

Virus Herpes

M. Paz
(UMG 2014)

Virus Herpes

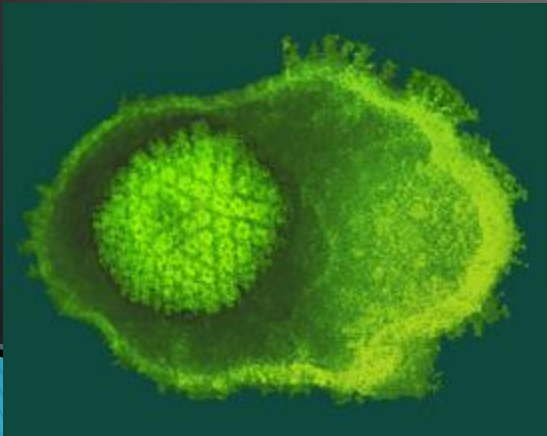
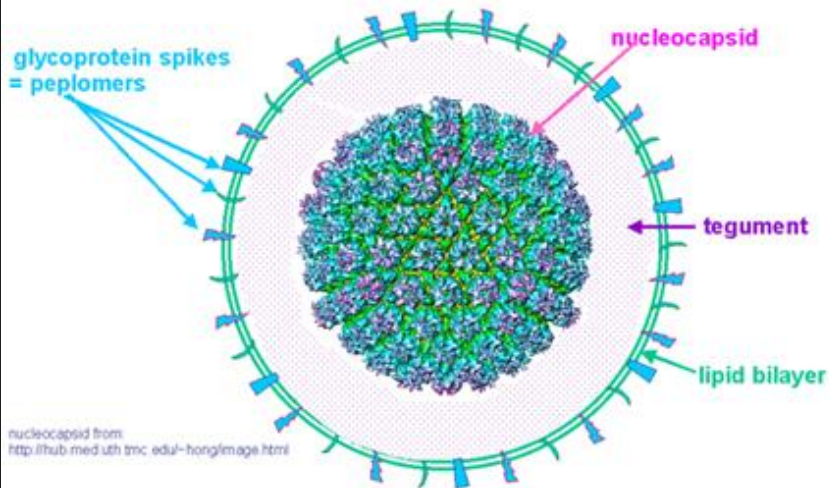
- Causa principal de enfermedad viral humana, después de los virus de influenza y del resfriado común.
- Causa enfermedad obvia o permanece silencioso por muchos años hasta que es reactivado.
- Latín *herpes* y griego *herpein* = avanzar a rastras
 - Refleja la naturaleza de la diseminación de las lesiones de la piel causadas por muchos tipos de virus herpes
- Familia Herpesviridae (25 miembros)
- Ocho o más tipos infectan al hombre

Virus Herpes que infectan al hombre

- Herpes simplex tipo I (HSV-I)
- Herpes simplex tipo II (HSV-II)
- Virus de Epstein Barr (VEB)
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus de Varicella zoster (VVZ)
- Virus herpes humano 6 (VHH-6)
 - exanthum subitum o roseola infantum
- Virus herpes humano 8 (VHH-8)
 - Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi

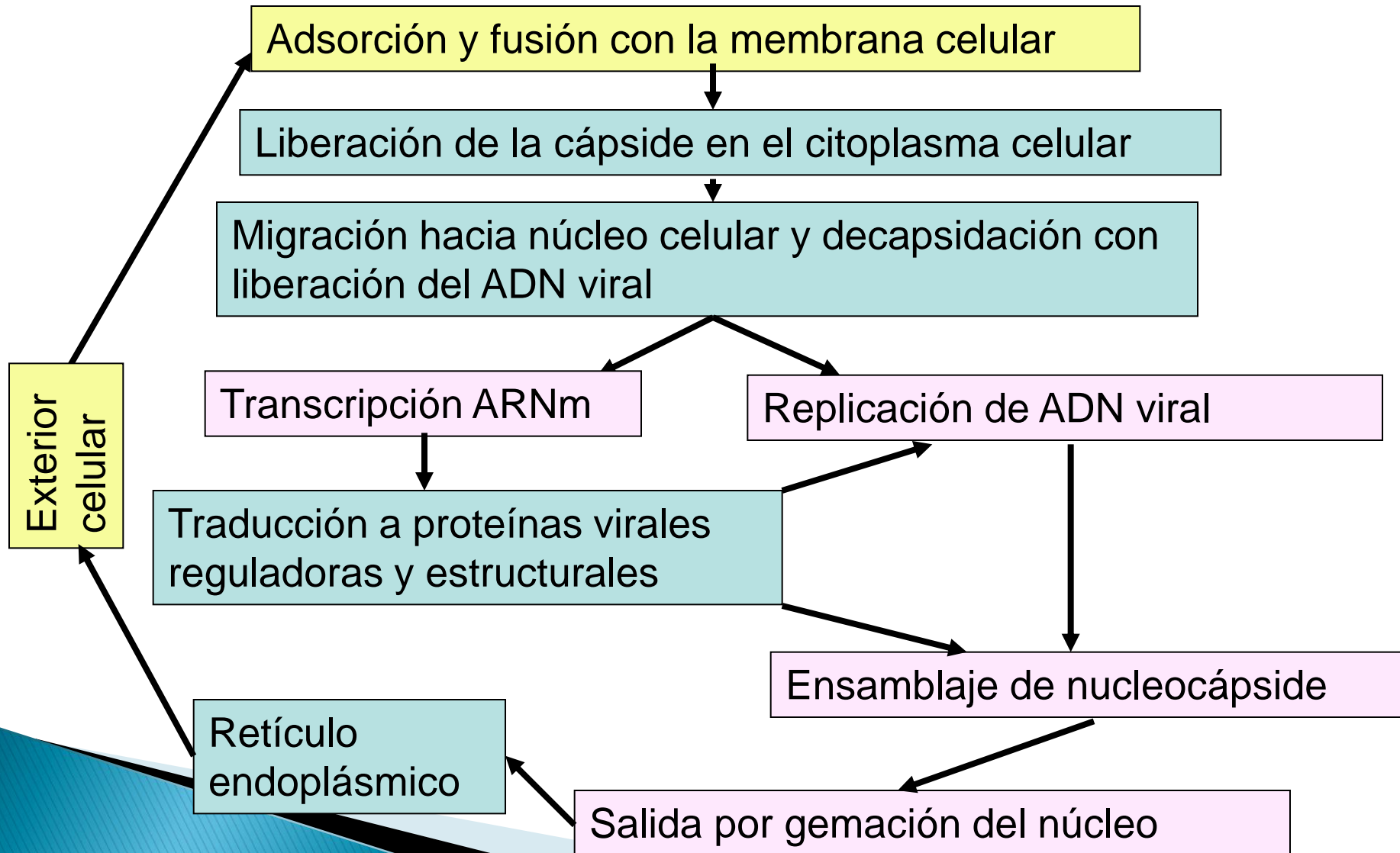
Estructura viral

HERPESVIRUSES

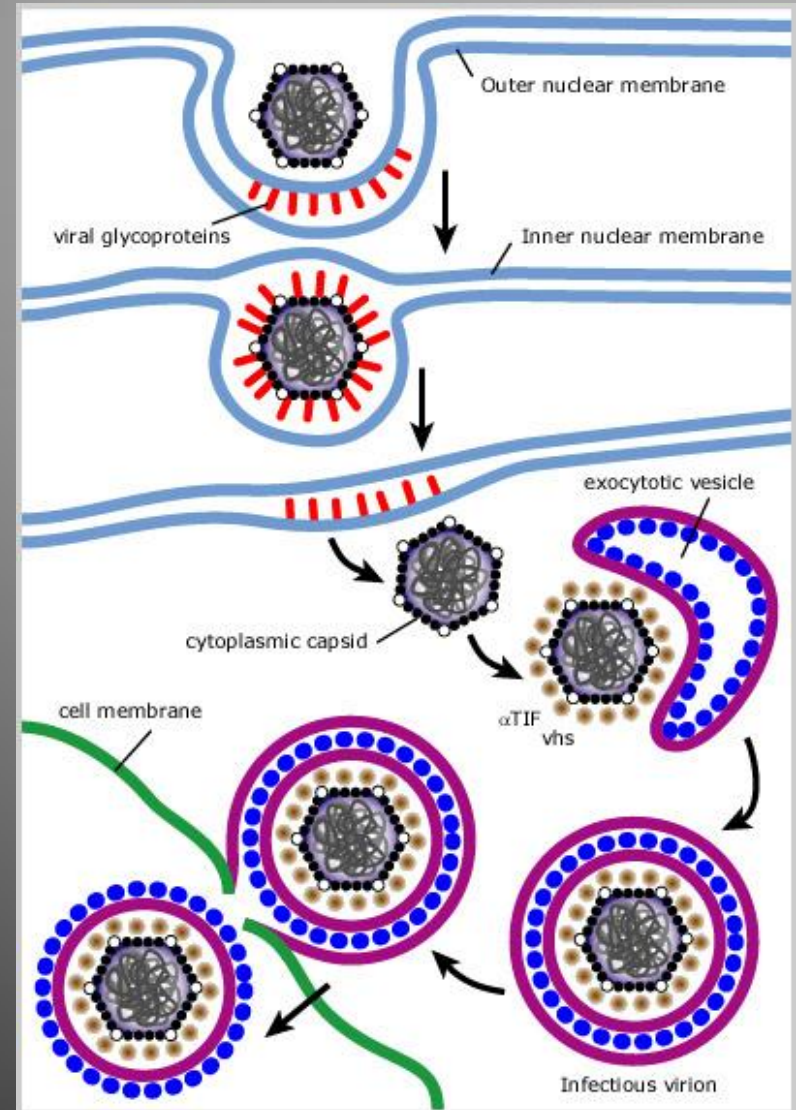
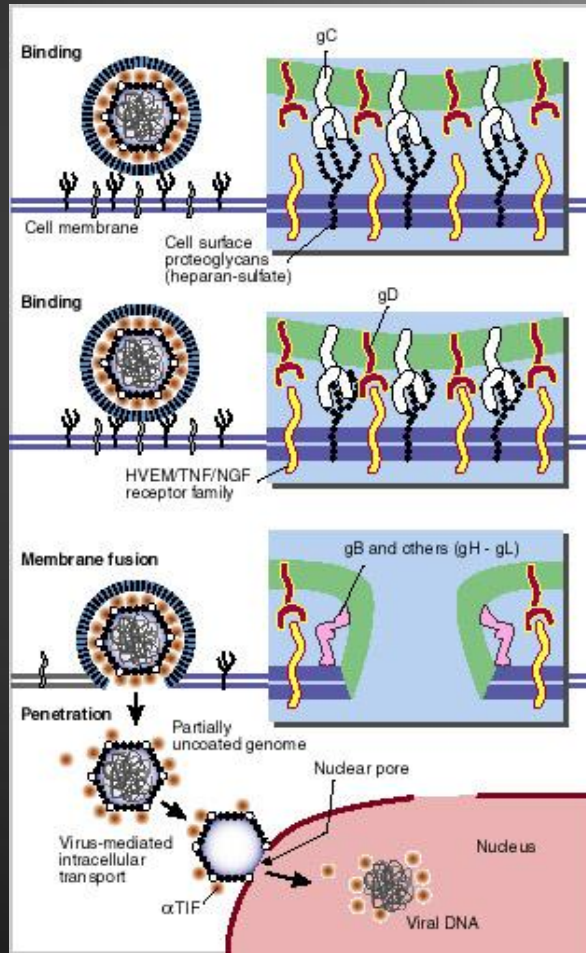


