

HERPESVIRIDAE

Prof Gabriella d'Ettore
Dip Sanità Pubblica e Malattie Infettive
Università di Roma Sapienza

HERPESVIRIDAE

- **Famiglia di virus estesamente diffusi in natura**
- **Oltre 100 herpesvirus noti che infettano un ampio spettro di animali**
- **8 herpesvirus umani conosciuti**
- **Causano una infezione latente per tutta la vita con possibilità di riattivazioni ripetute**

HERPESVIRIDAE

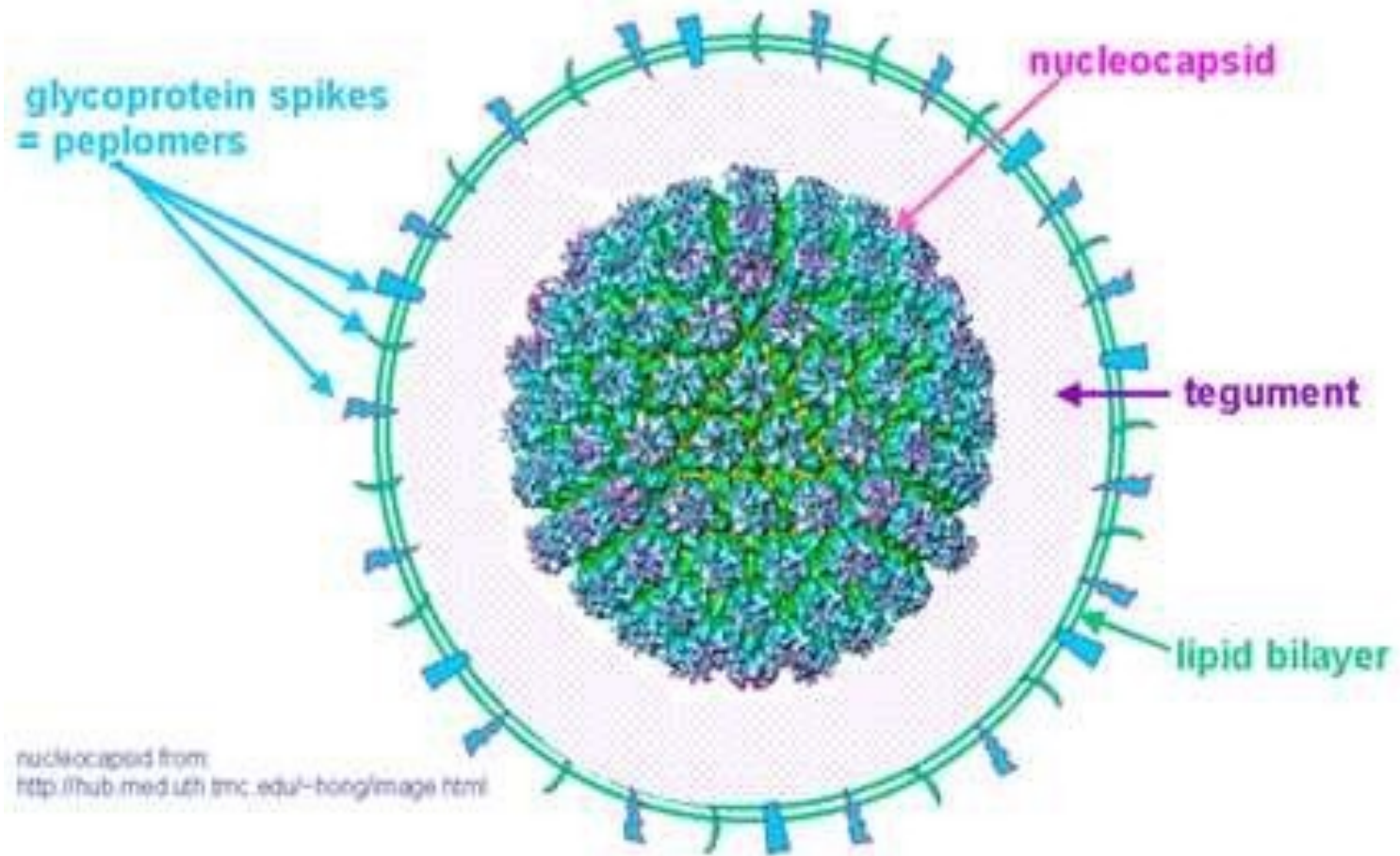
caratteri generali

- **Dimensioni : 150-200 nm**
- **Nucleocapside:**

DNA doppia elica, capsidico icosaedrico, 162 capsomeri

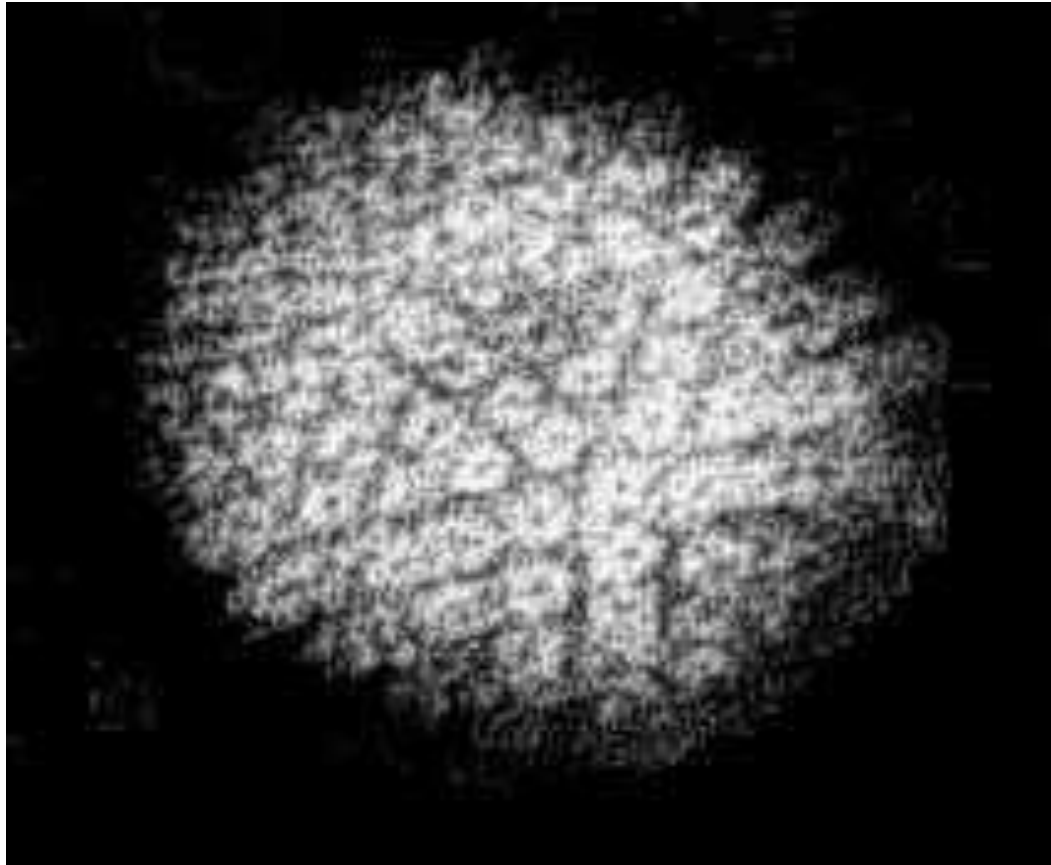
- **Breve sopravvivenza in ambiente esterno**
- **Vasta diffusione nella popolazione:**
sieroprevalenza elevata in assenza di
episodi clinici manifesti

