

1 Herpesviridae

Herpesviridae

- DNA lineare a doppio filamento
- Capside icosaedrico
- Envelope lipidico: derivante da membrana nucleare cellulare
- Dimensioni: 120/300 nm
- Breve sopravvivenza in ambiente esterno
- Vasta diffusione nella popolazione: sieroprevalenza elevata in assenza di episodi clinici manifesti

1

2

2 Classificazione

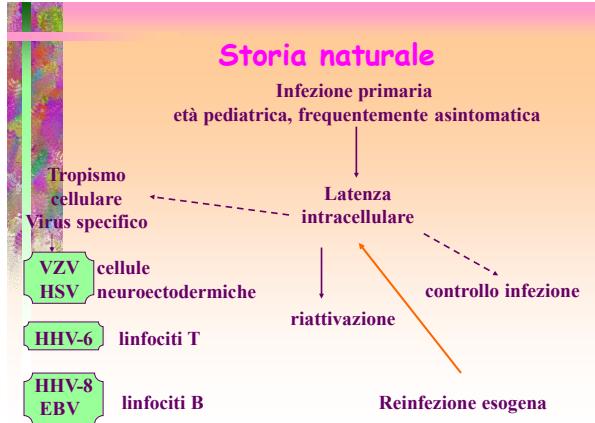
| Nome | Sottofamiglia | Manifestazioni cliniche non neoplastiche | Manifestazioni neoplastiche |
|-------|-----------------|---|--|
| HSV 1 | α-herpesviridae | Gengivostomatite, cheratocongiuntivite, herpes labiale, cutaneo, encefalite | |
| HSV 2 | α-herpesviridae | Herpes genitale, cutaneo, herpes neonatale, meningoencefalite | |
| VZV | α-herpesviridae | Varicella, herpes zoster, encefalite | |
| EBV | γ-herpesviridae | Mononucleosi infettiva | Linfoma di Burkitt, linfoma immunoblastico, carcinoma nasofaringeo |

3

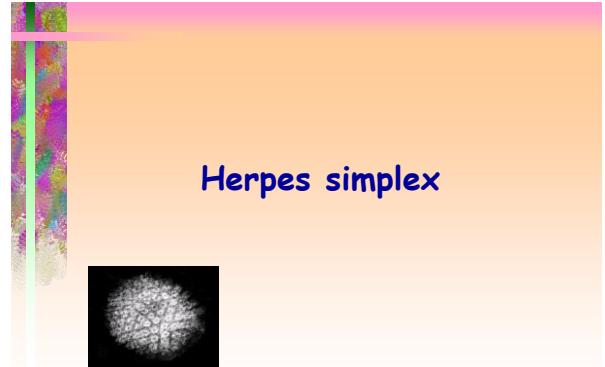
4 Classificazione

| Nome | Sottofamiglia | Manifestazioni cliniche non neoplastiche | Manifestazioni neoplastiche |
|-------|-----------------|--|--|
| CMV | β-herpesviridae | Malattia citomegalica, epatite, corioretinite, encefalite, colite, esofagite | |
| HHV-6 | β-herpesviridae | Exanthema subitum, otite media, meningoencefalite, epatite, polmonite | |
| HHV-7 | β-herpesviridae | Exanthema subitum | |
| HHV-8 | γ-herpesviridae | Malattia di Castleman | Linfomi delle sierose, sarcoma di Kaposi |

4



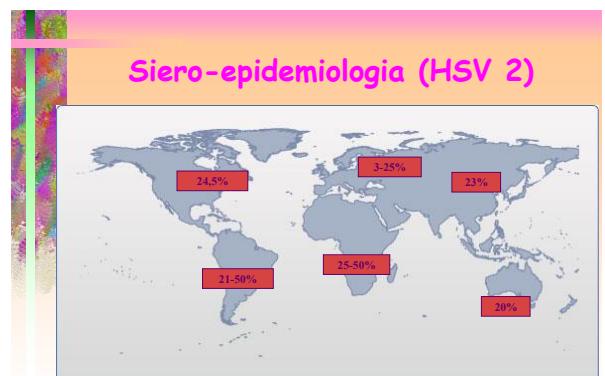
5



6



7



8

Epidemiologia

- ❑ Trasmissione da persona a persona per contatto diretto, più comunemente per contatto sessuale (genitale, orogenitale)
- ❑ L'80% degli individui con HSV non sa di esserne affetto (mancanza di sintomi - sintomi misconosciuti)
- ❑ Maggiore contagiosità in fase vescicolare
- ❑ Il virus può essere presente e trasmesso anche in assenza di segni e sintomi apparenti (*shedding asintomatico*)