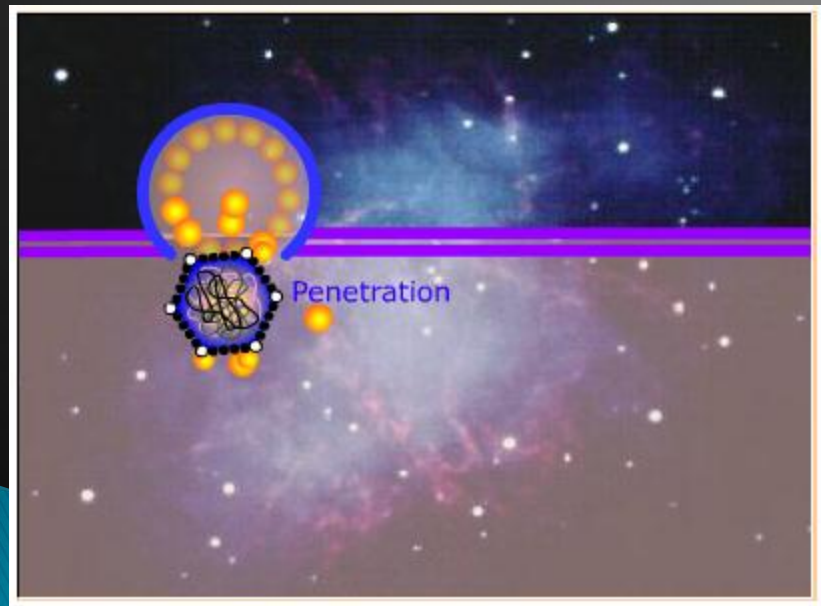
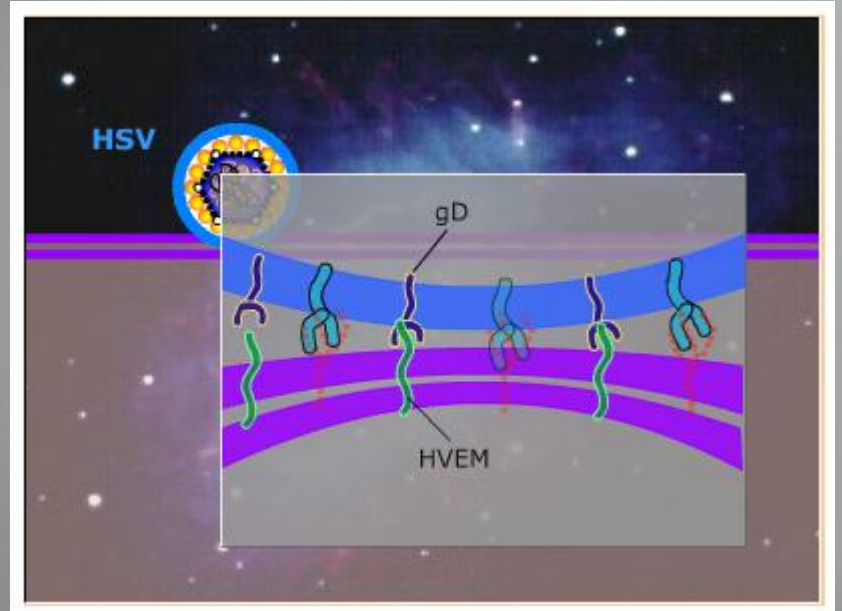
- **Envoltura lipídica**
- **Tegumento**
 - Espacio entre la envoltura y la cápside.
 - Contiene proteínas y enzimas codificadas por el virus involucradas en la iniciación de la replicación
- **Cápside**
 - Capsómero en forma de dona de aprox 100–200 nm de diámetro con nucleocápside icosaédrica.
 - Posee 162 capsómeros
- **Genoma**
 - ADN de doble hebra
 - Diferentes tamaños según el tipo de virus
 - CMV tiene el genoma más grande

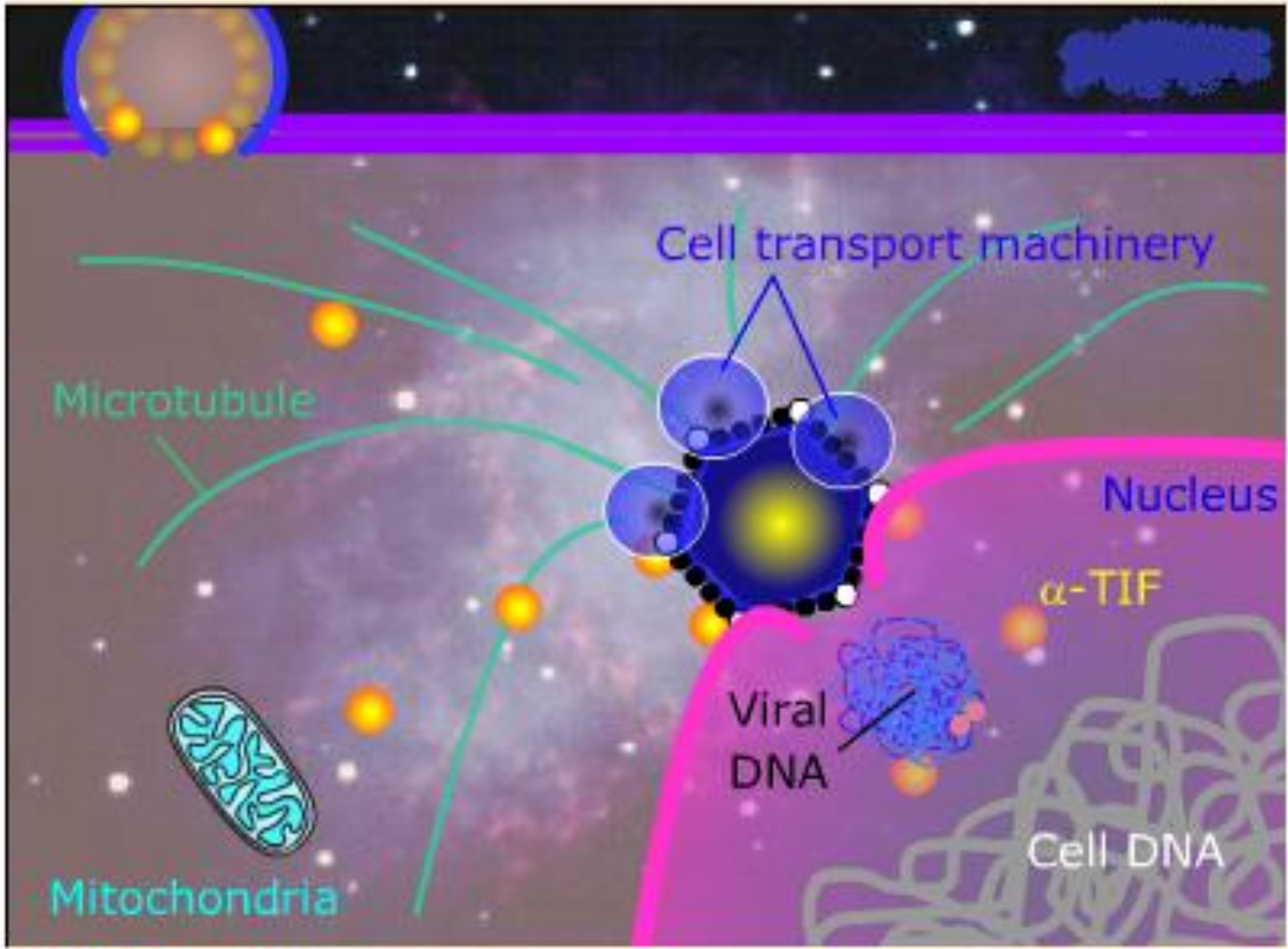
CICLO DE MULTIPLICACIÓN (C. Lítico)



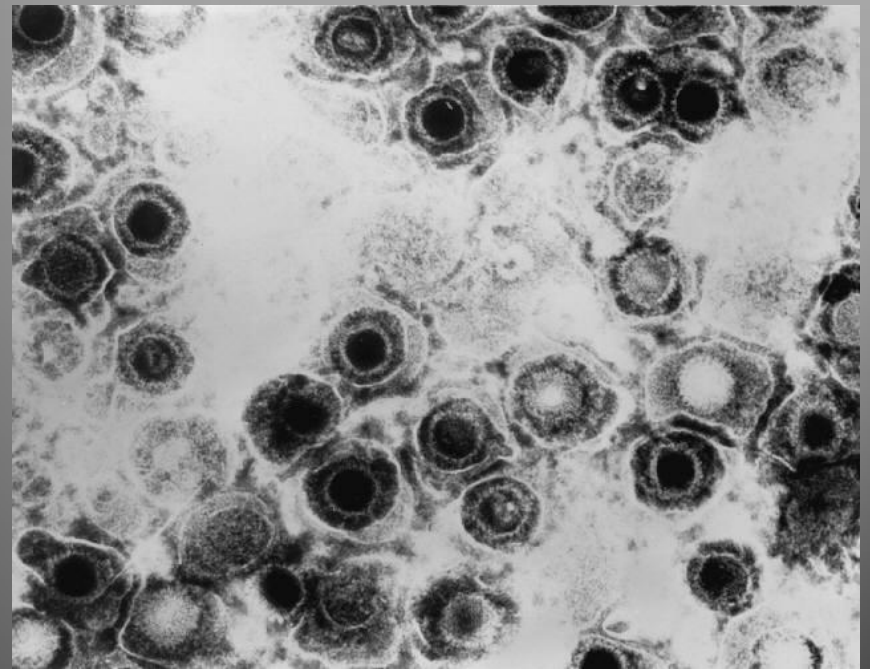
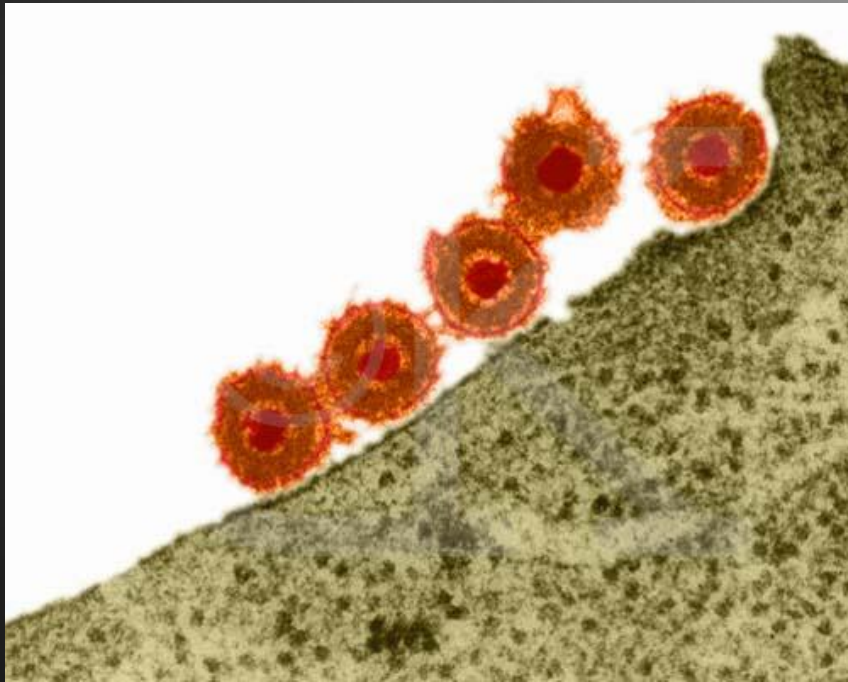
Replicación y liberación del virus



