-95	Niños guarderías.
CMV	+	+	+	—	10-30	40-70	Niños guarderías. Homosexuales promiscuos. Receptor sangre o Transplante.
VEB	+	+	+	—	10-30	60-90	Contacto íntimo frecuente.
HHV-6	?	—	+	—	10-60	20-80	Inmunodeficiencia celular

Virus Herpes Simple (VHS)

Características

- **Familia Herpesviridae (ADN).**
- **Huesped:** **hombre.**
- **Transmisión:** inoculación directa en piel o mucosas a partir de secreciones infectadas.
- **Tipos:**
 - VHS 1.
 - VHS 2 (50% homología genómica).
- **Estructura:**
 - **Core:** doble hélice ADN.
 - **Cápside:** icosaédrica (162 capsómeros).
 - **Envoltura:** adquirida al pasar membrana internuclear.
 - **Glicoproteínas:** en lecho de envoltura.

Virus Herpes Simple (VHS)

Tipos

- **Virus Herpes Simple 1 (VHS-1):**
 - Edad de primoinfección 1-4 años .(100% seropositividad en adultos).
 - Transmisión saliva infectada.
 - Primoinfección: **gingivoestomatitis** (conjuntivitis, herpes neonatal, herpes genital).
 - Recurrencias: **herpes labial** (queratinitis , herpes genital, encefalitis...).
- **Virus Herpes Simple 2 (VHS-2):**
 - Infección primaria rara antes de pubertad.
 - Transmisión venérea frecuente. Infección r. n. durante parto.
 - Primoinfección: **herpes genital** (herpes neonatal).
 - Recurrencias: **herpes genital...**

Virus Herpes Simple (VHS)

Lesión fundamental

- Vesícula de pared fina sobre base eritematosa e inflamatoria de localización intraepidérmica.
- Las células pierden puentes intracelulares y aparecen células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares.



Virus Herpes Simple (VHS)

Clínica

- **Incubación:**

- Oscila entre 2-12 días (1 semana de promedio).

- **Espectro clínico:**

- Muy amplio (formas inaparentes hasta formas mortales) según edad, órganos afectados, primoinfección o recurrencia, estado inmune.

- **Cuadros clínicos:**

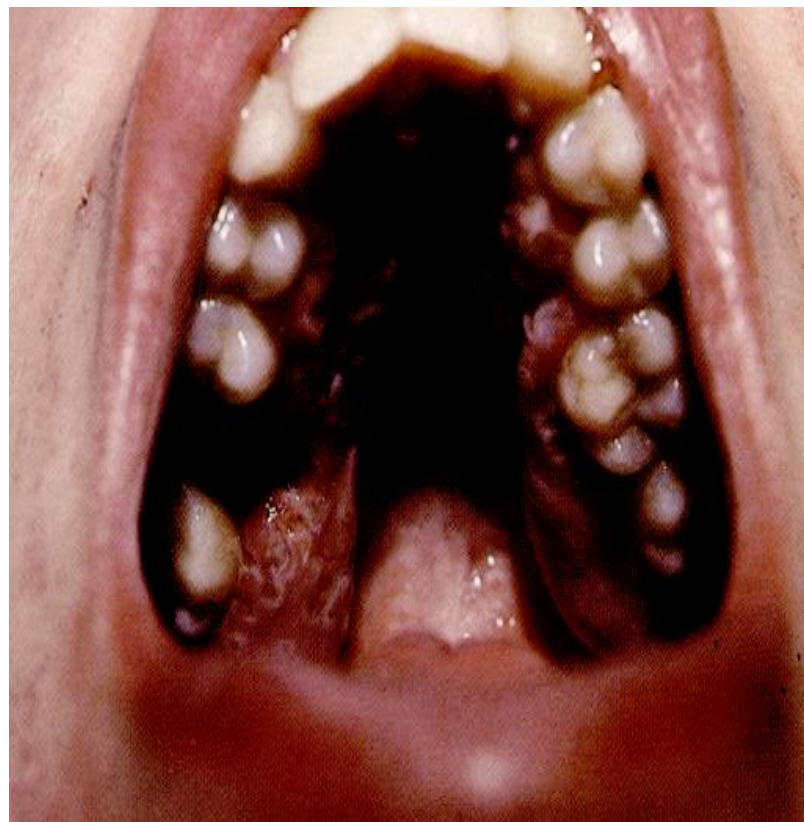
- | | |
|---|-------------------------|
| - Gingivoestomatitis. | - Infecciones dérmicas. |
| - Infecciones oculares. | - Herpes genital. |
| - Infecciones SNC. | - Herpes neonatal. |
| - Infecciones viscerales o generalizadas. | |

Virus Herpes Simple (VHS)

Gingivostomatitis herpética

- Infección primaria más frecuente por VHS-1.
- Predominio niños < 5 años o jóvenes.
- Reactivaciones: herpes labial recurrente.
- Dolor bucal intenso, fiebre, irritabilidad.
- Lesiones vesiculares velo paladar, encías, labios, lengua... se ulceran.
- Adenopatías submax. bilaterales + eritema faríngeo.
- Odinofagia, salivación...

Primoinfección :gingivoestomatitis herpética



Herpes Simple Recurrente

Factores desencadenantes

Fiebre

Sol

Menstruación

Ovulación

Manipulación quirúrgica o sección del nervio trigémino

Cirugía intracraneal

Traumatismos mecánicos

Traumatismos psíquicos

Estrés

Inmunodeficiencia

Intervenciones quirúrgicas

Extracciones dentarias

Reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Alimentos



Virus Herpes Simple (VHS)

Herpes genital

- **Infección primaria frecuente en jóvenes (90% VHS-2).**
Prevalencia más alta en mujer (¡¡¡riesgo gestantes!!!).
 - **Mujeres**: cervicitis frecuente.
(< 25% lesiones vulvares, más en jóvenes).
 - **Varones**: Úlceras en prepucio, glande, escroto...
Uretritis es rara.
Homosexuales en área anorrectal (tenesmo, exudación, dolor...).
- Síntomas sistémicos (adenopatías, fiebre, mialgias...) y locales más intensos en primoinfección.
- **Recurrencias**: 80% el primer año (VHS-1 > VHS-2).

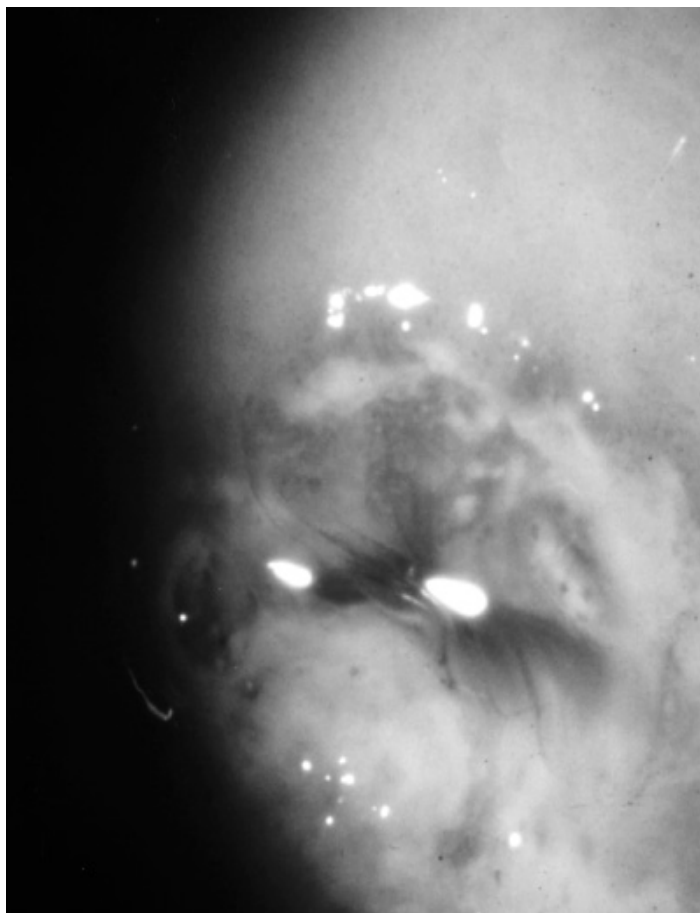
Herpes genital



Herpes genital



Herpes genital



Ulceraciones del Herpes Genital Simple (flechas).

Virus Herpes Simple (VHS)

Infección herpética neonatal

- VHS-2 en 80%, VHS-1 en 20%.
- Contagio durante el parto (lesiones cervicales).
- Antes de 7 semanas, lesiones dérmicas.
- Si hay afectación visceral (meningoencefalitis, neumonía, hepatoespleno), pronóstico grave (15-50% mortalidad, morbilidad importante).
- Primoinfección durante embarazo: microcefalia, microftalmia, calcificaciones cerebrales, retraso mental...

Virus Herpes Simple (VHS)

Infecciones dérmicas y oculares

- **Infecciones dérmicas:**

- Predominio en adultos jóvenes y niños.
- VHS-1 por encima de cintura, VHS-2 por debajo.
- A veces agregados (¡¡¡Herpes Zóster recurrente!!!).
- **Panadizo herpético:** sanitarios.
- **Eccema herpético:** dermatitis atópica.

- **Infecciones oculares: (1ª causa de ceguera en USA, VHS-1):**

- **Primoinfección:** niños con conjuntivitis folicular y edema palpebral.
- **Recurrencias:** adultos con queratitis herpética (úlceras dendríticas).