9

Patogenesi

- ❑ Il virus penetra a livello di soluzioni di continuo della cute dove può dare una manifestazione clinica; risale lungo le fibre nervose sensitive fino ai gangli nervosi dove resta in forma latente
- ❑ Si riattiva per cause fisiche (fatica, infezioni, mestruazioni, esposizione al sole, traumatismi locali) o psicologiche (stress) e ripercorre la fibra nervosa fino a cute e/o mucose
- ❑ Le IgM compaiono dopo 9-10 gg, durano 7-14 gg (talora fino a 6 settimane) e possono ricomparire a ogni recidiva
- ❑ Le IgG compaiono dopo 21-42 gg dal contagio e durano tutta la vita

10

Clinica

- ❑ Incubazione 2-12 gg
- ❑ Possibili sintomi prodromici
- ❑ I sintomi e i segni variano molto da un soggetto all'altro
- ❑ Le lesioni possono essere più o meno caratteristiche
- ❑ Le recidive sono spesso nella stessa sede
- ❑ Il primo episodio è in genere più grave, le recidive più leggere (presenza di anticorpi)

11

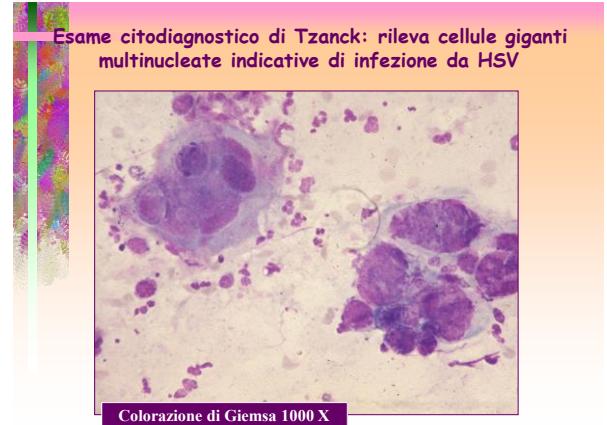


12

Diagnosi

- Clinica**
- Esame citodiagnostico di Tzanck**
- Dimostrazione antigene con metodica di immunofluorescenza o immunoenzimatica**
- Dimostrazione DNA mediante PCR**
- Isolamento virale mediante coltura su monostrati cellulari (attualmente non utilizzato)**
- Sierologia specifica**

13



14

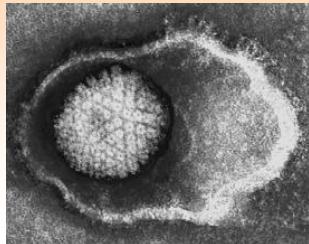


15



16

CMV



17

Epidemiologia

- Il 58,9% dei bambini di età inferiore ai 6 anni e il 90,8% degli adulti di età superiore a 80 anni presenta gli anticorpi
- Il virus è presente in molti liquidi corporei di persone precedentemente infettate (urine, liquido seminale, saliva, sangue, lacrime, latte materno)
- Viene liberato periodicamente, senza alcun segno o sintomo di avvenuta replicazione (shedding)