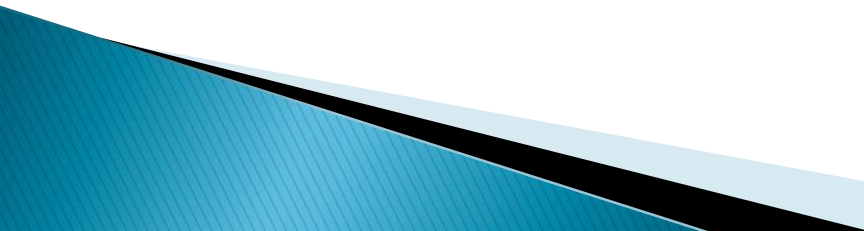




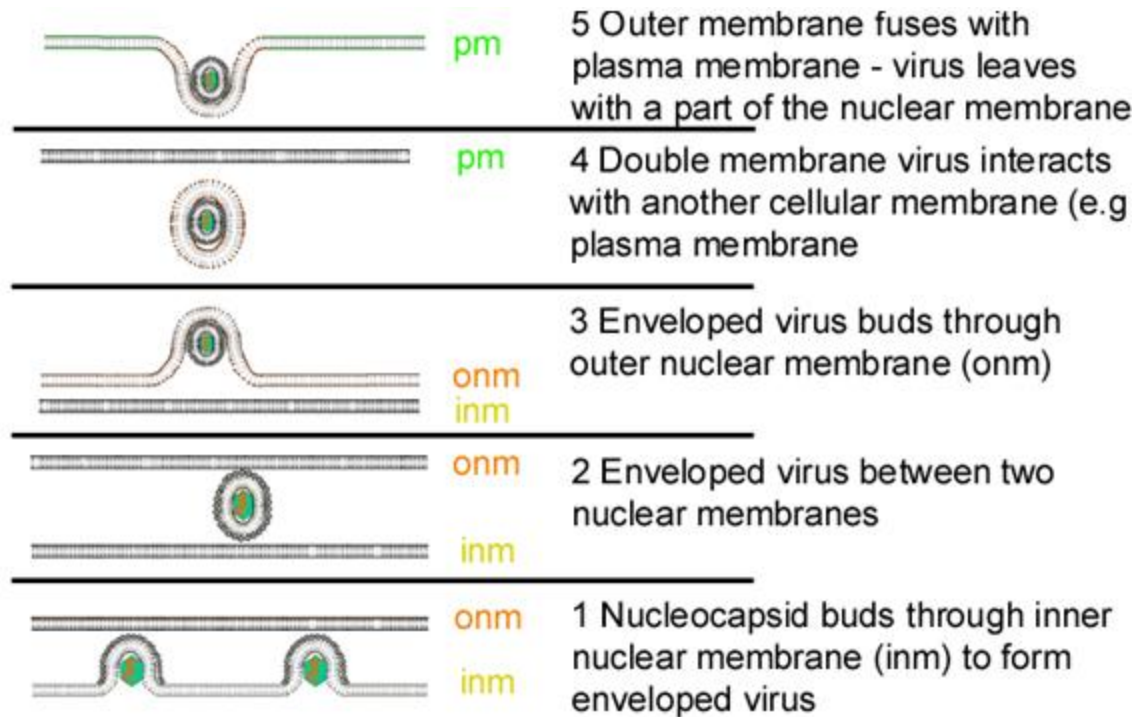
Virus Herpes



Proteínas necesarias para la producción de un virus maduro

- Proteínas Alfa
 - Proteínas inmediatas–tempranas
 - Involucradas en la regulación transcripcional no se encuentran en el virión maduro.
 - Proteínas Beta
 - Proteínas tempranas implicadas en la replicación de ADN
 - Proteínas Gamma
 - Proteínas tardías
 - Componentes estructurales
 - La síntesis de proteínas Gamma se inicia después del inicio de la síntesis de ADN
- 

Exocitosis viral

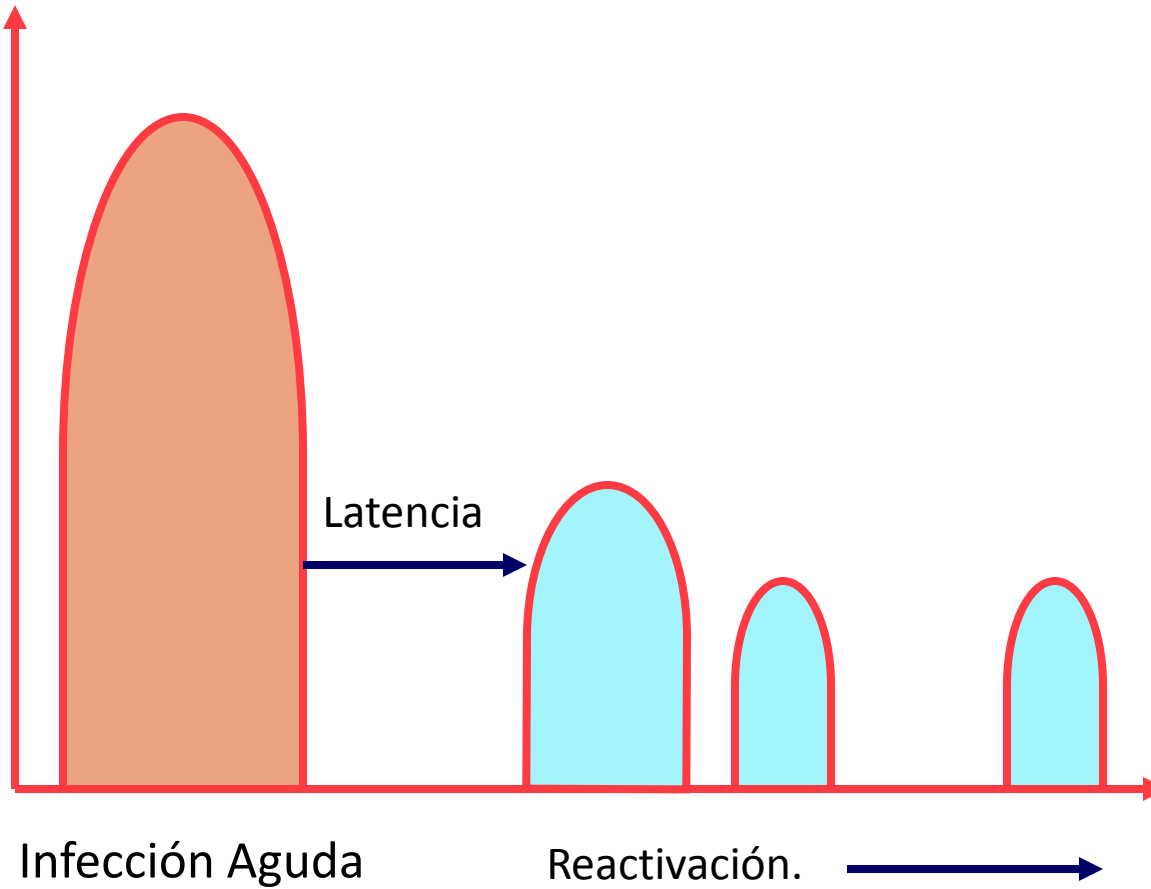


Estadíos de exocitosis de virus herpes desde el núcleo, en el cual se ensambla del core viral hacia la membrana plasmática

Características comunes de las infecciones por Virus Herpes

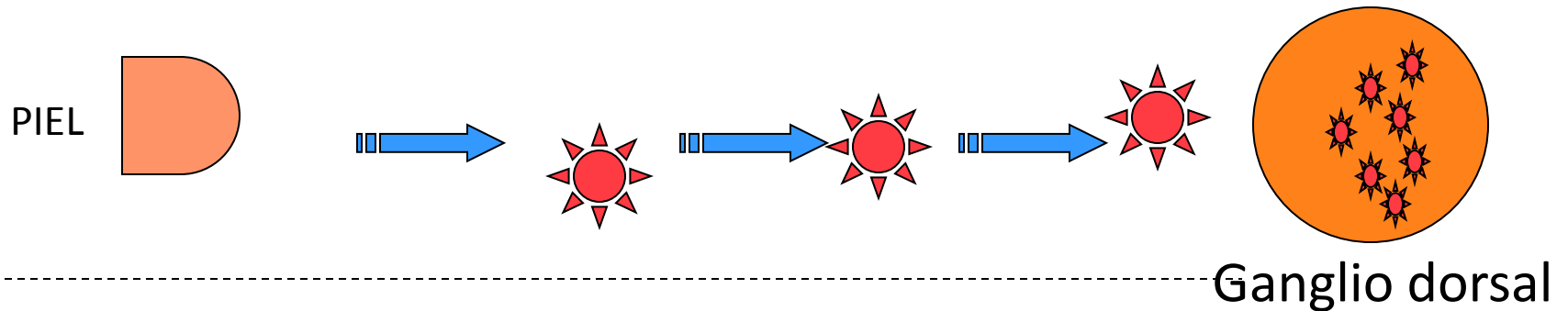
- * Infección primaria, sintomática o inaparente
- * El huésped controla la replicación viral y las manifestaciones clínicas.
- * Fase de latencia ocurre en células blanco. (neuronas , células hematológicas)
- * Fase de reactivación depende de condiciones inmunes del huésped.
- * Mecanismo de transmisión es a través de contacto directo con un infectado (sintomático o asintomático)

Etapas de la infección por virus herpes

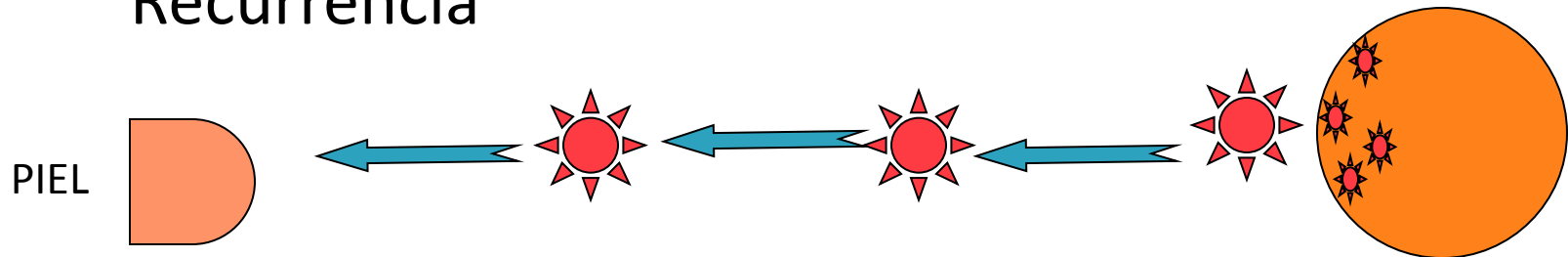


Latencia y Neurovirulencia

Infección primaria



Recurrencia



Ejemplos de Infección Primaria y Recurrencia

VIRUS	Clínica Infección primaria	Clínica Recurrencia
HSV-1	Estomatitis vesicular- ulce	Herpes labial
VZV	Varicela	Herpes zoster
CMV	Síndrome mononucleósico anemia hemolítica, fiebre, hepatitis, etc	Neumonitis Hepatitis
VEB	Mononucleosis Infecciosa	Sínd.Febril Prolongado