HERPESVIRUSES



nucleocapsid from:
<http://hub.med.uth.tmc.edu/~hong/image.html>

HERPESVIRUS: ME



CLASSIFICAZIONE

Nome	Sottofamiglia	Manifestazioni cliniche non neoplastiche	Manifestazioni neoplastiche
HSV 1	α -herpesviridae	Gengivostomatite, cheratoconjuntivite, 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

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

HSV

Patogenesi

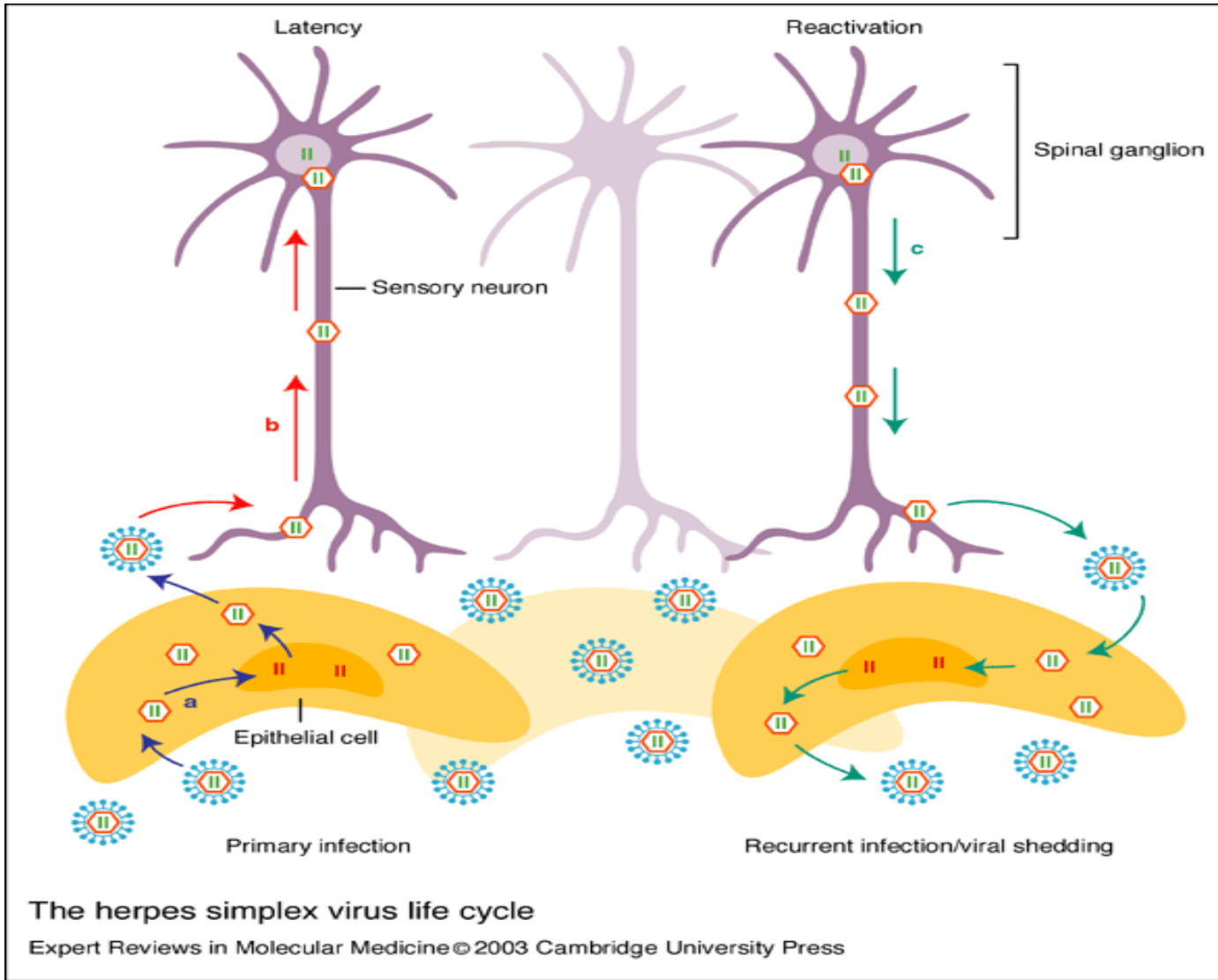
- Penetrazione soluzione di continuo cute o mucose
- Replicazione cellule epidermide, derma
- Migrazione centripeta, tramite assoni → neuroni dei gangli autonomi e sensoriali.
- **Latenza** → Sintesi nuovi virioni → **migrazione centrifuga verso cute o mucose** → **lesioni vescicolari caratteristiche**
- Latenza : genoma extracromosomiale.
- Regione del genoma che mantiene la capacità di trascrizione e produce una famiglia di RNA chiamata LAT (latency-associated transcripts)