18

Trasmissione

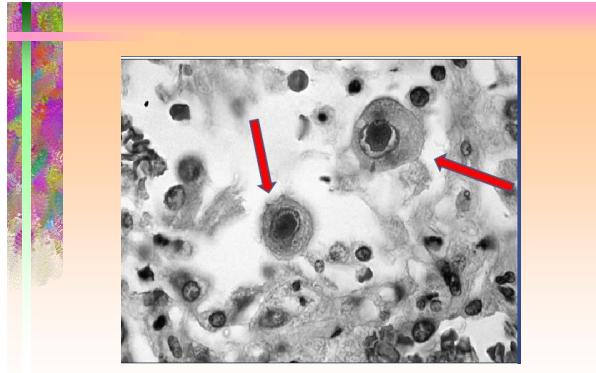
- La trasmissione avviene
 - » per contatto stretto con la persona infetta che libera il virus (familiari, partners sessuali)
 - » per via materno-fetale, durante la gravidanza o l'allattamento
 - » tramite il trapianto di organi solidi
 - » attraverso le trasfusioni di sangue

19

Patogenesi

- Iniziale moltiplicazione nel sito di ingresso (cute o mucose)
- Viremia con invasione di neutrofili e mononucleati e diffusione a tutto l'organismo
- Latenza in cellule salivari, tubuli renali e probabilmente anche linfociti, monociti e granulociti
- Caratteristiche cellule citomegaliche:
 - » Grandi cellule con un'inclusione intranucleare eccentrica con alone chiaro (occhio di gufo o di pernice)
 - » Presenti in diversi organi

20



21

Quadro clinico in paziente immunocompetente

- Infezione asintomatica
- Sindrome simil-mononucleosica
 - » Febbre
 - » Astenia
 - » Mal di gola
 - » Epatosplenomegalia
 - » Linfaadenopatie superficiali
 - » Interessamento epatico con epatite di grado moderato che può presentarsi anche isolata
 - » Esantema maculo-papuloso
 - » Leucocitosi (linfocitosi), ipertransaminasemia

22

Quadro clinico in paziente immunocompromesso (specie trapiantati e AIDS)

- Febbre protratta, malessere, artromialgie
- Localizzazione d'organo
 - » Retinite
 - » Interessamento GI (ulcere esofagee o gastriche, colite)
 - » Polmonite interstiziale
 - » Encefalite
 - » Pancitopenia per interessamento del midollo osseo
 - » ...



23

CMV
INFEZIONE IN GRAVIDANZA

24

Infezioni virali in gravidanza

- La gravidanza aumenta la suscettibilità alle infezioni virali
 - » esogene
 - » endogene (latenti)
- La maggior parte delle infezioni virali hanno nella madre andamento subclinico
- La placenta costituisce una barriera efficace alle infezioni virali
- Sfuggono, tra i virus a diffusione ematica, quelli in grado di replicarsi nella placenta

25

Trasmissione materno-fetale di CMV

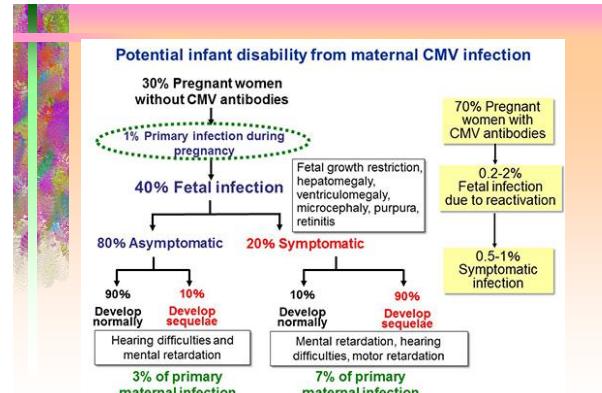
- La trasmissione M/F avviene con la stessa frequenza durante l'intera gravidanza ma...
- ...il rischio di sequele più significative è legato all'infezione primaria contratta nelle prime 27 settimane (massimo nel primo trimestre)
- Possibile sia in corso di infezione primaria che di riattivazione endogena (minor rischio)

26

Infezione congenita

- Difetti uditivi
- Basso peso alla nascita
- Porpora trombocitopenica
- Epatosplenomegalia
- Ittero
- Microcefalia
- Ritardo di crescita
- Prematurità
- Corioretinite