Virus Herpes simplex 1 y 2

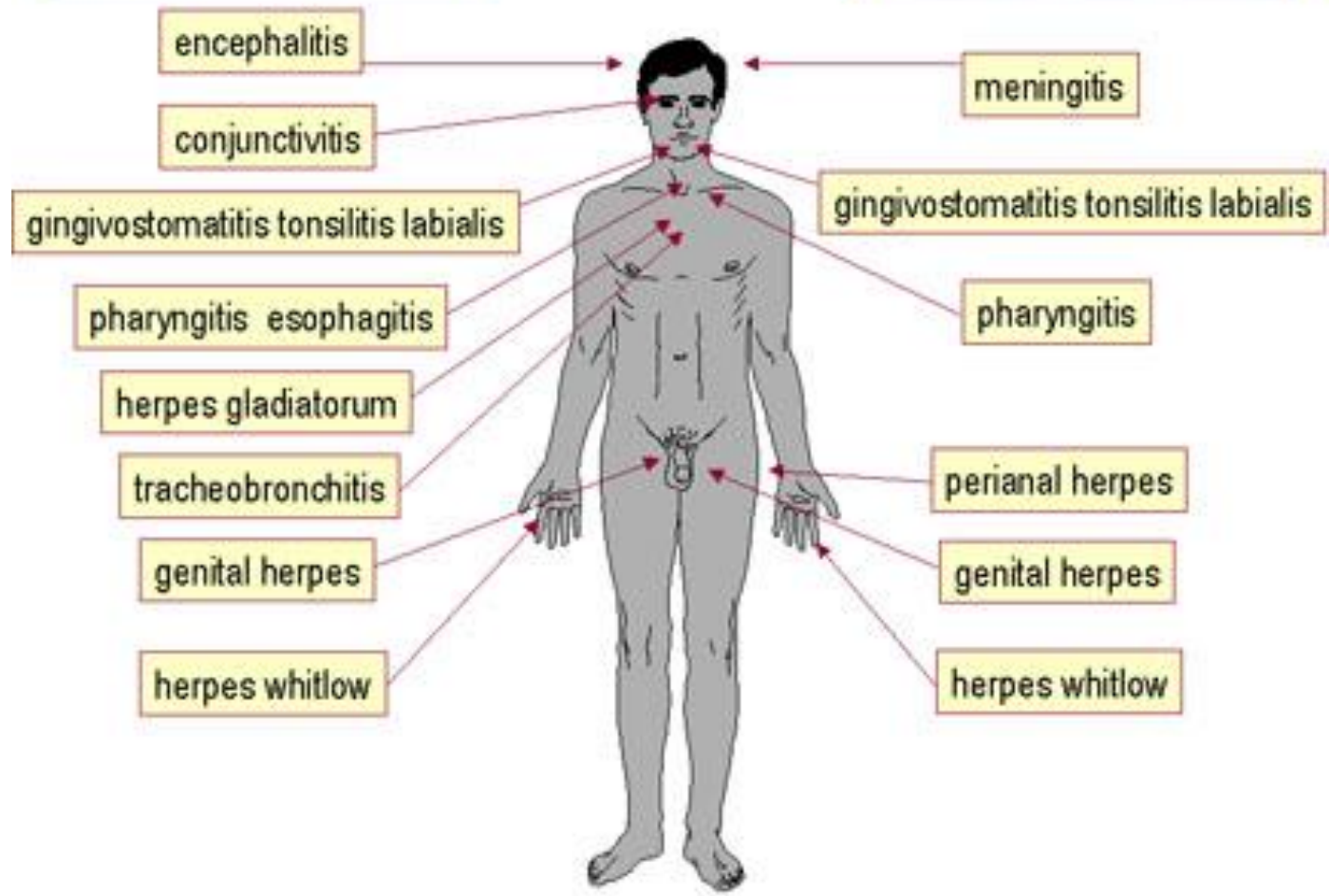
- Causan enfermedades frecuentemente benignas pero pueden ser severas.
- En la lesión inicial todos los casos son muy parecidos.
- Una vesícula clara conteniendo virus infeccioso con una base eritematosa.
 - Rocío sobre un pétalo de rosa
- Pústulas, lesiones costrosas y úlceras se desarrollan posteriormente.

Infección por HSV 1 y 2

- ▶ Los virus infectan primero las células mucoepiteliales o entran por heridas.
- ▶ Frecuentemente establecen infecciones latentes en células neuronales.
- ▶ HSV-1 causa infecciones sobre la cintura y HSV-2 bajo la cintura
 - Ambos tipos infectan macrófagos y linfocitos.
 - Forma sincitios y cuerpos de inclusión en el núcleo
 - Las células son infectadas se replica el virus alrededor de la lesión y entra en la neurona innervante, viaja a lo largo de la neurona hacia el ganglio.
- En infecciones de la mucosa oral, el virus va hacia los ganglios trigéminos y en las infecciones de mucosa genital entran a los ganglios sacros.
- También pueden viajar en dirección opuesta para volver a la mucosa que inicialmente fue infectada.
- Se forman vesículas conteniendo virus infecciosos en la mucosa y se disemina. La vesícula sana y usualmente no deja cicatriz.

Herpes Simplex Virus 1

Herpes Simplex Virus 2



Herpes simplex 1 y 2

EPIDEMIOLOGIA

- * Afecta a humanos de todas las edades
- * La prevalencia de anticuerpos para HSV 1 y 2 aumenta con la edad.
- * Anti- HSV 2 aumenta durante la adolescencia
- * Mecanismo de transmisión contacto directo con un infectado
 - * (sintomático o asintomático)

Enfermedad Orofaringea (1 aria)

- ▶ Fiebre alta
- ▶ Odinofagia
- ▶ Lesiones vesiculares, ulceradas en encías, lengua, paladar, labios.
- ▶ Linfadenopatías pequeñas
- ▶ Malestar general
- ▶ Excreción virus en saliva por 7 a 10 días

Infección herpética primaria Estomatitis

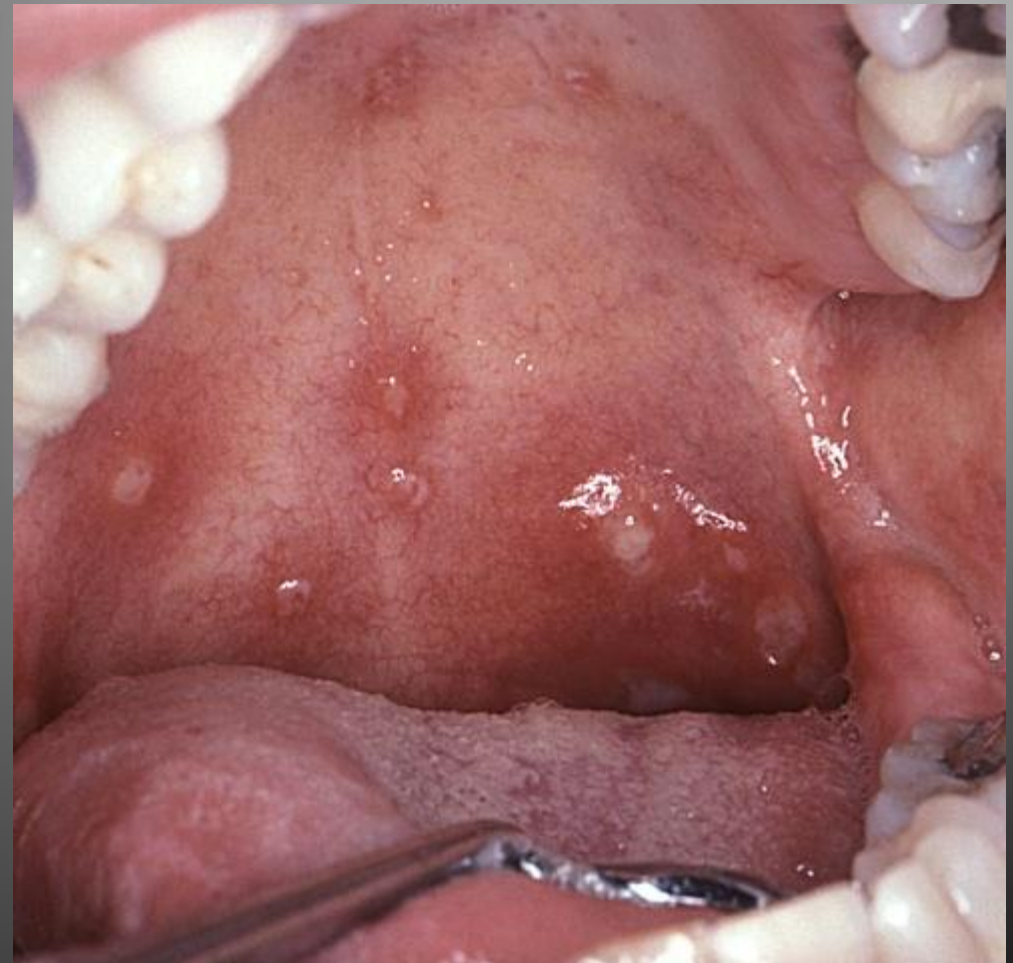


Photo courtesy of CDC - Sol Silverman, Jr., DDS

Enfermedad Orofaringéa: Recurrencia

- ▶ Precede a la erupción vesicular:
- ✓ Dolor local
- ✓ Ardor
- ✓ Prurito
- ✓ Adormecimiento
- ✓ Vesículas duran 2 a 7 días

HERPES LABIAL RECURRENTE





Herpes genital

- ▶ Maculo pápulas en mucosa genital, perianal
- ▶ Vesículas y úlceras dolorosas
- ▶ Parestesias y disestesias en genitales, piernas y perineo
- ▶ Síntomas generales en el 70%
- ▶ Meningitis aséptica
- ▶ Disuria, retención urinaria
- ▶ Adenopatía inguinal
- ▶ Clínica y excreción viral duran 3 semanas