Primoinfecciones cutáneas del VHS

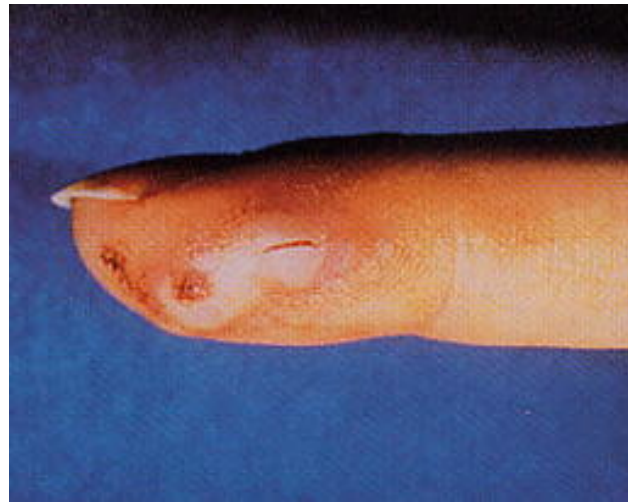


Eccema herpético

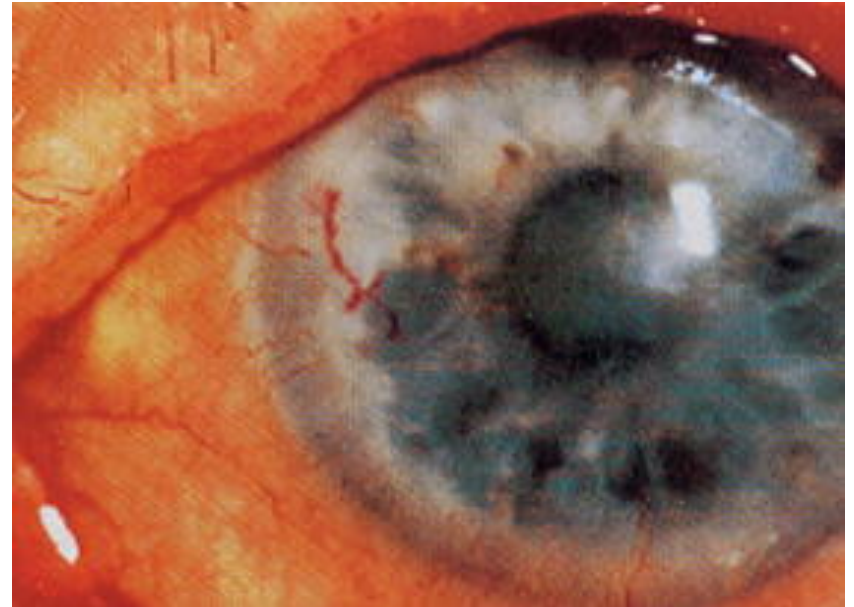
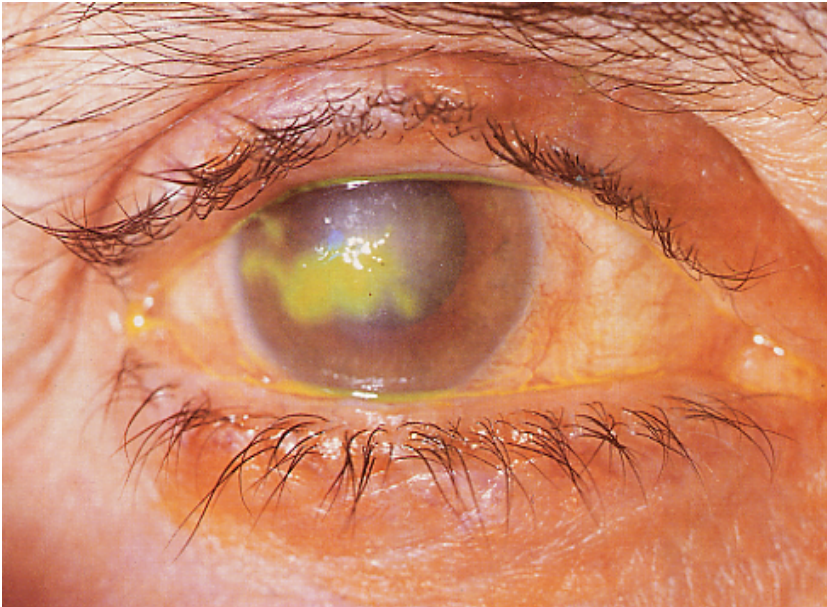


Herpes gladiatorum

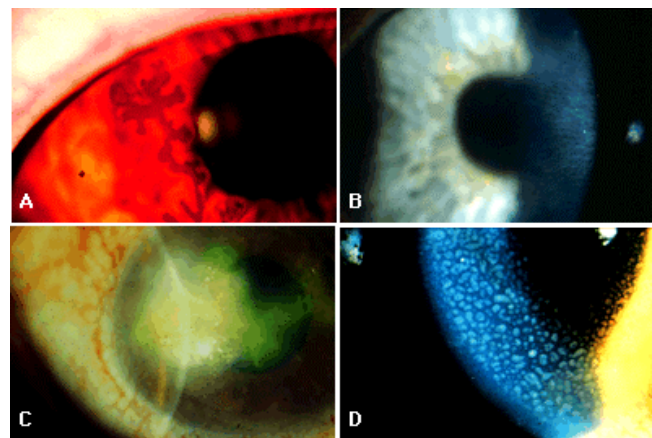
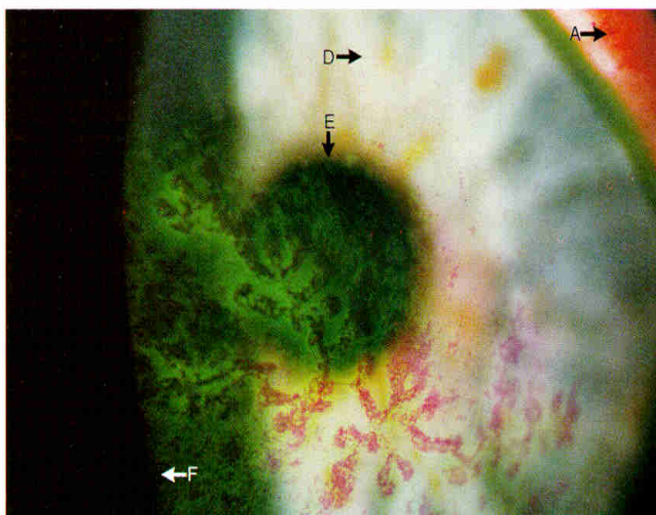
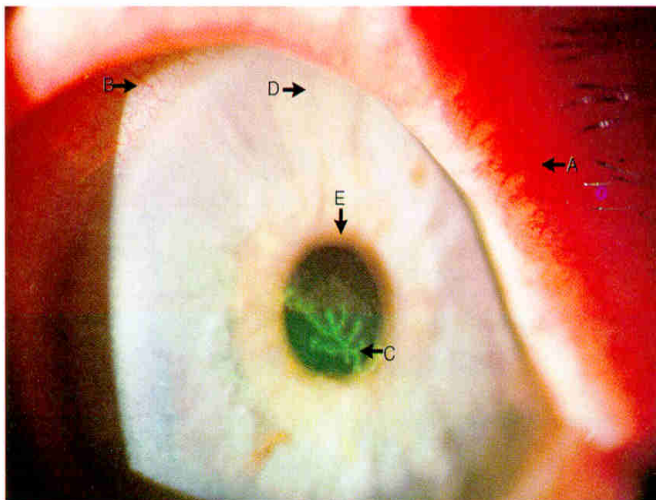
Panadizo herpético



Úlcera dendrítica VHS

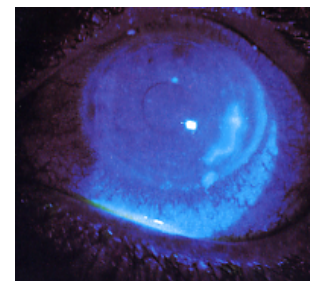


HSV-1: lesiones oculares



Eye manifestations of HSV-1 infection Different eye

- A. Úlceras corneales dendríticas.
- B. Queratitis disciforme.
- C. Neovascularización y glaucoma.
- D. Queratouveitis (precipitados queráticos).



Virus Herpes Simple (VHS)

Infecciones S.N.C.

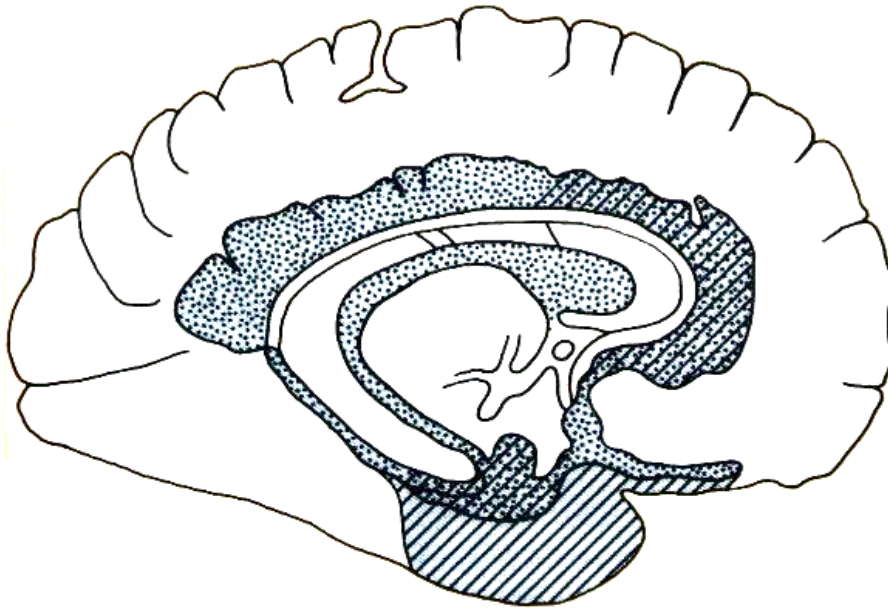
- **Meningitis herpética**: 1-5% de las meningitis virales asépticas. Asociada a herpes genital (VHS-2).
- **Encefalitis herpética**: por VHS-1, a menudo letal, curable (importancia de diagnóstico precoz).
- **Disfunción S.N. autonómico.**
- **Otras**: mielitis transversa, Guillain-Barre, parálisis de Bell...

Virus Herpes Simple (VHS)

Encefalitis herpética

- Comienzo agudo con cefalea, vómitos, fiebre, irritación meníngea.
- Alteración de conciencia y de facultades intelectuales (confusión, desorientación), desde inicio.
- Regiones orbitarias de lóbula frontal y porciones inferiores y media del temporal.
- Alucinaciones auditivas y gustatorias, convulsiones, afasia, hemiparesia (lo evocan).
- LCR: pleocitosis mononuclear, a veces hipoglucorraquia.
- EEG, TAC y RM sugestivos.
- Diagnóstico: biopsia.
- Se justifica tratamiento empírico.

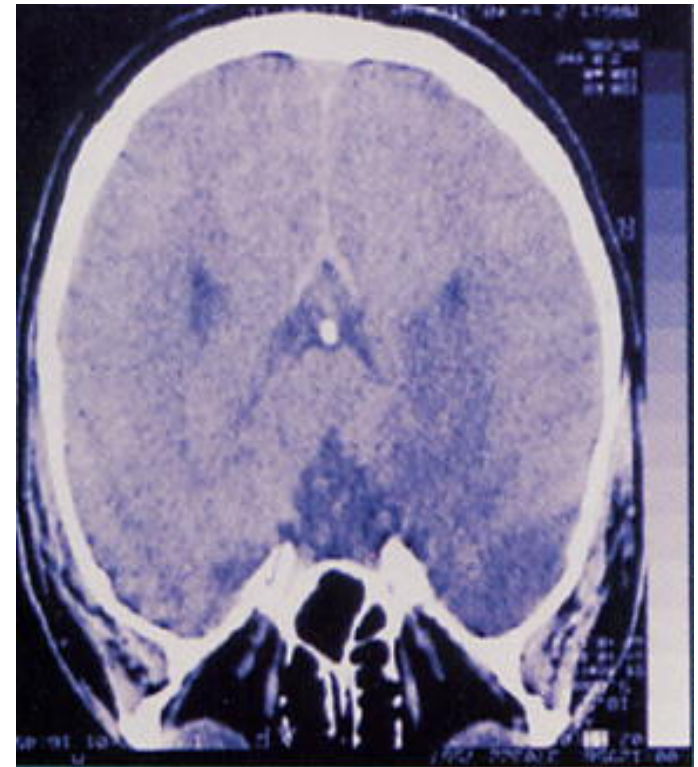
Encefalitis herpética



SISTEMA LIMBICO



AREAS DE LESION MAS GRAVE EN LA EH.