27



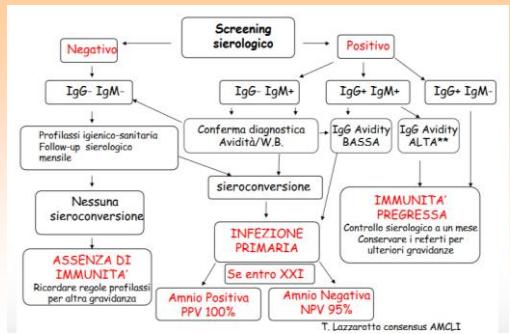
28

Diagnosi di infezione primaria nella gestante

- IgM:
 - » 100% dei casi di infezione primaria
 - » 70% delle riattivazioni
 - » persistono fino a 6-9 mesi dopo l'infezione primaria
 - » frequenti i falsi positivi
 - Avidity IgG:
 - » avidità bassa: fase acuta o recente
 - » avidità alta: 18-20 settimane dall'infezione acuta

29

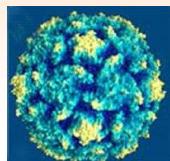
Flowchart CMV in gravidanza



T. Lazzarotto consensus AMCLI

31

Mononucleosi infettiva



32

Definizione

- ❑ Malattia infettiva ad eziologia virale, a decorso per lo più acuto
 - ❑ caratterizzata da:
 - » febbre
 - » angina
 - » linfoadenopatia
 - » splenomegalia
 - » leucocitosi
 - ❑ con presenza in circolo di mononucleati atipici

33

Eziologia

- 2 ceppi:
 - » tipo A/1
 - » tipo A/2
- DNA virale presente nel nucleo di cellule infette in due forme:
 - » episomica
 - » integrata
- 6 antigeni nucleari: EBNA
 - » EBNA 2 induce espressione di numerosi antigeni di attivazione dei B linfociti
- 3 proteine latenti di membrana: LMPs
 - » LMP1: potente effetto di crescita su numerosi tipi cellulari

34

Patogenesi

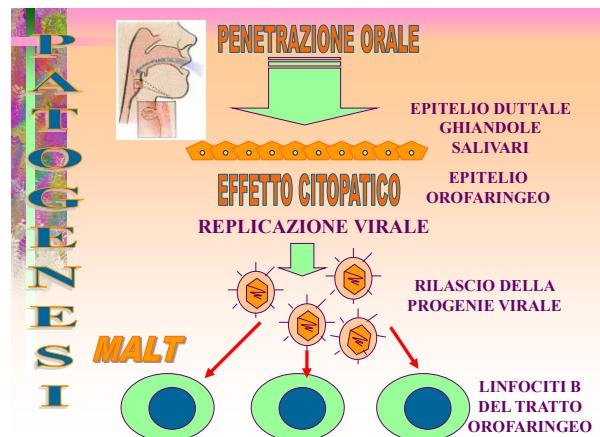
- Crescita in vitro
 - » cellule epiteliali rinofaringe con effetto citopatico
 - » linfociti B con effetto di immortalizzazione
- Induce espressione di antigeni di attivazione dei B linfociti (attivazione policlonale)
- Agisce sulla proliferazione cellulare
 - » stimolo diretto sui meccanismi proliferativi
 - » diminuzione tasso di morte cellulare programmata (attivazione del gene *bcl-2*)
- EBNA 2 e LMP-1 sono i maggiori target della risposta citotossica dei linfociti T verso i linfociti B infettati

35

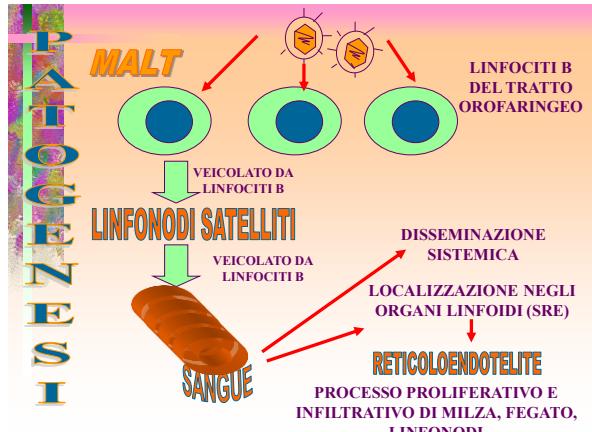
Epidemiologia

- Malattia ubiquitaria senza andamenti stagionali
- Età: 15-25 anni
- Ampia circolazione del virus: frequente infezione subclinica (90% soggetti >30 anni hanno anticorpi specifici)
- Sorgente d'infezione: uomo anti-EBV+
- Trasmissione:
 - Via orofaringea
 - Contagio indiretto (oggetti contaminati)
 - Via parenterale
- Infezione → latenza →
 - eliminazione virale con la saliva (1 anno in modo discontinuo)