INFECCION PRIMARIA

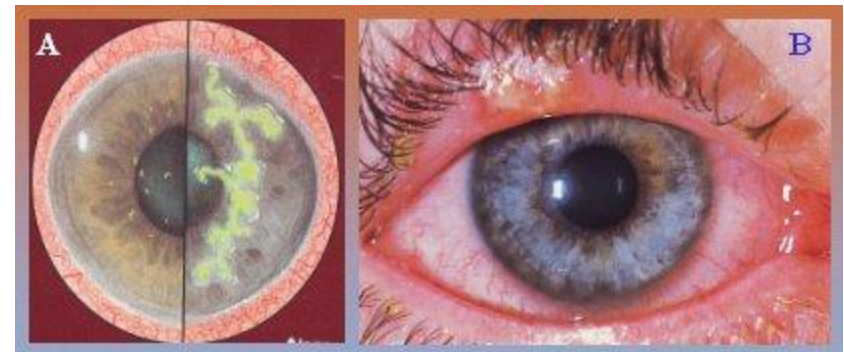


INFECCION RECURRENTE




Keratoconjuntivitis

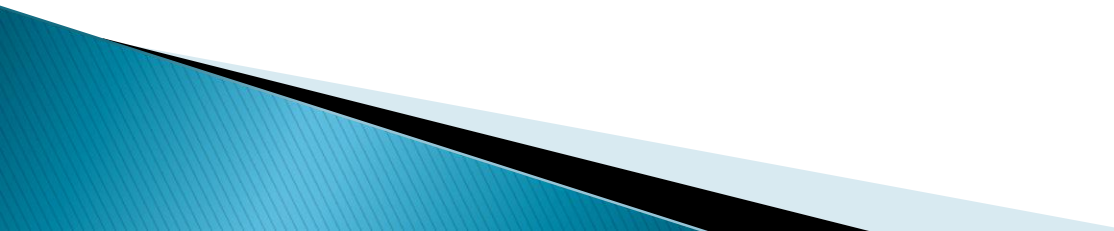
- ▶ Conjuntivitis folicular con adenopatía preauricular
- ▶ Fotofobia
- ▶ Epífora
- ▶ Edema palpebral
- ▶ Quemosis
- ▶ Úlcera dendrítica que cicatriza en un mes
- ▶ Córnea se opacifica y disminuye agudeza visual

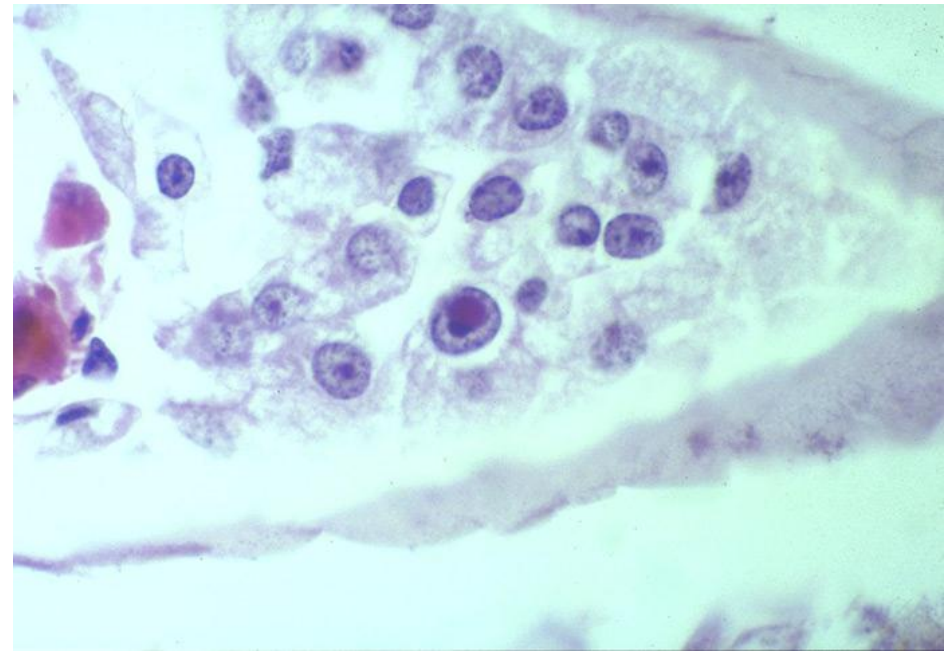
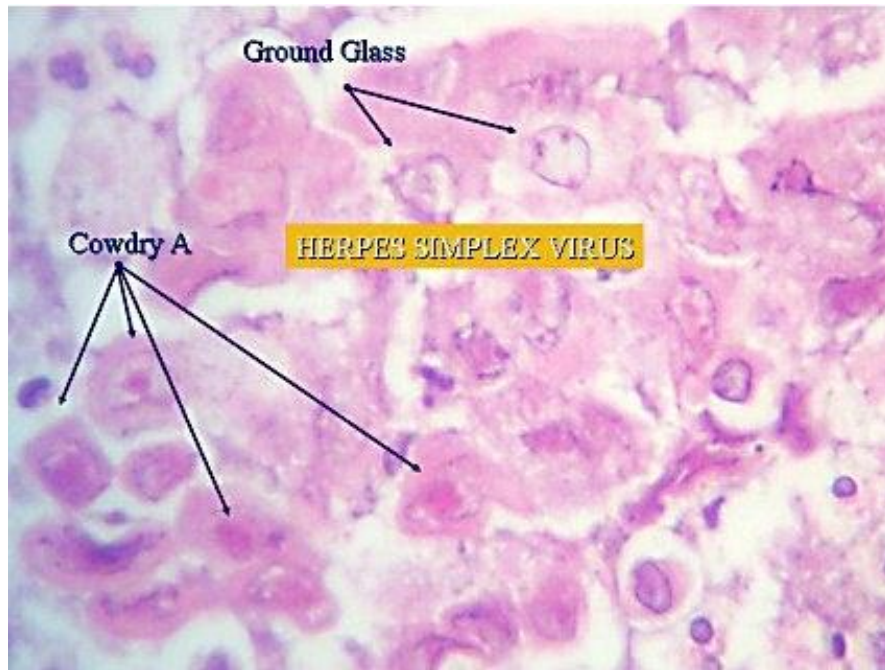


Infección del sistema nervioso central

- ▶ Alta mortalidad sin tratamiento
 - ▶ Encefalitis febril
 - ▶ Alteración de conciencia
 - ▶ Conducta bizarra
 - ▶ Compromiso del lóbulo temporal, convulsiones focales
 - ▶ Daño lítico por multiplicación viral en tejido nervioso : LCR hemorrágico
 - ▶ Secuelas neurológicas entre los sobrevivientes
- 

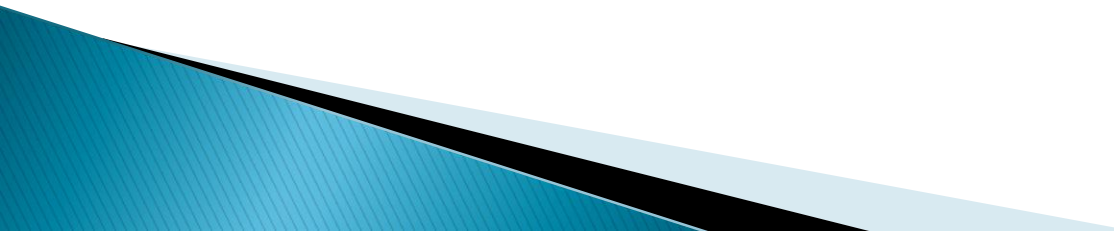
Diagnóstico de encefalitis herpética

- ▶ Punción Lumbar
 - ▶ Citoquímico: – pleocitosis con aumento de mononucleares
– proteínas elevadas
 - ▶ Exámenes virológicos PCR para HSV
 - ▶ EEG
 - ▶ Imágenes: Scanner RNM
- 

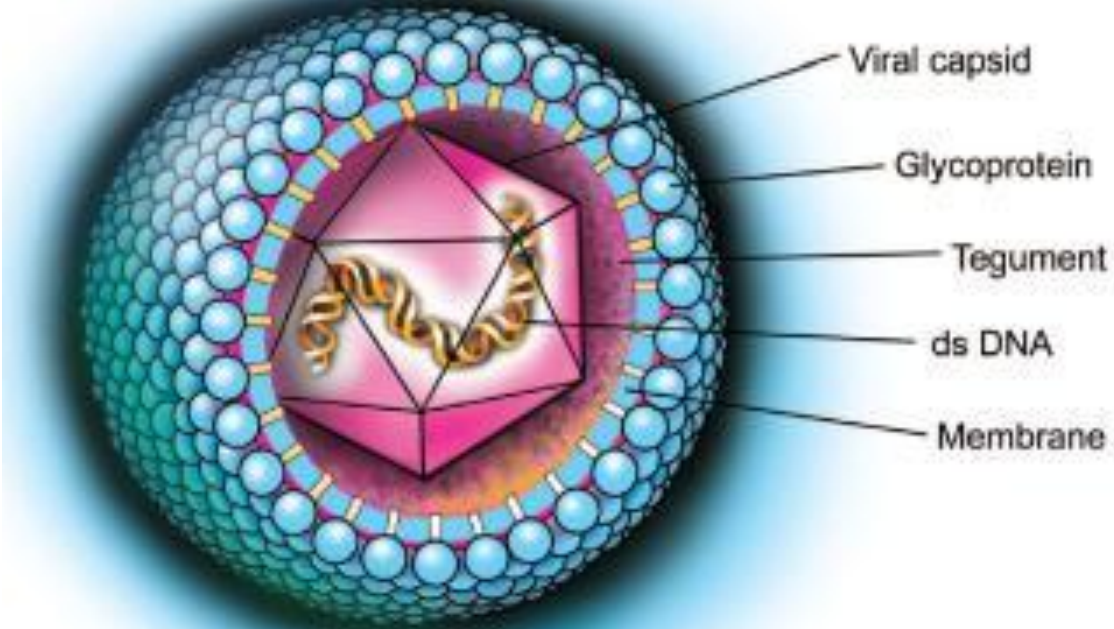


Cambios herpéticos típicos, como degeneración balonizante de las células, células gigantes multinucleadas, núcleos en vidrio esmerilado (ground-glass) e inclusiones tipo Cowdry A intranucleares.

Tratamiento

- ▶ Aciclovir – Valaciclovir
 - ▶ Terapia en fase aguda
 - ▶ Terapia supresora por meses ante la recurrencia.
 - ▶ Las cremas tópicas no sirven
 - ▶ En caso de sospechar resistencia: Foscarnet
- 

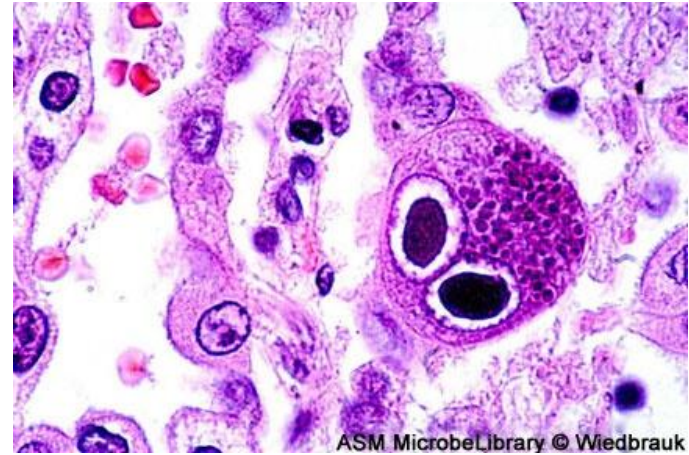
Citomegalovirus



HCMV Human Cytomegalovirus

Citomegalovirus

- ▶ Agente de distribución universal
- ▶ Responsable de una amplia gama de patologías.
- ▶ Infección primaria aumenta con la edad.
- ▶ Hoy representa una importante causa de enfermedad en los inmunodeprimidos.