Infección herpética en inmunodeprimidos

- Eccema herpético variceliforme de Kaposi.
- Traqueobronquitis y neumonías.
- Esofagitis herpética.
- Lesiones ulceradas cutáneo-mucosas extensas.
(Herpes fagedeno) curso prolongado en áreas nasobucal, genital y rectal (SIDA, transplantes...).
- Infección generalizada herpética: afecta hígado, pulmón, tracto GI, suprarrenales, SNC, piel...
(Mortalidad próxima a 100%).

Lesiones por VHS en VIH+

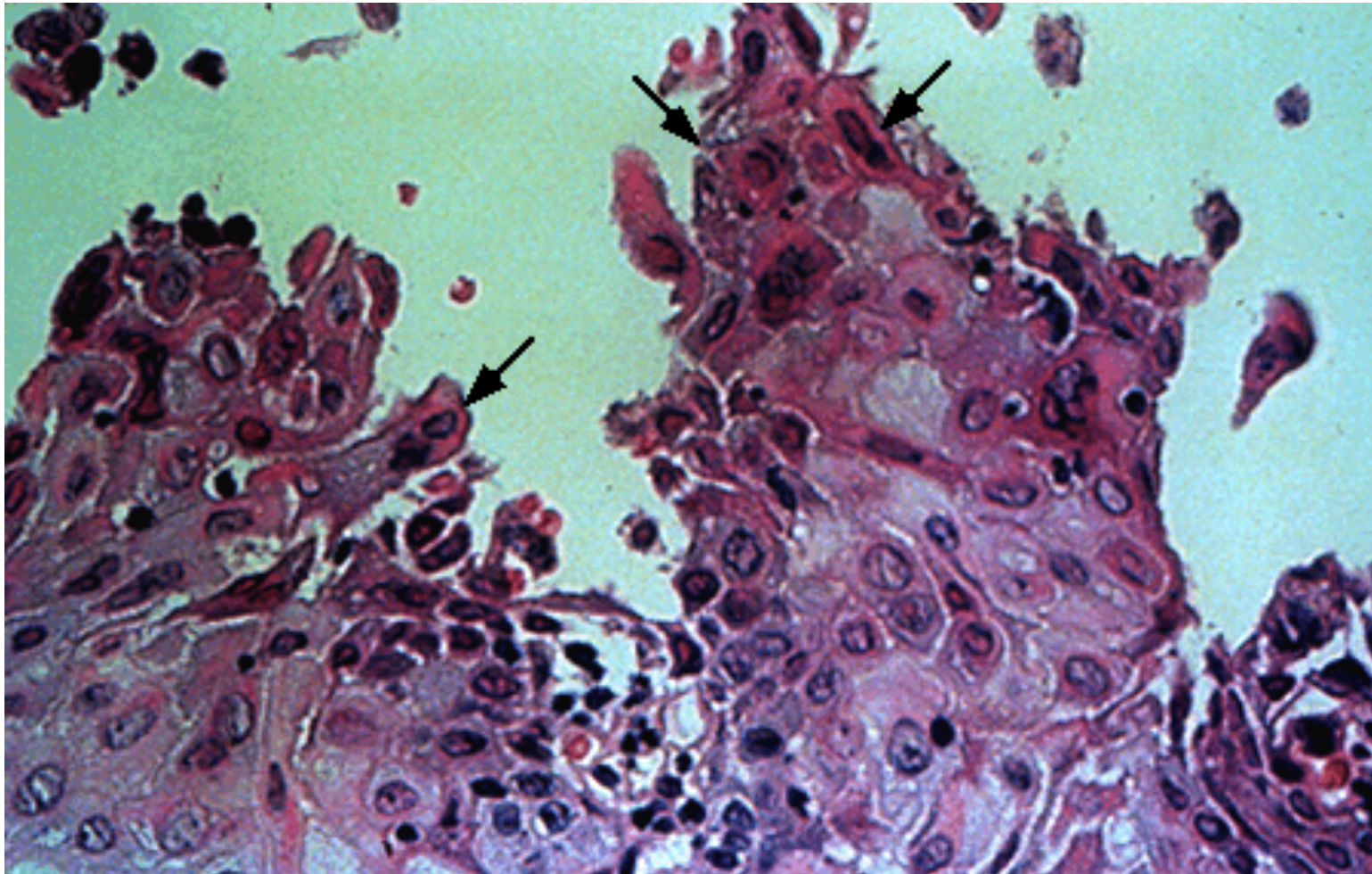
Esofagitis herpética



Infección herpética

Diagnóstico

- Clínica característica a veces.
- **Histología**: células gigantes multinucleadas (Giemsa, Wright), cuerpos de inclusión.
- **Aislamiento**: poco usado. Efecto citopático en 24-48 horas (c. riñón embrión humano, amnióticas humanas...). Mayor rendimiento en herpes genital (50%), en otros < 25%.
- **Serología**: FC, IFI, RIA, hemaglutinación pasiva (útil en primoinfección, NO en recurrencias).
- Ácidos monoclonales en la actualidad.
- Técnicas de amplificación de ADN (PCR).



Herpes simplex esophagitis High power view of an esophageal biopsy shows multiple multinucleated cells containing intranuclear clearing and inclusions (arrows). Courtesy of Robert Odze, MD.

Infección herpética

Tratamiento

- **Herpes genital:**
 - Aciclovir tópico al 3-5%, útil sólo en primoinfección leve.
 - Aciclovir oral a 400 mg/4-8 horas, en formas graves.
 - Aciclovir oral a 400 mg/12 horas, en recurrencias (¡meses!).
- **Encefalitis herpética:**
 - Aciclovir iv 10 mg/kg/8 horas, durante 10 días.
- **Infección visceral:** similar al de la encefalitis
- **Herpes labial recurrente:** Sin tratamiento.
- **Otras drogas:** Famciclovir, Valaciclovir.
- **En resistencias:** Foscarnet.

Infecciones por Virus Varicela Zóster

VVZ

HHV3

Virus Varicela-Zóster (VVZ)

- **Familia:** Herpesviridae.
- **Reservorio:** hombre.
- **Transmisión:** contacto saliva o exudado de vesícula con mucosa respiratoria, conjuntiva o piel.
- **Primoinfección:** Varicela.
- **Reactivación:** VVZ en estado latente tras primoinfección en ganglios sensitivos. Con reactivación llega por nervios a piel del dermatoma correspondiente. **Herpes Zóster.**

Varicela

Clínica

- Más del 90% en niños (< 9 años).
- Contagio desde día anterior a 5 días tras exantema.
- **Incubación**: 15 días.
- **Pródromos**: fiebre, mialgias... (adulto > niño).
- **Exantema**: oleadas sucesivas durante 5-6 días.
Centrípeto: tronco, cara, cuello, miembros.
Respeto palmas y plantas.
Máculas... pápulas... vesículas (halo eritematoso)
...pústulas y costra (evoluciona en horas).
En mucosa: maceración y úlcera.
Fiebre y prurito.

Varicela



Varicela



Varicela



Varicela

Complicaciones (I)

- **Sobreinfección bacteriana de piel:**
 - Cocos Gram+.
- **Neumonía:**
 - Rara en niños, 20% en adultos.
 - Afectación bilateral extensa (hilios, LLII).
 - Infiltrado nodular (iii calcificaciones posteriores!!!).
 - Derrame 20%. Semiología escasa.
 - Aparece 1-6 días tras rash.
- **Formas progresivas diseminadas:**
 - Niños con hemopatías malignas. Inmunodeprimidos.
 - Diseminación visceral 30%.
 - Mortalidad 7-30%.

Neumonía varicelosa



Varicela

Complicaciones (II)

- **Alteraciones neurológicas:**
 - **Encefalitis:** la más frecuente, tras 3-8 días del rash (hay formas tardías tras 3 semanas):
 - Formas cerebelosas: ataxia, nistagmo, temblor, vértigos (niños).
 - En adultos: alt. sensorio, convulsiones, focalidad (mortalidad 35%).
 - **Mielitis transversa**, Guillain-Barre.
 - **Meningitis aséptica**, **S. Reyes** (encefalopatía aguda + hepatitis o hígado graso. Mortalidad 20%).
- **Otras:**
 - Hepatitis, miocarditis, glomerulonefritis...

Varicela y embarazo

- **Primer trimestre:** varicela congénita.
 - Riesgo < 5%.
 - Hipoplasia miembros, microcefalia, cataratas...
- **Cercana al parto:** complicaciones viscerales.
 - Neumonitis, meningitis...

Herpes Zóster

- Tras infección primaria VVZ queda latente en ganglios de raíz dorsal y nervios craneales.
- El VVZ no se cultiva a partir de ganglios, su ADN se encuentra no integrado en las neuronas (persiste de forma no infecciosa).
- Reactivación por factores no conocidos (la edad y la inmunodepresión la favorecen).
- Todo el año (varicela en primavera).
- 8-10 veces más frecuente en > 60 años (varicela en < 1 año predispone a padecerlo tras los 60 años).

Principales zonas de latencia en el grupos Herpesvirus

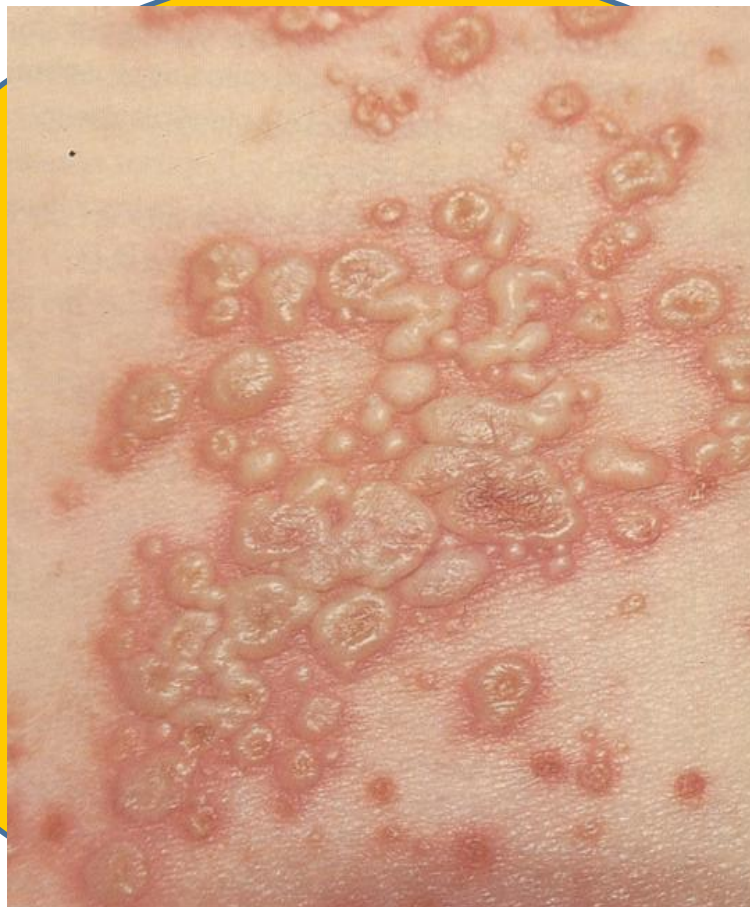
Virus	Lugar de latencia	Otras zonas posibles
VHS-1	Neuronas (ganglio trigemino).	Otros ganglios de n. sensitivos, cerebro, ojo.
VHS-2	Neuronas (ganglio sacro).	Otros ganglios sensitivos.
VVZ	Neuronas (raices dorsales ganglios, n. torácicos, g. trigémino)	Cerebro.
VEB	Linfocitos B (células epiteliales nasofaringe, glándulas salivares submandibulares).	---
CMV	Monocitos, linfocitos, células epiteliales.	Glándulas salivares, túbulo renal.
HHV-6 HHV-7	Linfocitos T.	---
HHV-8	Linfocitos T y B, células mononucleares.	---

Herpes Zóster

Clínica I

- **Pródromos**: 50% con fiebre, malestar, disestesia, hiperalgesia (alodinia) en dermatoma desde 1-4 días antes.
- **Exantema**: vesículas en cúmulos sobre dermatoma, base eritematosa... pústulas (dura 2-3 semanas y puede recurrir en 5% de inmunocompetentes).
- **Dolor**: agudo, lancinante, radicular, con escozor y disestesias (mayor duración a mayor edad).
- **A veces sensibilidad disminuida en dermatoma y generalmente hiperalgesia.**
- **Localización**: segmentos torácicos (50%) y entre pares craneales la rama oftálmica del V.