HSV patogenesi

- **Le cellule neuronali con HSV latente ricevono ripetute stimolazioni centrali e periferiche capaci di riattivare il virus. Fenomeni confinati nell'area del neurone interessato e delle sue ramificazioni distali**



Estensione circoscritta lesioni



CLINICA

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




HSV-1 clinica

Infezione Primaria  **Gengivostomatite e
Faringite erpetica**

Inizio improvviso, febbre elevata, irrequietezza, faringodinia, eruzione vescicolare guance, lingua, palato, parete posteriore faringe, pilastri tonsillari. Scialorrea, disfagia, linfadenite consensuale.

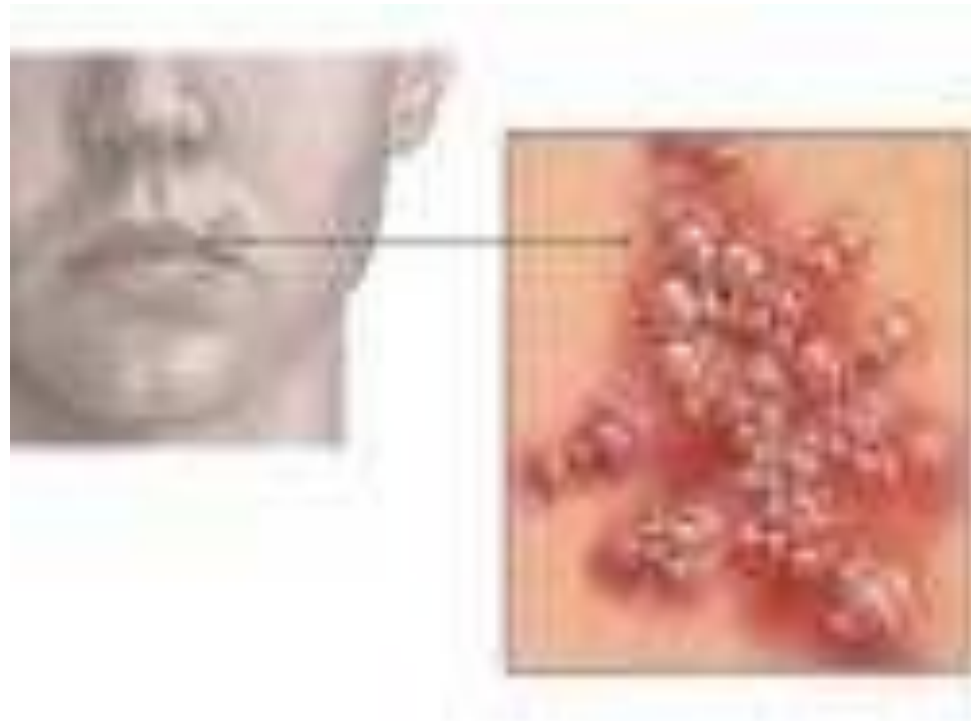
Guarigione in 15-20 giorni.