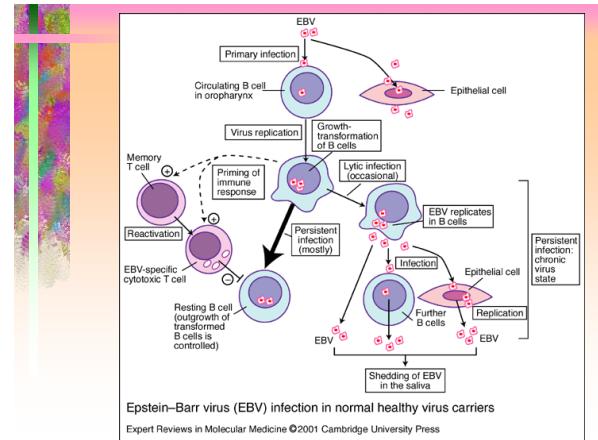
36



37



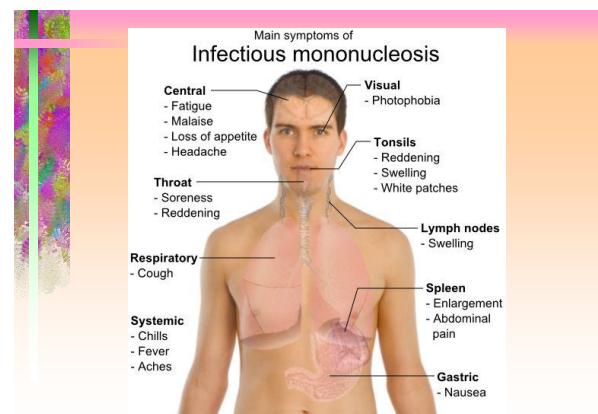
38



39



40





Faringotonsillite in mononucleosi infettiva

Faringe eritematoso, tonsille tumefatte, eritematoso e con zaffi di essudato biancastro

42



43

Quadri atipici

- Bambini
 - » Esordio acuto ma esito frequentemente favorevole
 - » Frequentemente asintomatica
 - » Febbricola
 - » Rash cutaneo
 - » Ostruzione vie aeree
 - » Polmonite
 - » Interessamento SNC
- Anziani
 - » Quadro più impegnativo
 - » Febbre elevata
 - » Itero
 - » Anemia
 - » Assenza angina e/o linfoadenopatia
- Complicazioni: meningoencefalite, s. Guillain Barré, pericardite, miocardite, orchite, anemia emolitica autoimmune, pancreatite, glomerulonefrite, porpora, rottura splenica

44

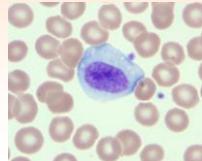
Diagnosi - Esami di laboratorio

- Leucocitosi (10.000-50.000 WBC/ml)
- Linfocitosi (50-60%)
- Presenza in circolo di mononucleati atipici (virociti)
- Impegno epatico: ipertransaminasemia, lieve iperbilirubinemia, aumento ALP (80%)
- Piastrinopenia
- Ipergammaglobulinemia policlonale
- Le alterazioni ematologiche persistono fino a 4-8 settimane dall'esordio dei sintomi

45

Cellule di Downey o virocyti

- ❑ Cellule monocitarie caratteristiche della mononucleosi
- ❑ Sono linfociti T attivati, diretti contro le cellule B infette
- ❑ Forma e dimensioni variabili
- ❑ Citoplasma basofilo, vacuolizzato
- ❑ Nucleo ovalare



46

Diagnosi - Test sierologici classici

- ❑ Test di Paul-Bunnell
- ❑ Test di Paul-Bunnell-Davidsohn
- ❑ Monotest
- ❑ Si basano sul fenomeno dell'attivazione policlonale dei linfociti B causata dal virus e la conseguente produzione di anticorpi eterofili
- ❑ Gravati da una discreta percentuale di falsi negativi

47

Test di Paul-Bunnell-(Davidsohn) o Monotest?