Herpes Zóster



Herpes Zóster



Herpes Zóster



Herpes Zóster



Herpes Zóster

Complicaciones SN periférico

- **Rama oftálmica del V**: riesgo de queratitis (buscarla si hay lesiones en la nariz –signo de Hutchinson–).
- **Otras ramas del V**: osteonecrosis y exfoliación dental.
- **Afectación del VII**: parálisis facial, rash en oído externo y paladar ipsilateral (S. Ramsay Hunt).
- Oftalmoplegia (III par), neuritis óptica.
- **Zóster cervical**: a veces con paresia de brazos y más raro diafragmática.
- **Zóster lumbosacro**: paresia piernas, disfunción de vejiga o intestino.

Herpes Zóster Oftálmico



S. Ramsay-Hunt (VVZ)



Herpes Zóster

Histología de afectación nerviosa

Inflamación y pérdida neuronal de ganglios correspondientes a distribución segmentaria del rash.

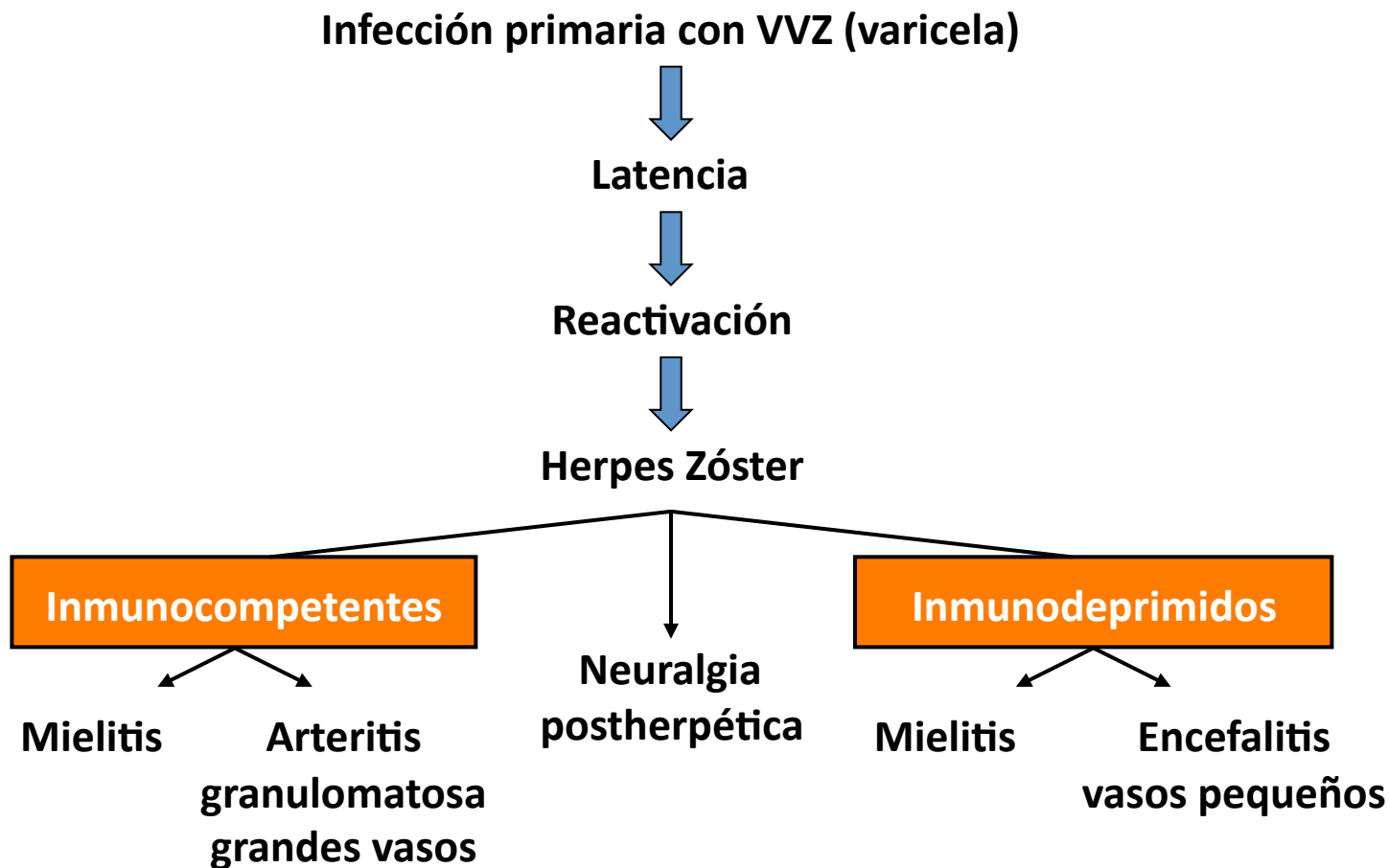
Existe infiltrado linfocítico y vasculitis en los nervios que causan degeneración de raíces sensitivas y motoras, pudiendo extenderse adyacentemente a médula con leptomeningitis localizada, necrosis de sust. gris y variable grado de desmielinización.

Herpes Zóster

Complicaciones: neuralgia postherpética

- Dolor persistente más de 6 semanas tras el rash.
- No suele ocurrir antes de los 50 años.
- Tras los 60 años en el 40% (2 meses en 50%, menos de 1 año en 80%, hay duraciones extremas de hasta 15 años).
- No recurre tras desaparecer.
- Menor incidencia con tratamiento precoz.
- ¿Persistencia de VVZ en ganglios a mayor nivel que en latencia?

Complicaciones neurológicas de la reactivación del VVZ



Gilden DH et al N. Engl. J. Med., 2000, 342: 635.

Herpes Zóster

Complicaciones SNC (I)

- **Mielitis:**

A. Inmunocompetentes: tras varicela o Zóster, a las 1-2 semanas del rash.
Paraparesia con nivel sensitivo y trast de esfínteres.

Suele tener buena evolución. VVZ no se cultiva en LCR, pero se detecta ADN.

B. Inmunodeprimidos: más insidiosa y progresiva, a veces evolución fatal.

Herpes Zóster

Complicaciones SNC (II)

- **Arteritis granulomatosa (encefalitis de vasos grandes):**
 - Cuadro ictal por infarto debido a arteritis de vasos grandes.
 - Semanas o meses tras Zóster del V contralateral.
 - Mortalidad 30%. En LCR pleocitosis mononuclear.
 - Desde 6 semanas a 6 meses tras Zóster. A veces AIT previos.
- **Encefalitis de pequeños vasos:**
 - Semanas o meses tras Zóster. Comienzo subagudo.
 - Cefalea, fiebre, vómitos, convulsiones, alt. conciencia, focalidad (hemiplejia, afasia, etc.). Elevada mortalidad.
 - Más frecuente en inmunodeprimidos.
- **Otros:** meningitis aséptica, Guillain-Barré, parálisis VII...

Herpes Zóster

Otras complicaciones

- **Diseminación visceral:**
 - En inmunodeprimidos (neumonía, esofagitis, miocarditis...).
- **Diseminación cutánea:**
 - En inmunodeprimidos (30%).
- **Oculares:**
 - Tras afectación del V u otros pares craneales (queratitis, iridociclitis, neuritis óptica...).

Herpes Zóster

Diagnóstico y profilaxis

- **Diagnóstico:**

- Clínica.
- Aislamiento viral (poco usado...).
- Ac: IF, ELISA.
- PCR de ADN VVZ (complicaciones).

- **Profilaxis:**

- Existe vacuna virus atenuados.
- Casos seleccionados: mujeres antes de embarazo, remisiones leucemia en niños...

Tratamiento infecciones VVZ

- **Varicela en niño:**
 - Sintomático (aciclovir 5 mg/kg/6 horas?).
- **Varicela complicada** (ej.: neumonía):
 - Aciclovir iv.
10 mg/kg/8 horas iv, 7-14 días.
- **Herpes Zóster inmunocompet.:**
 - Aciclovir po 800 mg x 5.
 - 5-10 días Famciclovir po 250 mg/8 horas.
 - Valaciclovir po 1 g/8 horas.
- **Herpes Zóster inmunodepr.:**
 - Aciclovir iv, 7-14 días.
- **Complicaciones neurológicas:**
 - Aciclovir iv.
- **Neuralgia posherpética:**
 - ¿Aciclovir o Famciclovir po?
 - Más tratamiento del dolor.

Herpes Zóster

Tratamiento

- **Aciclovir**: 800 mg/4 horas (5 tomas) 7-10 días.
- **Famciclovir**: 500 mg/8 horas 7 días.
- **Valaciclovir**: 1.000 mg/8 horas 7 días.

Opciones terapéuticas en neuralgia posherpética

- Opiáceos.
- Antidepresivos tricíclicos.
- Gabapentina.
- Capsaicina tópica.
- Lidocaina tópica.

Virus Epstein-Barr (VEB)

Características

- Familia Herpesviridae.
- Extensión universal (90% adultos con Ac).
- Infección inaparente en infancia.
- Transmisión directa (saliva... «besos»).
- Portadores asintomáticos. Virus intermitentemente en saliva de quienes padecieron la infección (hasta 18 meses). Se cultiva en faringe de 10-20% sanos y mayor proporción en inmunodeprimidos.

Virus Epstein-Barr (VEB)

Primoinfección

- Tras primoinfección permanece de por vida en organismo (santuario: ¿glándulas salivares?).
- Reactivaciones periódicas, generalmente asintomáticas.
- Primoinfección en adulto joven: M.I.

Principales zonas de latencia en el grupos Herpesvirus

Virus	Lugar de latencia	Otras zonas posibles
VHS-1	Neuronas (ganglio trigemino).	Otros ganglios de n. sensitivos, cerebro, ojo.
VHS-2	Neuronas (ganglio sacro).	Otros ganglios sensitivos.
VVZ	Neuronas (raices dorsales ganglios, n. torácicos, g. trigémino)	Cerebro.
VEB	Linfocitos B (células epiteliales nasofaringe, glándulas salivares submandibulares).	---
CMV	Monocitos, linfocitos, células epiteliales.	Glándulas salivares, túbulo renal.
HHV-6 HHV-7	Linfocitos T.	---
HHV-8	Linfocitos T y B, células mononucleares.	---

Virus Epstein-Barr (VEB)

Antígenos virales

- **VCA** («Viral Capside Antigen»).
- **EA** («Early Antigen») precoces.
- **EBNA** («EB Nuclear Antigens»).