HSV-1 clinica

- **Seconda infanzia**  **Infezione primaria**
- **Età adulta**  **Herpes cutaneo**
- **Contagio motivi professionali (medici, dentisti, infermieri), pratica sportiva (wrestling)**  **Herpes gladiatorum**
- **Vescicole dolorose o manifestazioni tipo paronichia +/- febbre, edema, adenopatie**



Herpes labiale



Herpes labialis



HSV 1: Infezione primaria Gengivostomatite



HSV

Herpes cutaneo



Herpes oftalmico

- **Congiuntivite follicolare acuta monolaterale, o cheratite puntata dendritica → intenso dolore e diminuzione del visus, chemosi.**
- **Congiuntivite, cheratite abitualmente guariscono senza reliquati, le recidive sono comuni.**
- **L'uso improprio di steroidi topici può peggiorare la sintomatologia e provocare danni alle strutture oculari profonde.**

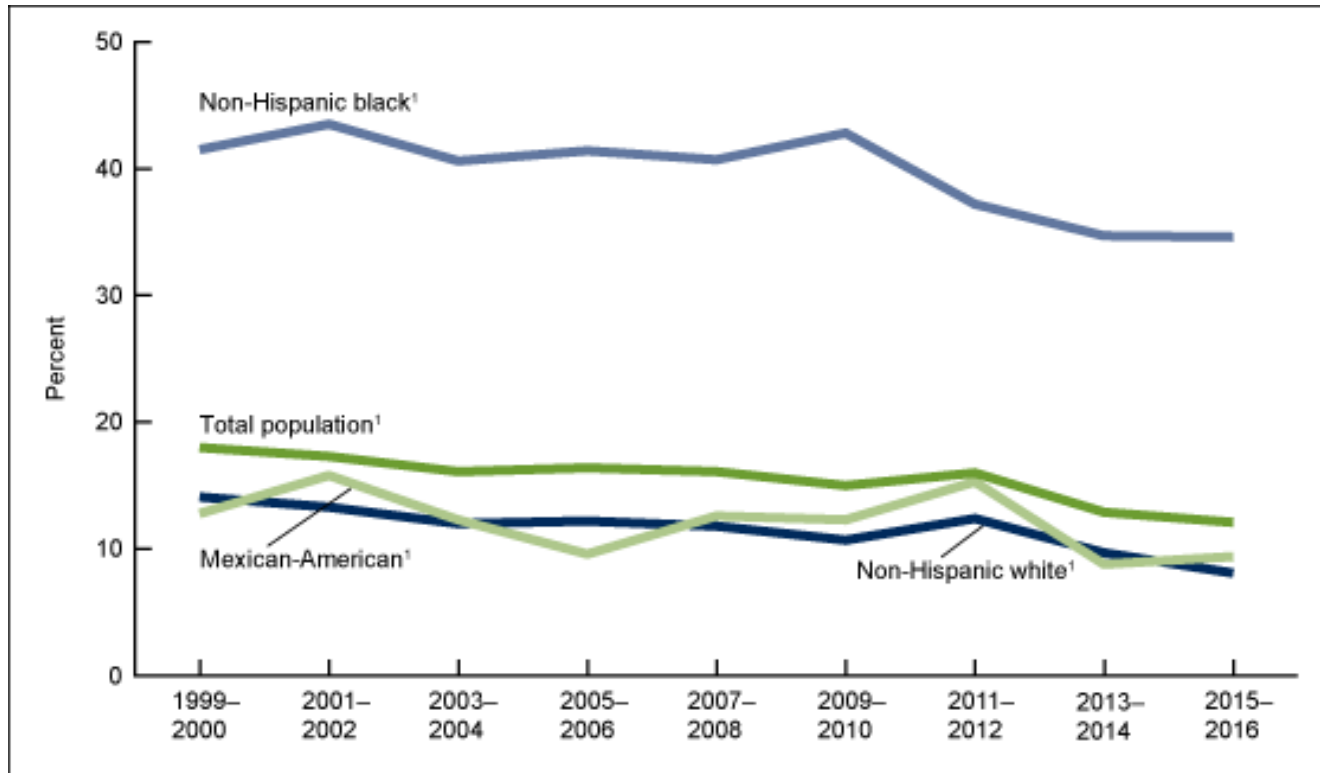
Cheratitis erpetica



Herpes genitale

- Malattia sessualmente trasmessa che si manifesta con lesioni inizialmente vescicolari e poi erosive, di breve durata
- Incubazione 2-12 giorni
- Eziologia:
 - Herpes Simplex Virus tipo 2 (HSV-2) 80%
 - Herpes Simplex Virus tipo 1 (HSV-1) 20%