Citomegalovirus y su transmisión

Contacto persona a persona con fluidos contaminados:

- ▶ Saliva, secreciones respiratorias, orina, leche materna, secreciones genitales, sangre.

Mecanismo de Transmisión:

- ▶ Beso, lactancia materna, contacto sexual, parto, transfusiones

Manifestaciones clínicas Infección por CMV

Infección Primaria Síndrome Mononucleósico

- ▶ PI: 20 a 60 días
- ▶ Fiebre, malestar general
- ▶ Fatiga +++
- ▶ Mialgia, cefalea y esplenomegalia
- ▶ Poco exudado faríngeo
- ▶ Raro neumonitis, miocarditis, pleuritis, artritis

Exámenes de Laboratorio que ayudan al diagnóstico en el inmunocompetente

- ▶ Hemograma → Linfocitosis tardía (2^a a 3^a sem)
- ▶ Pruebas hepáticas con alza discreta de transaminasas (1 a 1,5 veces lo normal)
- ▶ Serología para CMV
- ▶ IgM específica +

Citomegalovirus y el Inmunocomprometido

- ▶ La infección primaria* como la recurrencia afectan a esta población.
- ▶ El virus tiende a diseminarse por vía hematológica a distintos órganos causando:

Neumonitis

Depresión MO

Retinitis

Hepatitis

Compromiso gastrointestinal

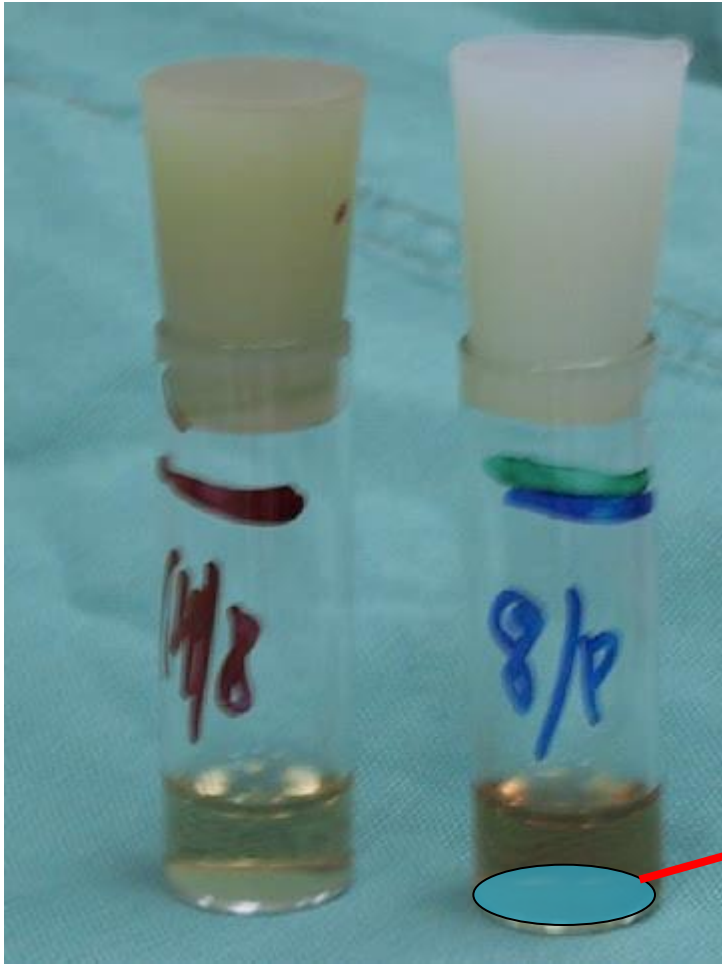
Diagnóstico de Enfermedad por CMV

Viremia → Enfermedad*

- Cultivo de CMV en sangre tubo o Shell Vial
- Detección de antígenos de CMV en células sanguíneas pp65 en polimorfonucleares o mononucleares
- Detección de DNA viral en sangre: plasma, suero o células cualitativo o cuantitativo

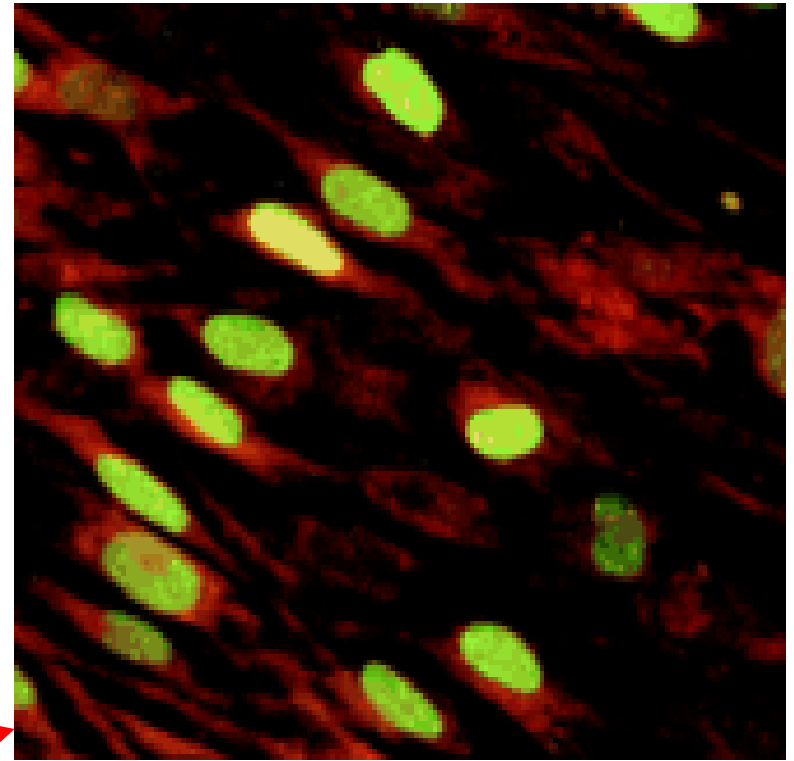
Diagnóstico de Enfermedad por CMV

- ▶ Infección por CMV ocurre en el 50 a 85% de los trasplantados de órganos sólidos.
- ▶ Tres primeros meses de inmunosupresión.
- ▶ La replicación viral está “sin control” sobre todo en huésped sin Ac previos.
- ▶ Cuadro clínico varia según Tx.
- ▶ Empeora la inmunosupresión.
- ▶ Potencia rechazo precoz y crónico



Shell vial
con fibroblastos humanos

16-24 hrs

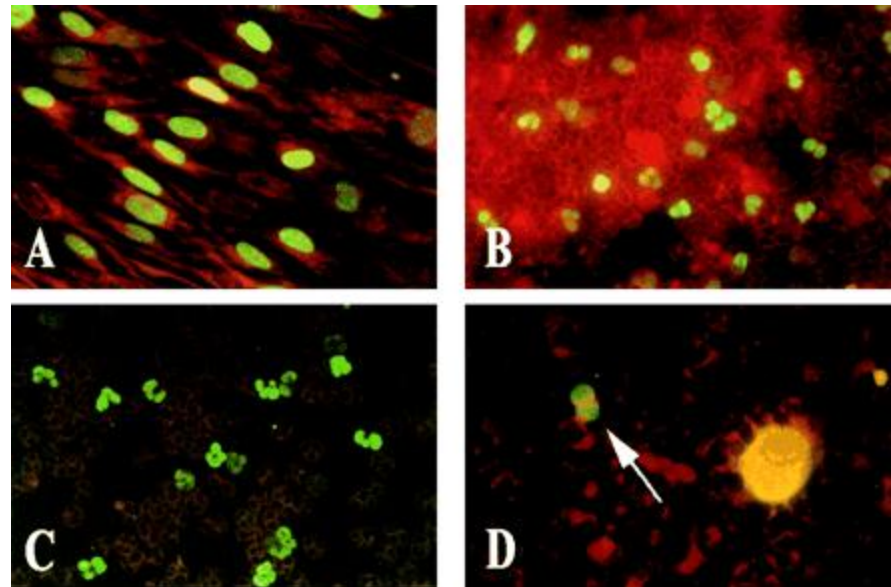


CMV proteína temprana (p72)
Sensibilidad y especificidad 100%
En muestras distintas de sangre

Otros métodos diagnósticos y sus indicaciones

- Serología IgM no es de utilidad en Inmunocomprometidos

- Antigenemia en PMN pp65:
viremia y
monitorización de
tratamiento



- PCR de CMV : especialmente indicado en diagnóstico de infección del Sistema Nervioso Central

Tratamiento

- ▶ Antivirales
GANCICLOVIR
- ▶ Inmunoglobulina Hiperinmune
- ▶ Tratamientos intravenosos, en ocasiones prolongados y que requieren monitorización de exámenes generales y virológicos

Virus Varicella zoster

- ▶ Virus herpes humano tipo 3
- ▶ Patrón de lesión en cinturón
- ▶ Genoma más pequeño que VHS
- ▶ Patogenia:
 - Varicela (chickenpox)
 - Shingles (zoster) –reactivación

Varicela

- ▶ El virus es altamente infeccioso y es diseminado por aerosoles respiratorios o contacto directo con lesiones de piel.
- ▶ Período prodrómico: 10–12 días
 - El virus infecta la mucosa respiratoria
 - Asintomático
- ▶ Viremia: virus viaja a piel, boca, conjuntiva, tr y todo el epitelio del cuerpo.
- ▶ Infección subepitelial y epitelial formando pápulas (10–23 días)

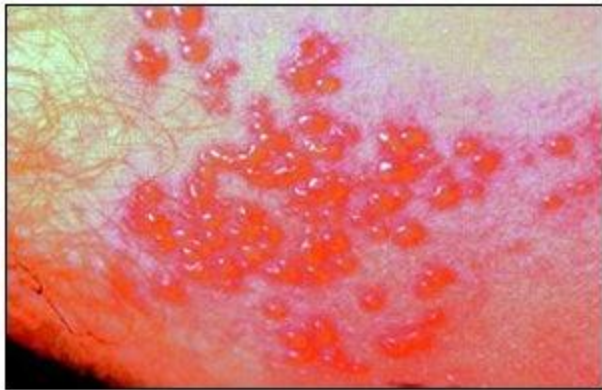
Varicela



- ▶ Cada lesión empieza con una pápula roja de 2-4 mm de diámetro
- ▶ Desarrolla una forma irregular (pétalo de rosa) en forma de vesícula pequeña sobre la superficie: apariencia de rocío sobre un pétalo de rosa.
- ▶ Sitios preferentes: cara, cuero cabelludo y tronco. Menos en las extremidades.