Virus Epstein-Barr (VEB)

Fisiopatología (I)

- Virus transmitido por saliva.
- Infecta células epiteliales bucofaríngeas y glándulas salivares.
- Linfocitos B infectados por contacto con estas células o directamente (linfocitos en criptas amigdalares).
- * La gp 350 de la envoltura viral se une al receptor.
- CD21 (receptor del componente C3d del complemento).

Virus Epstein-Barr (VEB)

Fisiopatología (II)

1. En células epiteliales infectadas, durante período de incubación, se replica el virus y se disemina por la circulación.
2. En linfocitos B el VEB inmortaliza las células:
 - Inicialmente proliferan y se expanden (hasta 1% de linfocitos B infectados).
 - Sólo un pequeño % libera viriones.
 - Los linfocitos B transformados por VEB se activan policlonalmente y producen Ac frente a multitud de Ag (plaquetas, neutrófilos, Ag. nucleares, ampicilina, etc.), incluyendo los Ac heterófilos (inespecíficos).

Virus Epstein-Barr (VEB)

Fisiopatología (III)

- La respuesta inmune celular (células NK, linfocitos T citotóxicos, etc.) es la responsable del cuadro clínico.
- Los linfocitos «atípicos» son linfocitos T (expresión de la respuesta inmune celular).
- Se produce tumefacción de tejido linfoide (expansión clonal de linfocitos T + expansión clonal de linfocitos B).
- Los linfocitos B inmortalizados por VEB expresan en superficie péptidos derivados de Ag virales que son reconocidos por las células de la inmunidad celular que eliminan estos clones de linfocitos B de proliferación activa.

Virus Epstein-Barr (VEB)

Fisiopatología (IV)

- El genoma viral del VEB restringe la expresión de Ag virales. Se expresa sólo Ag nucleares (EBNA) y proteínas latentes de membrana (LMP) –mecanismo de escape viral–.
- Estos linfocitos B ya no son reconocidos por inmunidad celular y mantienen la latencia de la infección (célula B memoria).
- Constituyen 1-50 linfocitos B de cada millón.
- Un deterioro de la respuesta inmune celular, favorece la proliferación de estas células B infectadas por VEB.

Virus Epstein-Barr (VEB)

Anatomía patológica

- Prototipo de trastorno linfoproliferativo autolimitado.
- Hiperplasia generalizada de sistema linfoide.
- Adenopatías. Hiperplasia paracortical y folicular.
- Bazo: congestión, frecuentes hemorragias focales.
- Infiltración difusa de otras estructuras linfoides (amígdalas, corazón, riñones...).

Virus Epstein-Barr (VEB)

Mononucleosis infecciosa

- Primoinfección por VEB.
- Contagio en infancia (< 3 años): asintomática (inadvertida, sin Ac heterófilos).
- Contagio a los 4 años: 50% clínica leve, (80% con Ac heterof.).
- Contagio adolescencia: 10% clínica de MI (resto asintomático o leve, 90% con Ac heterofilos).
- En > 40 años es excepcional, formas atípicas.

Mononucleosis infecciosa

- **Periodo de incubación:** 30-50 días.
- **Clínica caracterizada por:** odinofagia, fiebre, adenopatías, esplenomegalia y linfomonocitosis.
- **No siempre se presenta completo.**

Mononucleosis infecciosa (MI)

Clínica

- **Fiebre alta**: hasta 14 días.
- **Faringoamigdalitis**: 1 semana, en 10% enantema petequiral.
- **Adenomegalias**: predominio cervical post (semanas a 2 meses) en 80-90%
- **Esplenomegalia**: 50% (1 mes).
- **Hepatomegalia**: no cte. (15%).
- **Exantema**: 5% (más si ampicilina) fugaz.
- **Otros**: cefalea, artromialgias, artritis...

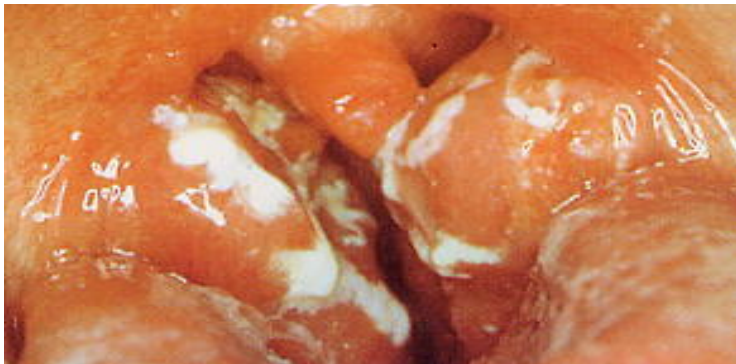
Mononucleosis infecciosa (MI)

Signos más frecuentes

Signos	Rango (%)
Linfadenopatías	93-100
Faringitis	69-91
Fiebre	63-100
Esplenomegalia	50-63
Hepatomegalia	6-14
Enantema	5-13
Ictericia	4-10
Rash	0-15

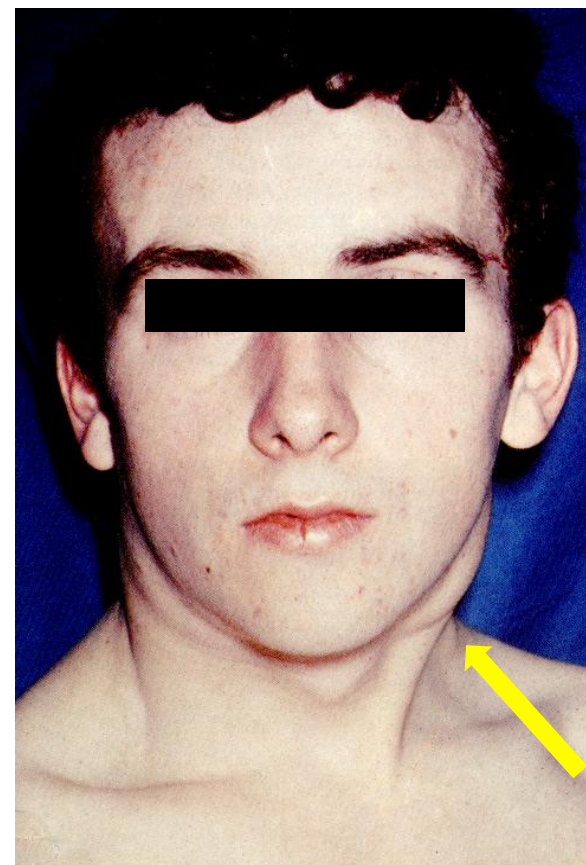
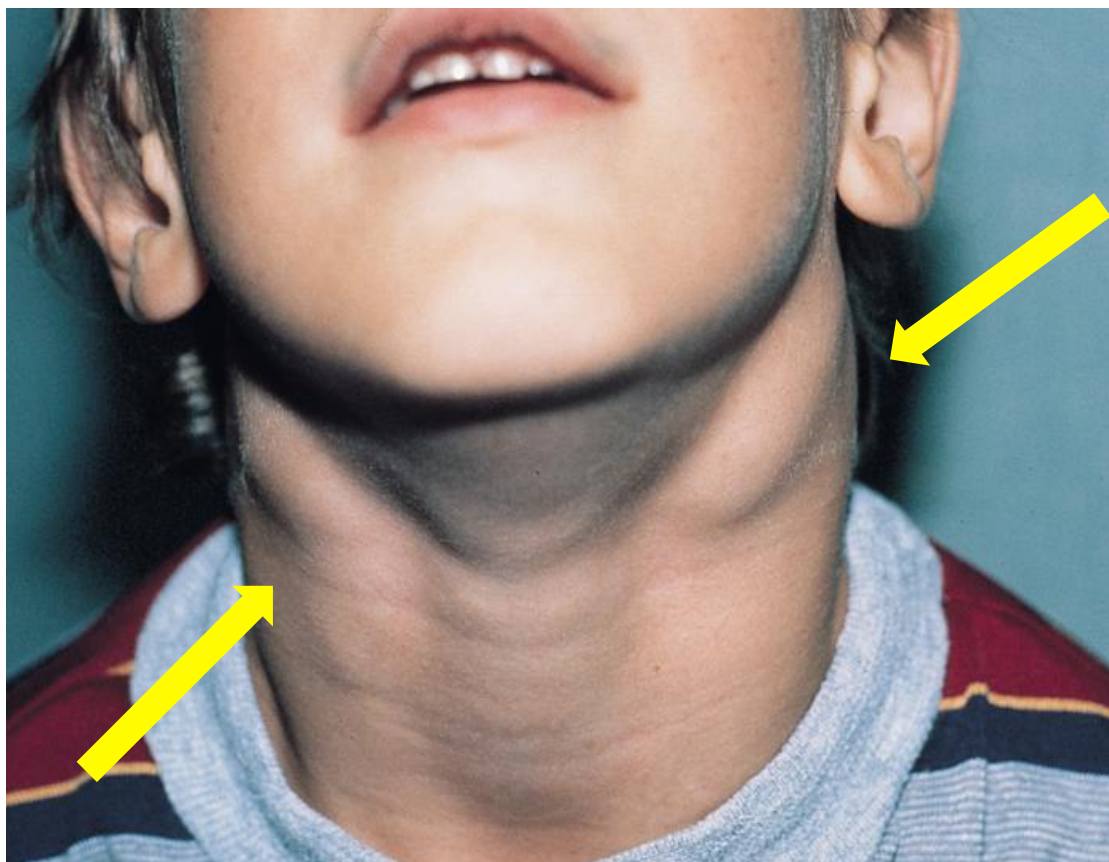
Mononucleosis infecciosa (MI)

Faringoamigdalitis



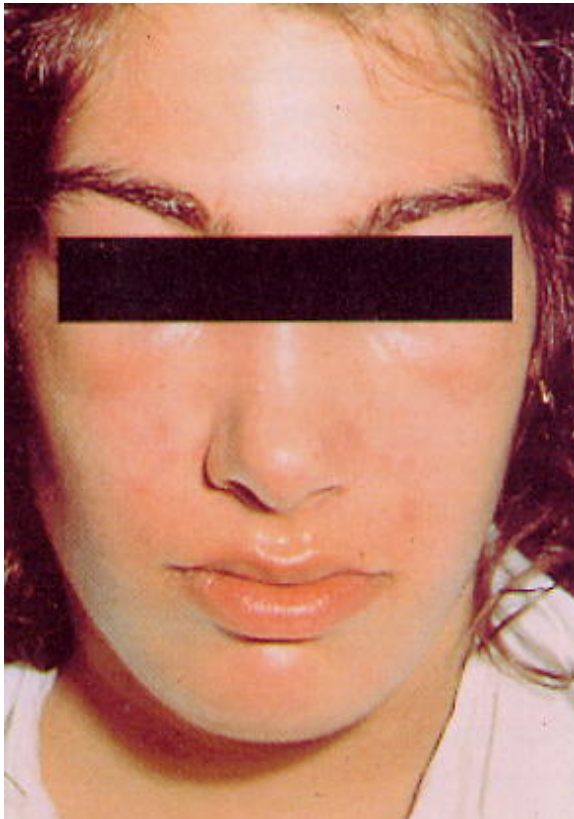
Mononucleosis infecciosa (MI)