HSV-2 Prevalence



Age-adjusted prevalence of HSV-2 decreased linearly from 1999–2000 to 2015–2016



Herpes genitale

- Più frequente nel sesso femminile, causato nella maggioranza dei casi (80%) da HSV2 e trasmesso per via sessuale.
- 30 % adulti ha anticorpi anti HSV2
- 50-70 % adulti Africa centrale

Herpes genitale

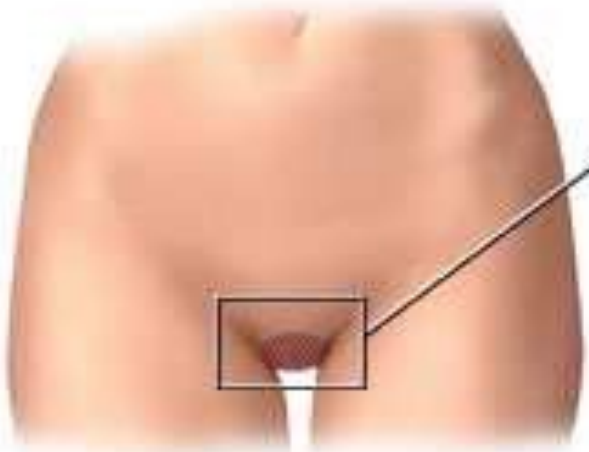
Nella donna:

- **cervicite, vulvovaginite** con leucorrea, dispareunia, disuria.
- Le lesioni possono interessare la cute del perineo, delle natiche, delle cosce

Nell'uomo:

- **vescicole o ulcere** sul glande, prepuzio, solco balano-prepuziale, uretra, cute regione perineale.
- Maschi omosessuali cute perianale

Herpes genitalis



Herpes lesion:
Found on shaft of penis (male),
vagina, vulva, cervix (female),
and around anus

Herpes genitalis



Meccanismo dell'infezione erpetica latente

Infezione primaria

- Bocca (gengivo-stomatite)
- Area genitale

Nervo periferico

Neuroni del ganglio dorsale (virus latente)

Fattori scatenanti:

- sole
- febbre
- mestruazioni
- stress

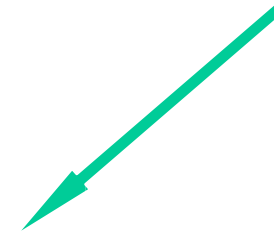
Infezione ricorrente

- Herpes labialis
- Herpes genitalis

Nervo periferico

Neuroni dei gangli dorsali

Risposta immunitaria cellulare specifica



HSV-2 e SNC

- Complicanza → **Meningite sierosa**, mielite traversa, radicolite sacrale
- Inizio 3-13 giorni dopo la comparsa delle lesioni genitali
- Isolamento virale o PCR su liquor
- Evoluzione più protratta e decorso più grave negli HIV+

- Herpes cronico (> 30 giorni) → sospettare la presenza **HIV**

Herpes genitalis in gravidanza

- Trasmissione intra-partum
- Contatto con le secrezioni genitali materne al momento del parto più raramente passaggio in utero (5%)
- Infezione neonatale nello 0.1-0.5% dei nati vivi
- HSV 2 implicato nel 70% dei casi
- Presenza di lesioni attive a livello della cervice uterina o dei genitali esterni è indicazione per il taglio cesareo.