Otros síndromes de VZV

- ▶ Complicación: neumonía
- ▶ Síndrome de varicela congénita
- ▶ Shingles (zoster): después del período infeccioso, el virus puede migrar hacia los ganglios nerviosos asociados con las áreas en las que el virus es replicado.
 - El virus puede ser reactivado bajo stress o inmunosupresión
 - La recurrencia se acompaña de dolor radicular severo–



Afecta dermatomas



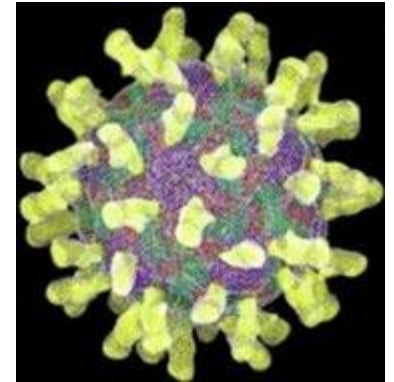
Varicela congénita

- ▶ Problemas mayores por infección *in utero* durante el primer trimestre
- ▶ Síndrome de varicela congénita
 - Cicatrices en la piel de extremidades
 - Daño al cristalino, retina y cerebro
 - Microftalmia
- ▶ Infección a una madre no infectada previamente (no anticuerpos)
 - Infante posee inmunidad mediada por células inmadura (mortalidad hasta de 35%)
- ▶ Si la madre se infecta cerca del parto, ambos pueden ser tratados inmediatamente con globulina inmune.

Tratamiento y prevención

- ▶ **Aciclovir u otros análogos de nucleósidos.**
 - Previene la diseminación en inmunosuprimidos
- ▶ **Inmunoglobulina específica**
- ▶ Vacuna de virus vivo atenuado
- ▶ Ocasiona producción de anticuerpos e inmunidad mediada por células.
- ▶ Puede ser usada post-exposición.

Virus de Epstein Barr



- ▶ Mononucleosis infecciosa (infección autolimitada y benigna)
- ▶ Linfoma de Burkitt
 - Región endémica (trópico, común con malaria)
- ▶ Cáncer nasofaríngeo
 - En China y SE de Asia (co-carcinógenos: dieta)
- ▶ Linfoma de células B
 - En individuos inmunosuprimidos
- ▶ Linfoma de Hodgkin
- ▶ Enf. Linfoproliferativa ligada a X (Sínd. Duncan)

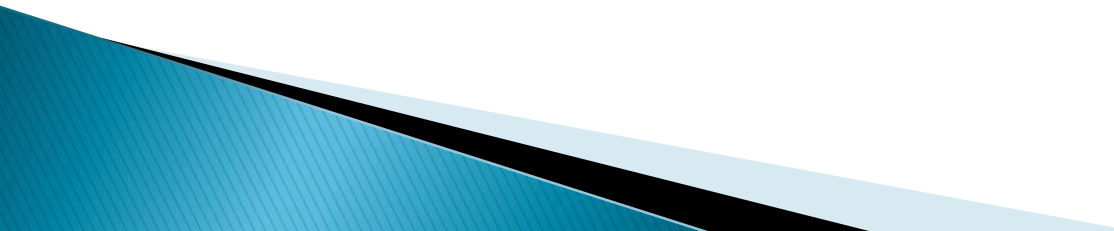
Infección por VEB

- ▶ El virus sólo infecta un pequeño número de tipos celulares que expresan el receptor para el C3d del complemento
- ▶ Células CR2 o CD21 son ciertas células epiteliales de la oro y nasofaringe y los linfocitos B.
- ▶ Virus causa transformación de los Linfocitos B
 - Son protegidas de sufrir apoptosis
 - IL-10 inhibe producción de interferón

Mononucleosis infecciosa

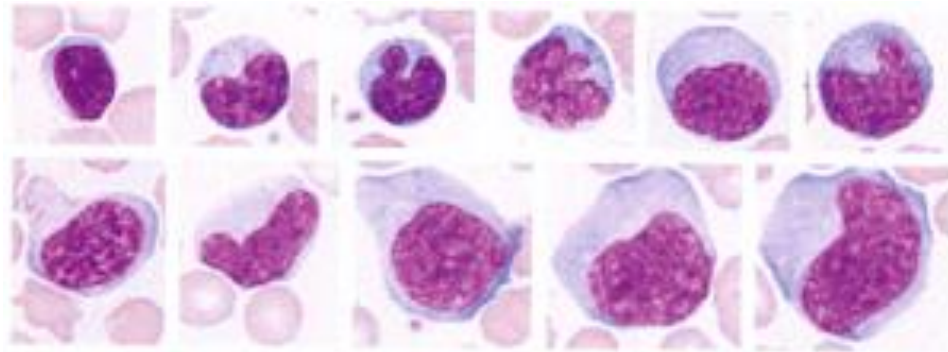
- ▶ Malestar general
- ▶ Linfadenopatía
- ▶ Amigdalitis
- ▶ Hepatoesplenomegalia
- ▶ Fiebre /persiste por más de una semana
- ▶ Rash
- ▶ La resolución ocurre en 1–4 semanas
- ▶ Complicaciones:
 - Desórdenes neurológicos: meningitis, encefalitis, mielitis, Síndrome GB, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, síndrome de la fatiga crónica (fibromialgia)

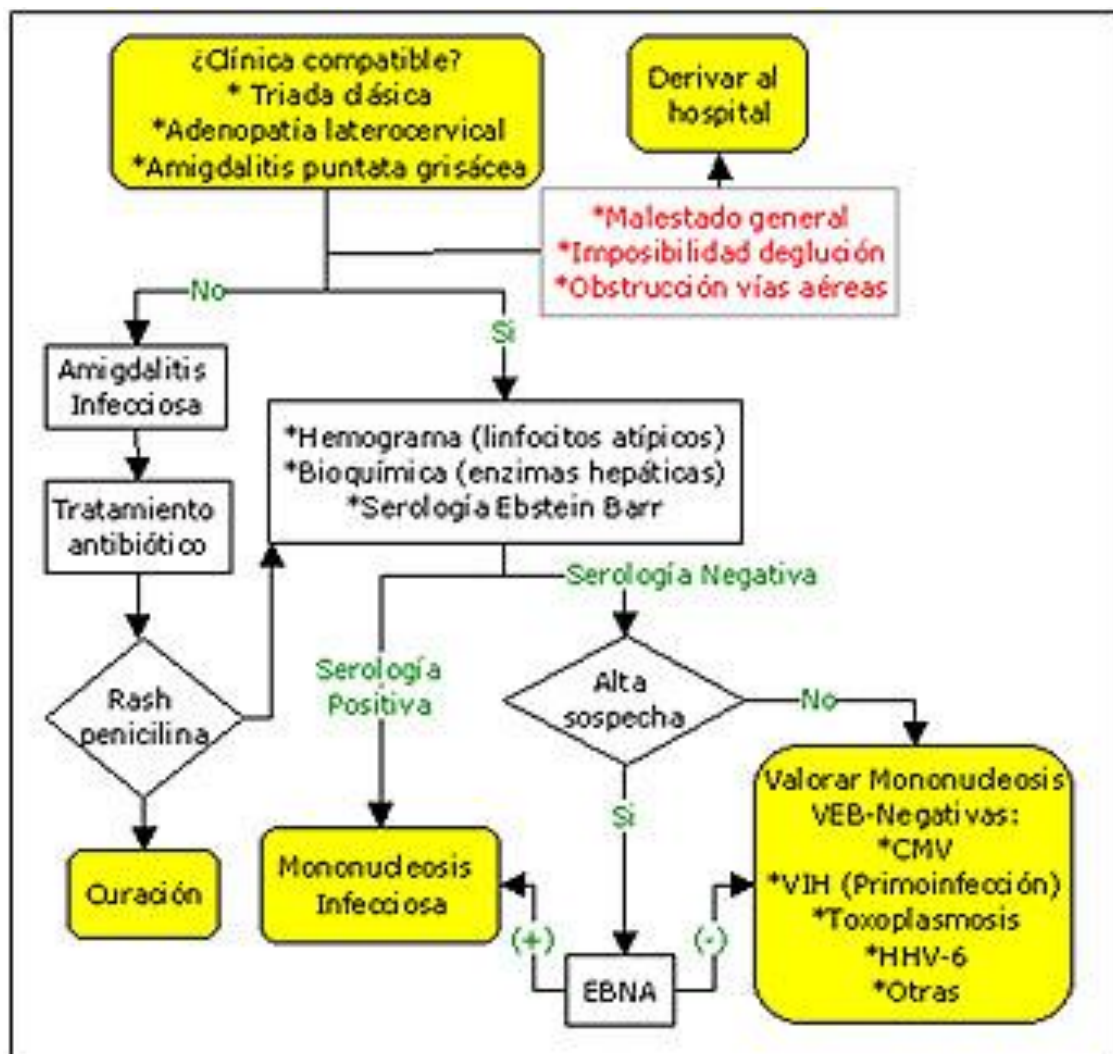
Epidemiología

- ▶ Un alto porcentaje de la población se infecta con VEB (90–95%)
 - ▶ Se disemina por contacto cercano (beso)
 - ▶ Relacionada con factores socioeconómicos.
 - ▶ Puede ser transmitido por transfusión sanguínea.
- 

Diagnóstico

- ▶ Frote sanguíneo
 - Linfocitos atípicos o células de Downey
 - Pruebas serológicas
 - Anticuerpos heterófilos /Prueba de Paul Bunnell
 - Hemaglutinación con eritrocitos de carnero
 - Anticuerpos específicos /ELISA