Adenopatías cervicales



Mononucleosis infecciosa (MI)

Rash cutáneo



Mononucleosis infecciosa (MI)

Complicaciones

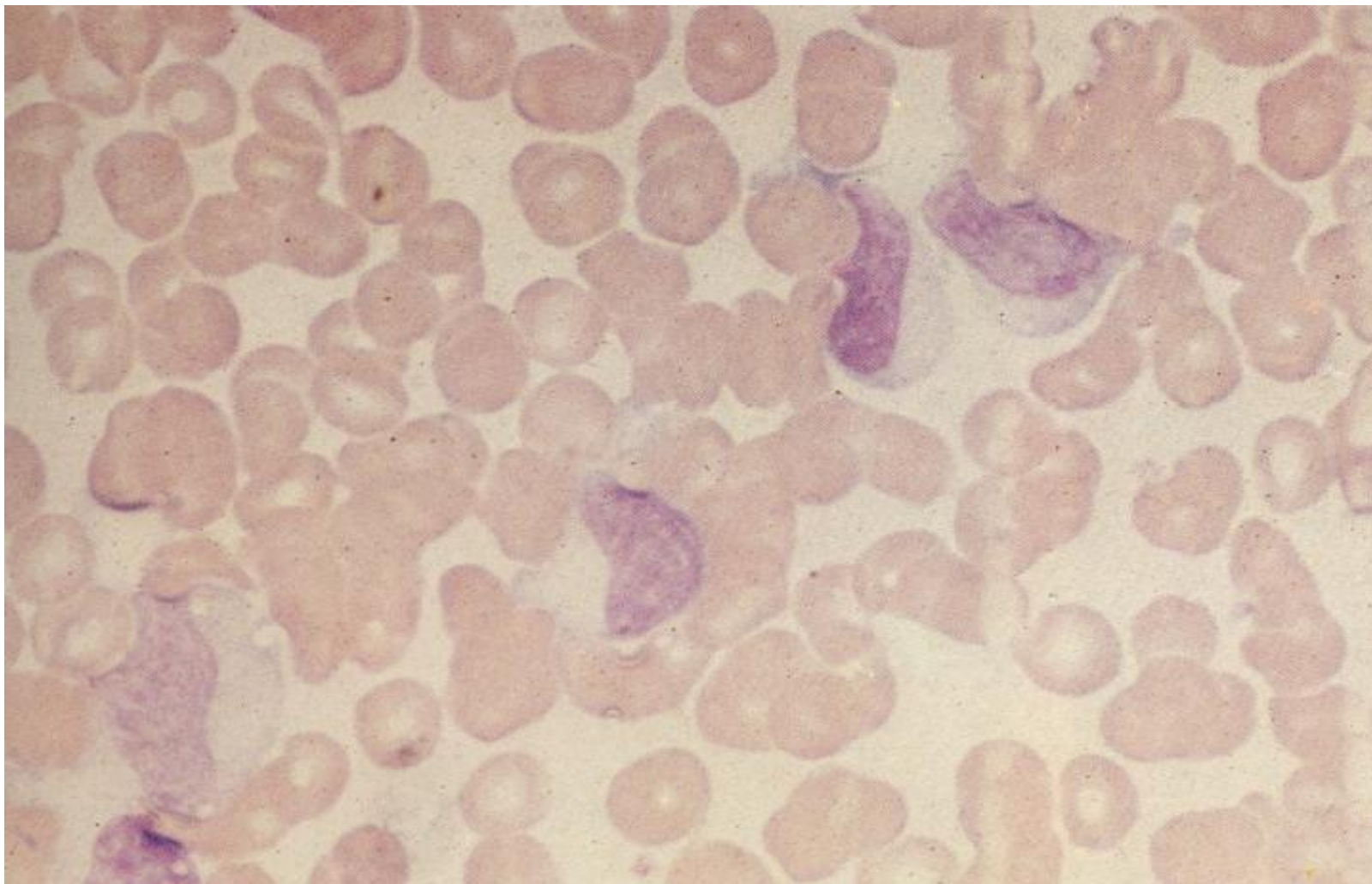
- **Rotura de bazo**: clásica pero rara.
- **Neurológicas**: raras (<1%).
 - Meningitis viral, encefalitis, mielitis.
 - Parálisis VII perif., neuritis óptica, Guillain-Barre...
- **Hematológicas**:
 - A. hemolítica autoinmune (crioglobulinas IgM anti-i) en 3%, en 2-3ª semana.
 - Síndrome hemofagocítico, trombopenia, neutropenia...
- **Alt. hepáticas**: rara vez ictericia (elevación de GOT, GPT, F. alcalina, gamma GT).
- **Otras**: cardíacas (miocarditis), renales (NI), hipogamma, artritis, pancreatitis....

Mononucleosis infecciosa (MI)

Datos hematológicos

- **Leucocitosis**: < 30.000/ml a expensas de células mononucleares.
- **Neutropenia** relativa y absoluta (60-90%).
- **Trombopenia**.
- **Células linfomonocitarias ó células de la MI**: del 30 al 90% de linfocitos son atípicos. Son células jóvenes de estirpe T, precoces (disminuyen en 3 semanas). Citoplasma vacuolado y basófilo con núcleo lobulado hendido (células de Downey).

Linfocitos atípicos de la M.I.



Mononucleosis infecciosa (MI)

Ac heterófilos

Prueba de Paul-Bunnell:

- Detecta aglutininas frente a hematíes de carnero.
- Estos Ac pueden aparecer en otras situaciones de forma inespecífica (Ac de Forssman en 6-7% sanos).
- La adsorción con células riñón cobaya (retira los inespecíficos) y hematíes de buey, aumenta especificidad.
- Título igual o mayor de 1/32 diagnósticos.
- Presentes en algún momento en 90%.
- 40% en primeras, 60% en segundas, 80-90% en terceras.
- Falsos positivos en 6-12%.

Mononucleosis infecciosa (MI)

Ac específicos

- **Anti-VCA:**
 - IgG son precoces y se mantienen indefinidamente (útiles si $> 1/1280$).
 - IgM específicos de fase aguda (difíciles de medir) desaparecen en 3 meses.
- **Anti-EA:** tipo D (difuso) y R (restringido).
 - Los D aparecen en 2-4 semanas y desaparecen en 3-6 meses (70% MI agudas), se relacionan con gravedad y duración de clínica.
 - Los R persisten años, relación con curso atípico y L. de Burkitt.
- **Anti-EBNA:** tardíos (3-4 semanas), persisten siempre.

Serología infección VEB

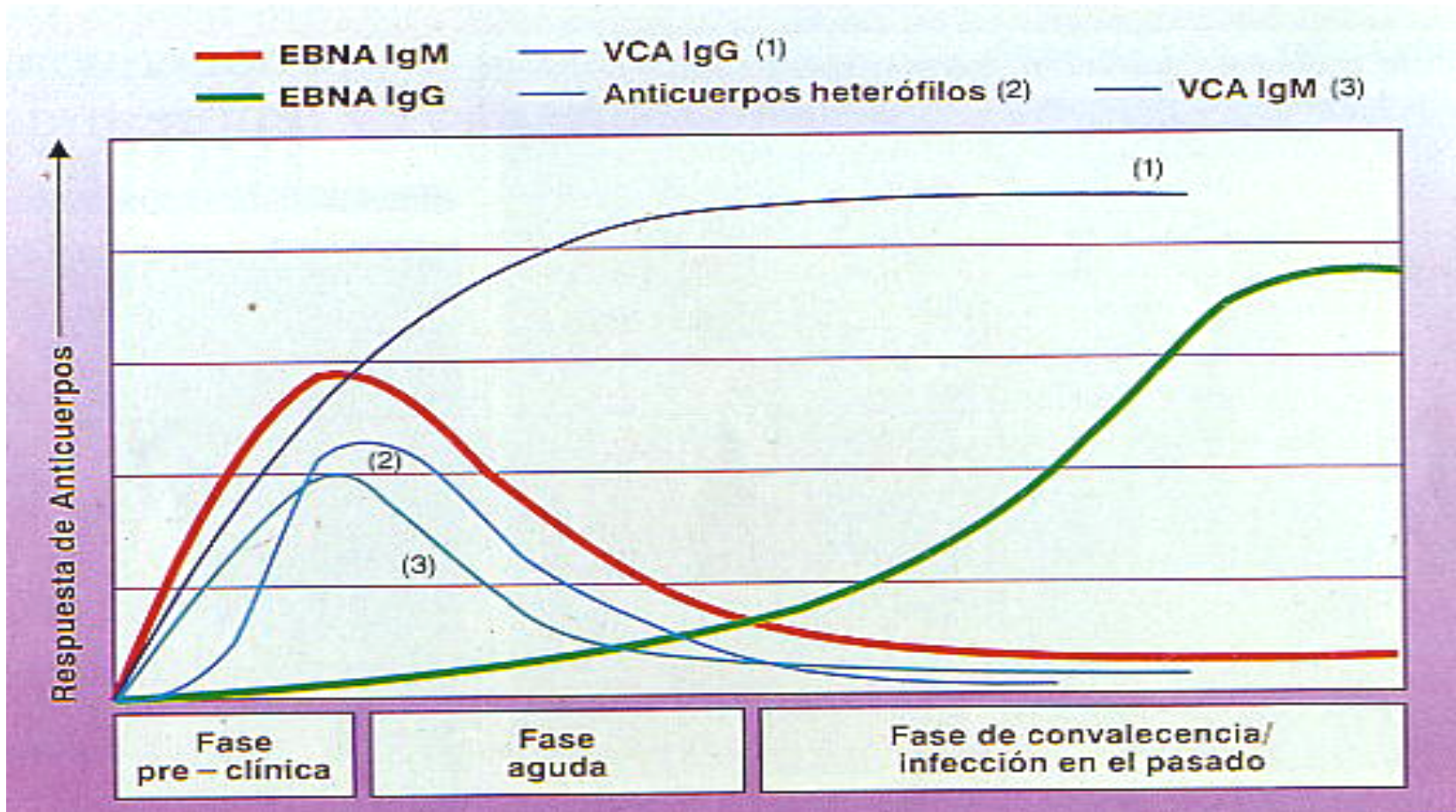
	VCA IgM	VCA IgG	EA-D	EA-R	EBNA IgG	Heterófilo
Ninguna exposición previa	---	---	---	---	---	---
Aguda (reciente)	+	+	±	---	---	+
Pasada (convalecencia)	---	+	---	---	+	---
Reactivación	(±)	+	±	(±)	+	(±) raro