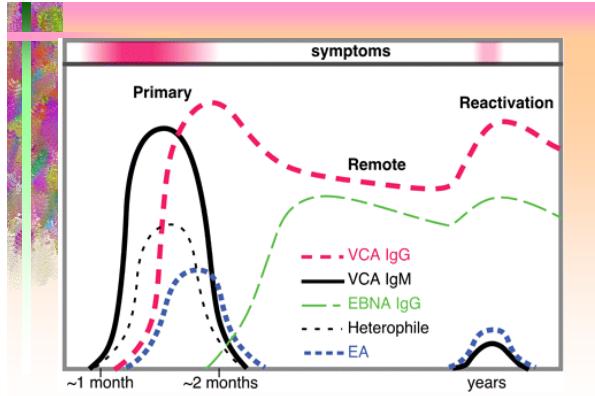
- ❑ Il test originale (Paul-Bunnell) consiste nella semplice titolazione delle agglutinine di emazie di montone
- ❑ In alcuni casi tuttavia, anche in assenza di mononucleosi, possono essere presenti anticorpi agglutinanti le emazie di montone (anticorpi di Forssman)
- ❑ Tali anticorpi sono adsorbiti dal passaggio del siero su rene di cavia
- ❑ La versione di Davidsohn è caratterizzata dalla presenza di tale passaggio preliminare
- ❑ La necessità del passaggio su rene di cavia è stata in seguito superata quando si è scoperto che anche le emazie di cavallo sono agglutinate dagli anticorpi eterofili della mononucleosi, ma non dagli anticorpi di Forssman → Monotest

48

Diagnosi - Test sierologici specifici

- ❑ Ricerca anticorpi diretti contro gli antigeni virali (EBNA, VCA, EA)
- ❑ Immunofluorescenza indiretta e/o test immunoenzimatici
 - » anti EB-VCA: antigene capsidico
 - » anti EB-EBNA: antigene nucleare
 - » anti EB-EAD: componente "diffusa" antigene precoce

49



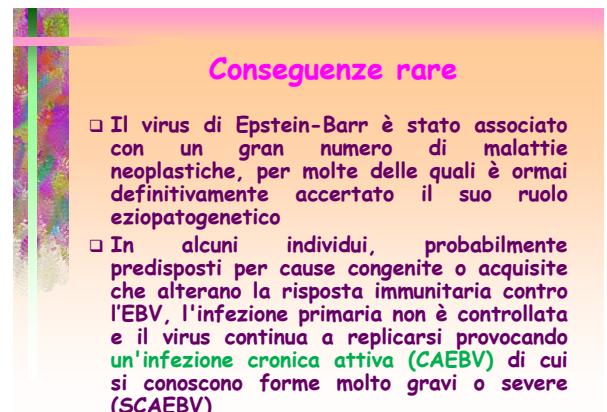
50



51



52



53

- 54
- Nei pazienti con CAEBV si segnalano sempre più frequentemente malattie linfoproliferative originate dalle cellule T e dalle cellule NK e non dai linfociti B, come generalmente si osserva nelle malattie linfoproliferative post-trapianto EBV positive
 - In rarissimi casi, e di quei pochi quasi sempre limitatamente alle donne, la mononucleosi può portare ad una sindrome da stanchezza cronica a causa degli squilibri che può apportare al sistema endocrino



Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain

Barbara Serafini,¹ Barbara Rosicarelli,¹ Diego Franciotta,²
Roberta Magliozzi,³ Richard Reynolds,³ Paola Cinque,⁴ Laura Andreoni,²
Pankaj Trivedi,⁵ Marco Salvetti,⁶ Alberto Faggioni,⁵ and Francesca Aloisio