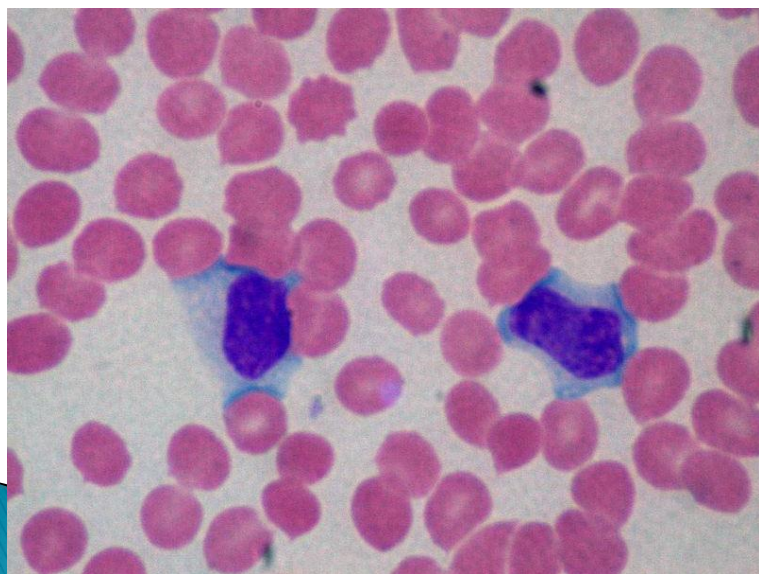
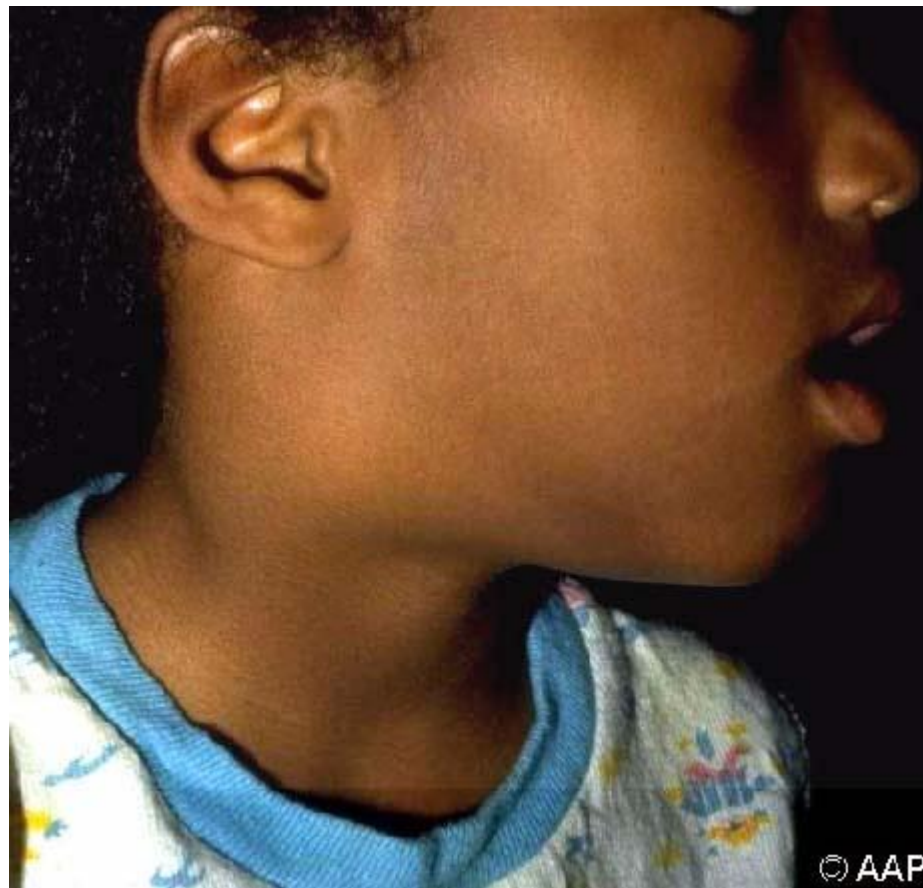
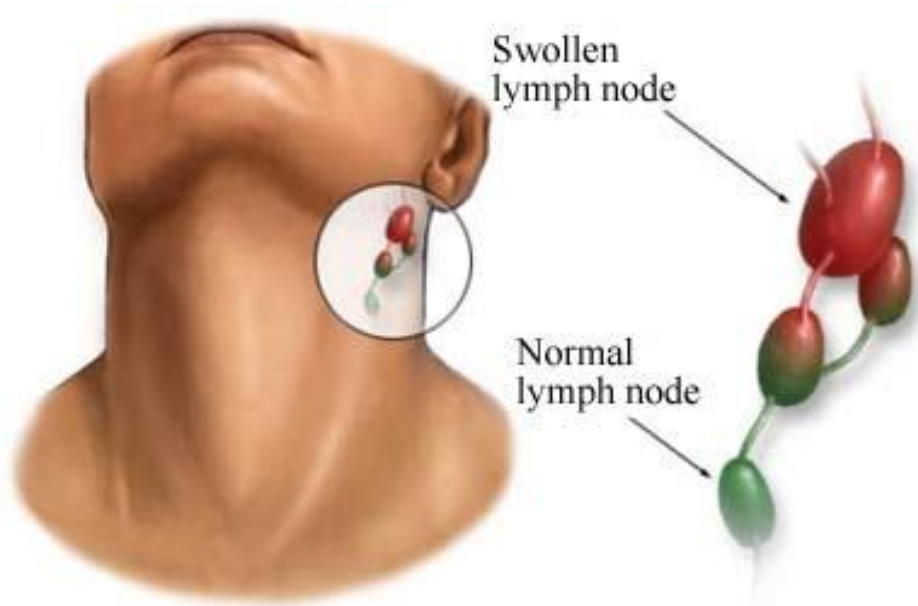




Tratamiento

- ▶ A diferencia del HSV, no hay drogas para tratar a VEB
- ▶ La ausencia de una timidina kinasa en el virus (necesaria para activar las drogas como el aciclovir)
- ▶ Una vacuna está siendo desarrollada
- ▶ Prevención

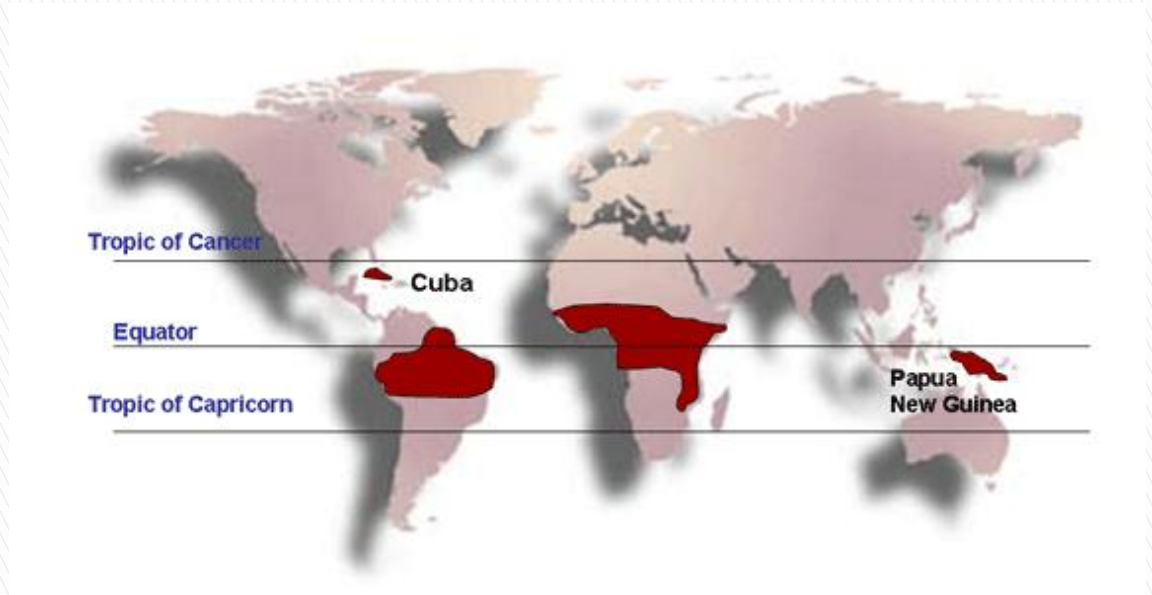


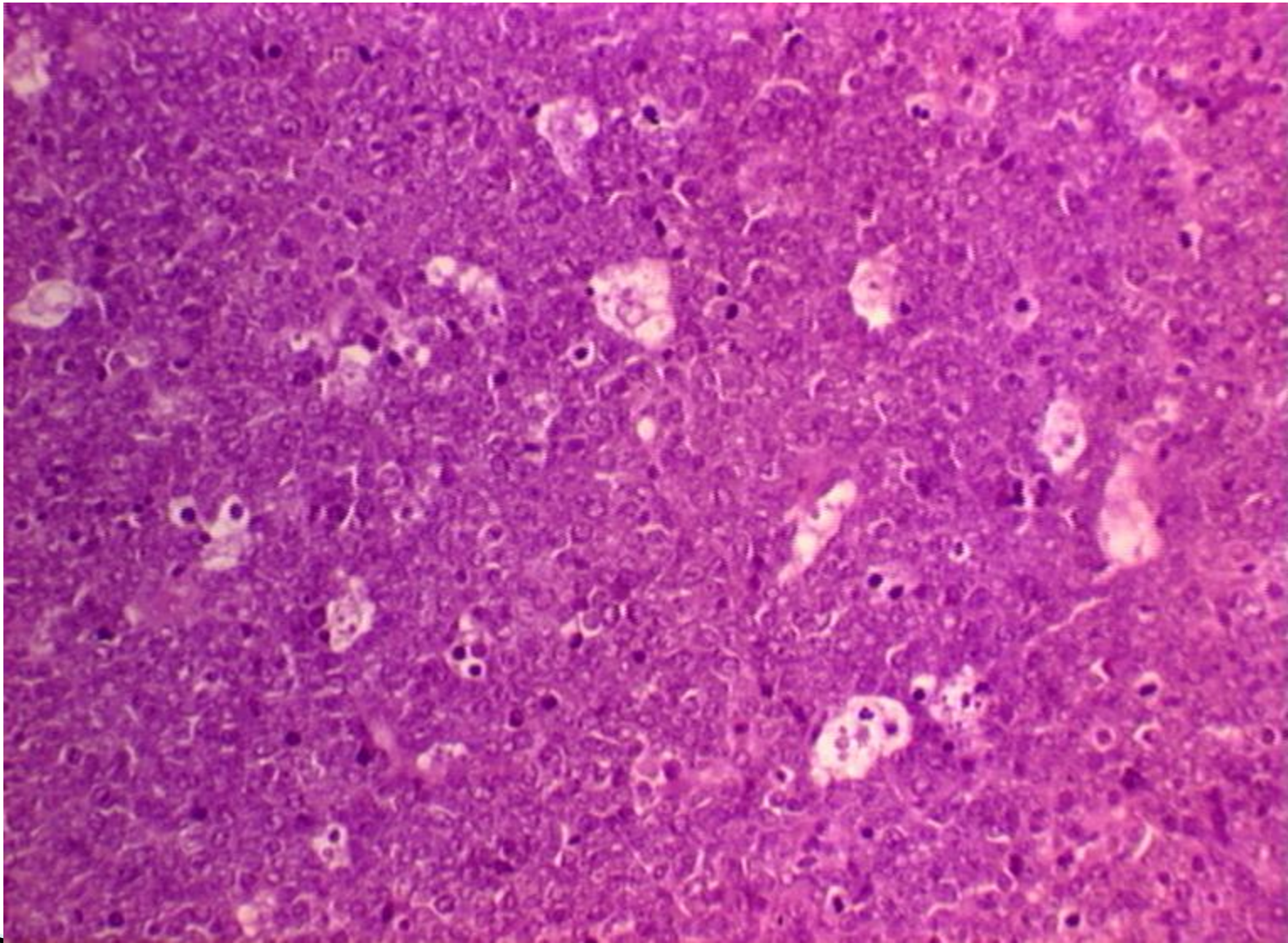


MONONUCLEOSIS INFECCIOSA



Linfoma de Burkitt





Leucoplaquia oral vellosa (asociada a VIH)



Otros Virus Herpes

▶ HH6

- HH6A y HH6B
- Muy común en la saliva de los adultos
- En los niños: enf. Febril exantemática (roseola infantum), síntomas respiratorios y adenopatía

▶ HH7

- Similar a HH6
- Se une específicamente a linfocitos CD4+

▶ HH8

HHV-8 (KSHV)

- ▶ γ -herpesvirus (rhadinovirus)
- ▶ Ha adquirido múltiples genes
 - Proteínas codificadas con funciones similares a las proteínas celulares
 - Transformación
 - Anti apoptosis
 - Angiogénesis
 - Regulación negativa del interferón

Asociación de HHV-8 con neoplasias

- ▶ Sarcoma de Kaposi (KS):
 - clásico
 - endémico
 - asociado a VIH
 - post-transplante
- ▶ Linfoma Primario de Efusión (LPE)
- ▶ Enfermedad de Castleman:
 - variante de plasmocitos
 - Variante vascular hialina



+



-









Modos de transmisión sugeridos

- ▶ Sexual
 - ▶ Horizontal
 - ▶ Vertical (madre a hijo)
 - ▶ Transplante de órganos o tejidos
 - ▶ Transfusión sanguínea
- 