Resumen anticuerpos frente al VEB

Anticuerpos específicos	Tiempo de aparición en mononucleosis infecciosa	Porcentaje de casos de mononucleosis inducida por VEB con anticuerpo	Persistencia	Comentarios
Antígenos de la capsida viral				
IgM ACV	En la presentación clínica	100	4-8 semanas	Altamente sensible y específica pero difícil de llevar a cabo
IgG ACV	En la presentación clínica	100	Toda la vida	Título alto en la presentación y persistencia durante toda la vida hace que el IgG ACV sea más útil como herramienta epidemiológica que como diagnóstico de casos individuales
Antígenos precoces				
Anti-D	Picos a las 3-4 semanas después del inicio	70	3-6 meses	Se correlaciona con enfermedad grave; también presente en carcinoma nasofaríngeo
Anti-R	De 2 semanas a varios meses después del inicio	Bajo	de 2 meses a > 3 años	Se ve ocasionalmente con enfermedad inhabitualmente grave o prolongadamente grave; también se ve en el linfoma de Burkitt africano
Antígeno nuclear Epstein-Barr (ANEB)	3-4 semanas después del inicio	100	Toda la vida	La aparición tardía es útil en el diagnóstico de casos heterófilos negativos
Antígenos solubles fijadores de complemento (anti-S)	3-4 semanas después del inicio	100	Toda la vida	La aparición tardía ayuda en el diagnóstico de casos heterófilos negativos
Anticuerpos neutralizantes	3-4 semanas después del inicio	100	Toda la vida	Técnicamente difícil de llevar a cabo

Mononucleosis infecciosa (MI)

Evolución de los diferentes Ac



VEB

Otros cuadros clínicos

- **Linfoma de Burkitt:** anti-EA (R) y anti-VCA.
- **Ca. nasofaringe:** anti-EA (D).
- **Síndrome linfoproliferativos:** linfomas B en transplantados y SIDA.
- **Leucoplasia vellosa:** en VIH.
- **Síndrome de «fatiga crónica»:** ?
- **Infección crónica:** fiebre, pancitopenia, adenopatías, hepatoesplenomegalia...

Síndrome «mononucleosis-like»

- CMV.
- Toxoplasma gondii.
- VIH.
- Hepatitis viral.
- Leptospirosis.
- Rubeola.
- Linfoma, leucemia.
- Otros: adenovirus, VHS...

Mononucleosis infecciosa (MI)

Tratamiento

- Tratamiento sintomático.
- Antibiótico si sobreinfección bacteriana (30%).
- No aconsejable corticoides.
- Antivirales eficaces «*in vitro*» no valen en clínica.
- No existe profilaxis.

Citomegalovirus (CMV)

Características

- **Virus ADN de doble hélice, cápside icosaédrica y envoltura lipídica.**
- **«*In vitro*» sólo crece en fibroblastos humanos.**
- **Es un herpesvirus que se distingue por:**
 - Efecto citopático lento.
 - Inclusiones citoplasmáticas (más nucleares de grupo).
 - Individualidad antigénica.
 - Patología bien diferenciada.

Citomegalovirus (CMV)

Epidemiología (I)

- Distribución universal.
- Favorecida por hacinamiento y falta de higiene.
- La propagación requiere exposición íntima, repetida y prolongada.
- Frecuente infección perinatal y primera infancia (virus en leche, saliva, heces, orina...).
- 50% familiares de niño infectado seroconvierten en 6 meses.
- El porcentaje de seropositividad aumenta con edad (47% entre 10-12 años, 68% entre 15-35 y 81% entre 36-60 años).

Citomegalovirus (CMV)

Epidemiología (II)

- **Tras primoinfección (muchas veces asintomática) hay un período de latencia (el virus puede asentar en múltiples órganos).**
- **Reactivaciones en relación con inmunosupresión de células T:**
 - a) Transplantes.
 - b) Tratamiento citostáticos e inmunosupresores.
 - c) Inmunodeprimidos.

Citomegalovirus (CMV)

Transmisión

- **Madre- hijo:**
 - Transplacentaria: rara (0,5-2 %).
 - Durante el parto (cervix contaminado).
 - Lactancia (leche o secreciones respiratorias).
- **Sangre y tejidos:**
 - Transfusiones (< 1% inmunocompetentes).
 - Transplantes MO y organos sólidos (importancia profilaxis).
- **Sexual:**
 - Tanto homo como heterosexual. Mayor prevalencia en promiscuos y antecedentes de ETS.
- **Contacto prolongado:**
 - Secreciones respiratorias, orina...

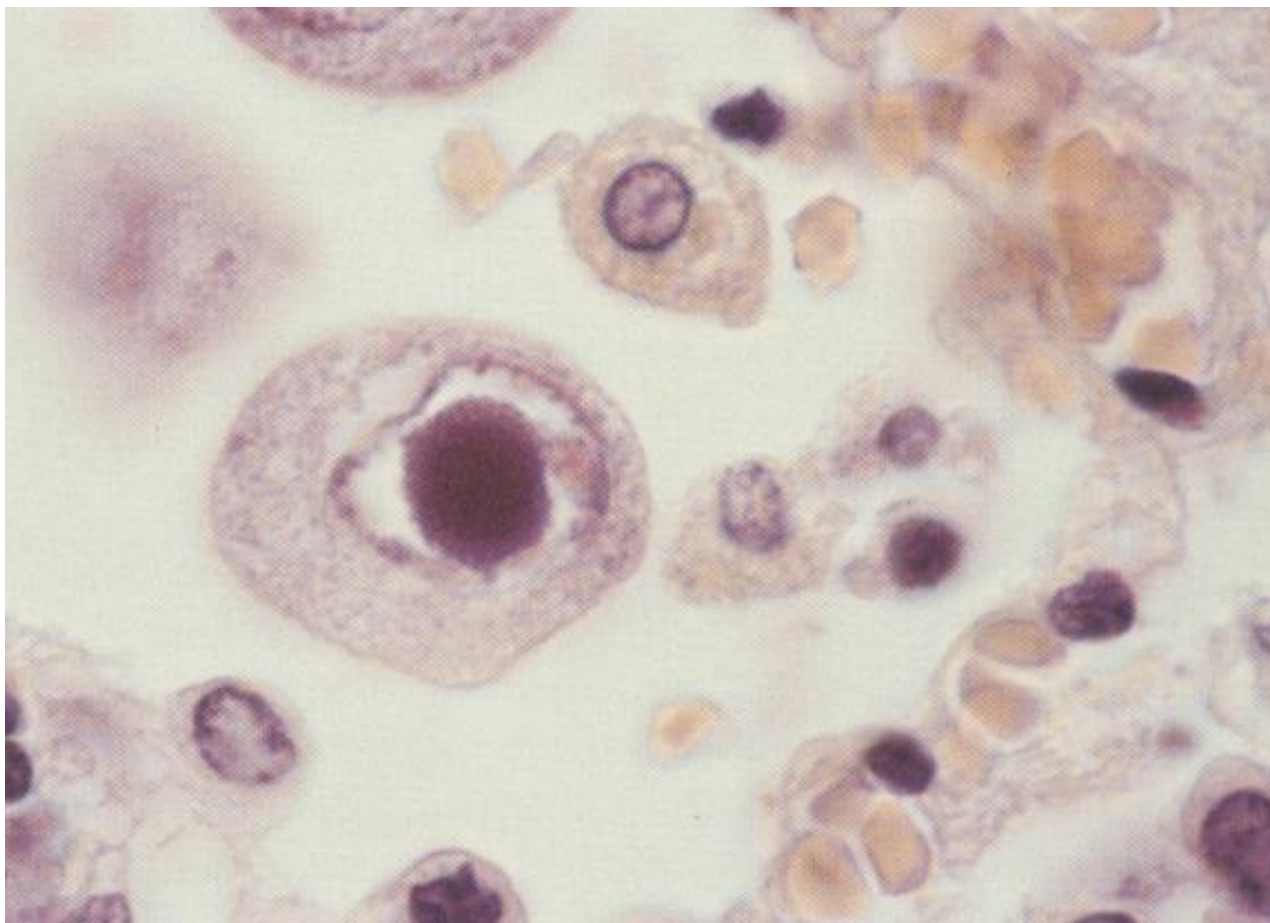
Citomegalovirus (CMV)

Histología

- **Células gigantes con inclusiones múltiples:**
 - Acidófilas intranucleares (centrales-halo claro).
 - Basófilas intraprotoplasmáticas.
- **Observables en sedimento de orina, LBA, biopsias...**

Citomegalovirus (CMV)

Cuerpos de inclusión



Citomegalovirus (CMV)

Manifestaciones clínicas en inmunocompetentes (I)

- **Mononucleosis por CMV:**

- Forma de presentación más frecuente en inmunocompetentes.
- Cuadro similar a M.I. con Paul-Bunell neg (causa más frecuente).
- Incubación 20-60 días... Suele durar 2-6 semanas.
- Especialmente en adultos jóvenes sexualmente activos.
- Fiebre prolongada (¡¡¡a veces hasta 1 año!!!).
- Faringitis y adenopatías mucho menos frecuentes.
- Linfocitosis >50% con >10% linfocitos atípicos.
- Recuperación sin secuelas. Larga astenia (meses) posviral.

- **S. Postperfusión:**

- El mismo cuadro anterior con el antecedente de la transfusión.

Citomegalovirus (CMV)

Manifestaciones clínicas en inmunocompetentes (II)

Mucho más raramente:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sangre:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia hemolítica por aglutininas frías anti-I. - Trombocitopenia (tardía). • <u>Hígado:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones pruebas hepáticas. - Rara vez hepatitis granulomatosa. • <u>SNC:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Meningitis aséptica. - Encefalitis de pronóstico favorable. - Guillain-Barré, mielitis transversa, etc. | <ul style="list-style-type: none"> • <u>G.I.:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Esofagitis, gastritis, colitis, etc. (úlceras múltiples). • <u>Pulmón:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonitis. • <u>Cardiovascular:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Miocarditis, pericarditis. • <u>Ojos:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Retinitis. • <u>Otras:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Artromialgias, rash inespecífico, FOD. |
|---|--|

Citomegalovirus (CMV)

Infección congénita

La infección primaria por CMV durante el embarazo se transmite en 40% de los casos al feto que presentará:

- **Infección asintomática** (en el 90% de los casos):
De ellos hasta un 15% tienen riesgo de secuelas tardías en los primeros años (hipoacusia, retraso psicomotor, alt. oculares, etc.).
- **Infección sintomática** (5-10%) en forma de:
 - **Enfermedad de inclusiones citomegálicas (50%):**
Rash petequial (75%), hepatoesplenomegalia (60%), ictericia (65%) y una afectación multiórgano en el 30-40% (microcefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, distress, convulsiones, trombopenia...).
 - **Mortalidad 20-30%.**
- **Formas leves** (50%): esplenomegalia, trombopenia, etc.
En estos casos, hasta el 90% desarrollarán secuelas tardías como sordera, retardo mental, alt. oculares o dentales, etc.

Citomegalovirus (CMV)

Infección perinatal

- Infección en el canal del parto (cérvix), durante la lactancia o a partir de secreciones de la madre.
- La gran mayoría asintomáticos.
- En otros, especialmente prematuros, a veces cuadros como neumonitis intersticial, hepatitis, exantemas, adenopatías, linfocitosis atípica, etc.
- Con frecuencia, la eliminación del virus persiste meses o años.

Citomegalovirus (CMV)

Clínica (II). Inmunodeprimidos

- **Inmunodeprimidos: ¡transplantes!**
 - S. mononucleosis-like.
 - Neumonía intersticial (grave).
 - Hepatitis.
 - Esofagitis, colitis.
 - Coriorretinitis.
 - Infección diseminada: pulmón, páncreas, riñón, MO, suprarrenales...
- **SIDA:**
 - Esofagitis por CMV.
 - Enterocolitis.
 - Coriorretinitis (la más frecuente).
 - Neumonitis...

CMV en el huésped inmunodeprimido

Población	Factores de riesgo	Principales síndromes	Tratamiento	Prevención
Feto	Inf. materna. Prematuridad.	Enfermedad de inclusiones citomegálicas.	Ninguno.	Evitar exposición.
Receptor Transplante órgano	Donante + Receptor – Inmunodepresión.	Leucopenia febril. Neumonía. Enf. digestiva.	Ganciclovir.	Compatibilidades Ig antiCMV. Ganciclovir aciclovir.
Receptor Transplante MO	Enf. injerto- huésped, edad, viremia.	Neumonía. Enf. digestiva.	Ganciclovir + Ig antiCMV.	Ganciclovir aciclovir.
SIDA	< 100 CD4. Positividad CMV.	Retinitis. Enf. digestiva. SNC.	Ganciclovir. Foscarnet. Cidofovir.	Ganciclovir po.

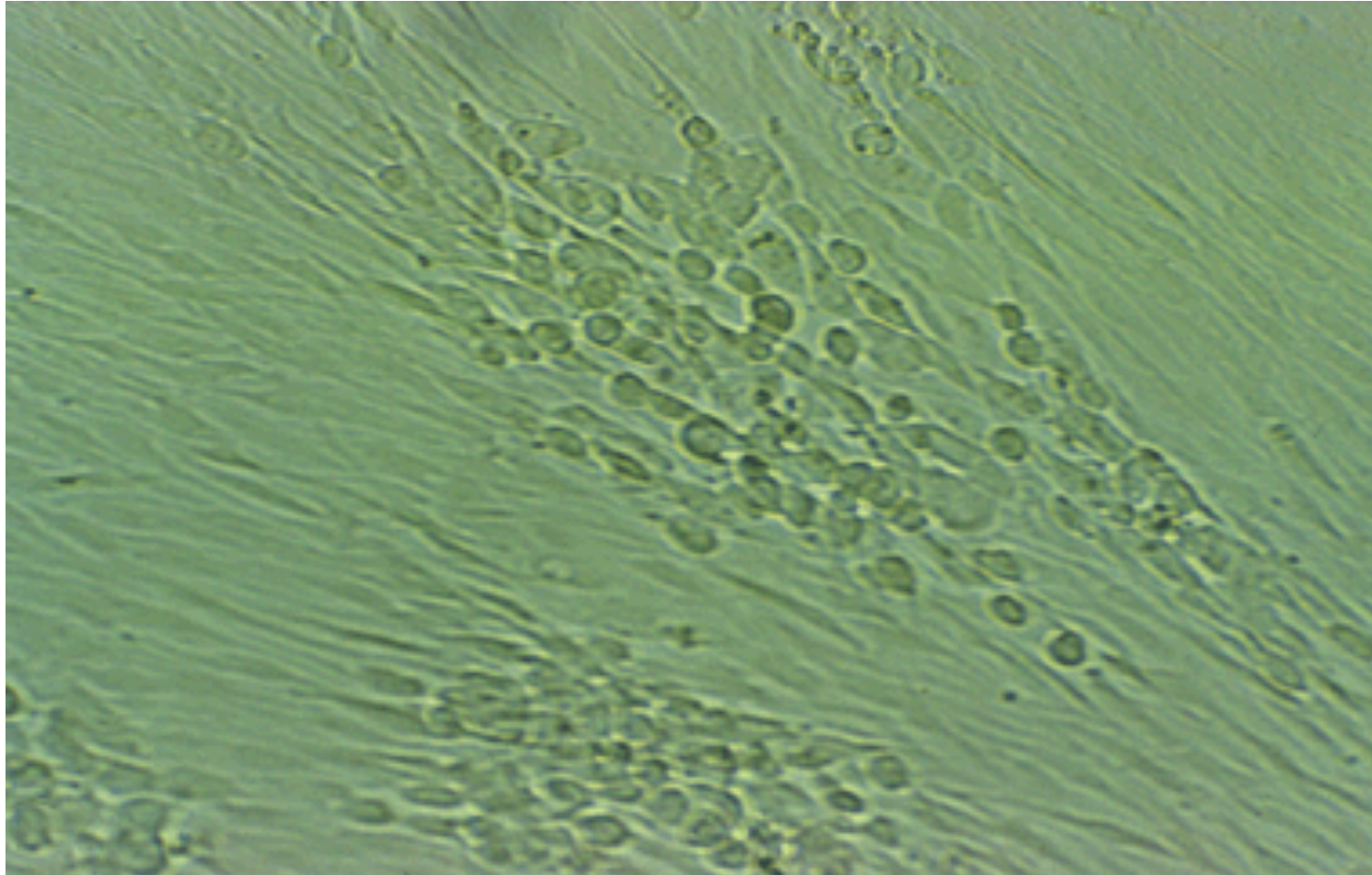
Citomegalovirus (CMV)

Diagnóstico (I)

Técnicas clásicas:

- a) **Serología**: evidencia indirecta. Diagnóstico sólo de probabilidad (para infección activa). Múltiples técnicas (FC, ELISA, RIA, aglutinación...).
- Ac IgM: sugieren seroconversión reciente pero pueden persistir meses.
 - Ac IgG: aumento título x 4 (en 2-4 semanas).
- b) **Cultivo**: en fibroblastos humanos (efectos citopáticos). Lento (1-6 semanas para ver dichos efectos). Su presencia no siempre indica enfermedad activa (en orina y garganta intermitente durante meses tras infección aguda en inmunocompetentes...).
- c) **Histología**:
- Cuerpos de inclusión en diversos tejidos.
 - Célula gigante con c. de inclusión en sedimento orina (poco rentable, no indica enf. actual).

Cell culture monolayer of human foreskin fibroblast cells, showing typical focal cytopathic effect of CMV



Citomegalovirus (CMV)

Diagnóstico (II)

Técnicas nuevas:

a) Detección de Ag precoces (pp65):

Se usan Ac monoclonales para detectar.

- Antigenemia (buena relación con viremia).
- Antígenos en otros fluidos.
- Sobre muestras tisulares.
- «Shell vial cultures» detecta replicación precoz (48 horas).
(cultivo monocapa + centrifugación + Ac monoclonal).

b) Amplificación molecular:

Sobre todo PCR (útil en SNC).

Citomegalovirus (CMV)

Tratamiento

- **Pronóstico:** benigno en sanos. En inmunodeprimidos puede ser mortal...
- **Tratamiento:**
 - Ganciclovir (iv, oral...).
 - Foscarnet (iv).
 - Cidofovir (iv).

Eficacia en coriorretinitis (menor otras localizaciones).

Interferón en prevención de transplantes.

Poco eficaces otros antivirales.

Herpesvirus humano 6 (HVH-6)

- Similar a CMV.
- Tiene 2 variantes:
 - a) Inmunodeprimidos.
 - b) Exantema súbito.
- Primoinfección precoz (90% a los 3 años).
- Mecanismo de transmisión: similar VEB (saliva), posible transmisión vertical.
- ¿Latencia en monocitos?
- Replica mejor en células T activadas, pero también en monocitos, NK, fibroblastos, células gliales, etc. (receptor celular CD46).

Herpesvirus humano 6 (HVH-6)

Clínica

- Exantema súbito (*roseola infantum* o sexta enfermedad).
- Síndromes febriles autolimitados en niños < 3 años (¿predisposición convulsiones febriles?).
- Síndrome «mononucleosis- like».
- ¿Síndrome hemofagocítico maligno?
- Inmunodeprimidos: fiebre, exantema, hepatitis, neumonitis, encefalitis, depresión MO, rechazo injerto... (**combinaciones**).
- Papel en ¿esclerosis múltiple?, ¿linfomas?, ¿síndrome «fatiga crónica»?

Herpesvirus humano 6 (HVH-6)

- **Diagnóstico:**

- Serología: IFA, RIA, neutralizantes, etc.
- Ac monoclonales frente a Ag. virales.
- Amplificación del ADN (PCR).

- **Tratamiento:**

In vitro son útiles los fármacos con actividad frente a CMV pero no hay experiencia in vivo.

Human herpesvirus 7 (HHV-7)

- Muy similar al HHV-6 (aislado en 1990).
- Universal (> 95% adultos tienen Ac).
- Inf. primaria generalmente en infancia.
- Aislado en saliva incluso de sanos.
- Linfotrópico (replica en linfocitos CD4).
- Podría reactivar otros virus (¿HHV-6, VEB, CMV...?).

Human herpesvirus 7 (HHV-7)

- **Clínica:**

- La inf. primaria podría ser similar a la del HHV-6 (enfermedad aguda respiratoria febril +/- rash en niños).
- Papel discutido en: pityriasis rosae, convulsiones febriles.
- ¿Papel facilitador de infecciones CMV en transplantes?

- **Diagnóstico:**

- Serología: IFA, ELISA... (¡¡¡reacciones cruzadas con HHV-6!!!).
- PCR.

- **Tratamiento:**

- *In vitro* son útiles los fármacos anti-CMV.

Herpesvirus asociado a Kaposi o KSHV (HHV-8)

- Identificado en 1994, genoma ya secuenciado, codifica quimocinas (IL6).
- Es un **gammaherpesvirus** (como VEB) y se asocia a tumo-res y trastornos linfoproliferativos.
- Asociado a **S. Kaposi**, linfomas células B de cavidades, enfermedad de Casttelman, plasmocitomas...
- Por PCR se identifica ADN en 50% de Kaposi en sangre y en 100% en lesiones.

Herpesvirus asociado a Kaposi o KSHV (HHV-8)

- Distribución no universal, se superpone a la del S. Kaposi.
- Seroprevalencia: África 50%, USA 10%, Japón 0,1%...
- El 100% de S. Kaposi en inmunocompetentes tienen Ac, (70-90% en los demás).
- Transmisión: en países desarrollados sexual (homo > hetero).
En África también vertical, afecta a niños y adolescentes (¿saliva?).
Transplantados.

Prevalencia de Ac anti-HHV8 en algunas subpoblaciones españolas

	Positivos/testados	% positivos
Niños	0/100	
Donantes sangre	40/613	6,5
VIH negativos		
- ADVP	15/28	11,7
- Heterosexuales	24/148	16,2
- Homosexuales	42/150	28,0
VIH positivos		
- ADVP	29/254	11,4
- Heterosexuales	23/125	18,4
- Homosexuales	157/181	86,7

Soler M et al. AIDS Rev., 2001, 3: 44-51

Variantes del Sarcoma de Kaposi

Variante	Grupo de riesgo	Supervivencia
Clásica	Anciano Europa Este o Mediterráneo	Años-décadas
Endémica	Niño y adulto africano	Meses-años
Asociado a transplante	Transplantados	Meses-años
Epidémica (asociado a SIDA)	Infección VIH en homosexualales	Semanas-meses