Herpes genitalis in gravidanza

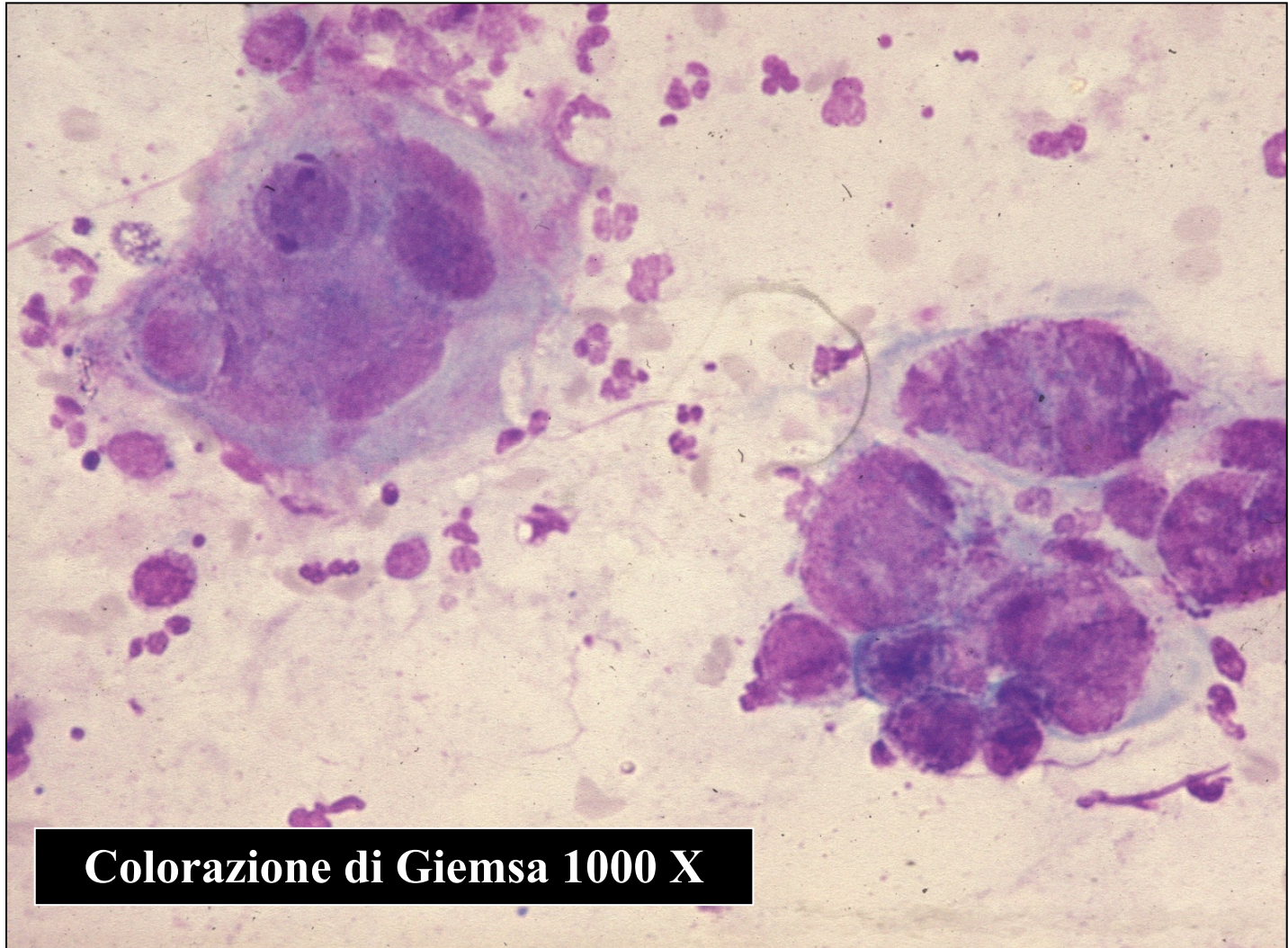
Nel neonato:

- Infezione erpetica disseminata (alla nascita, 1-2 settimane dopo la nascita)
- Lesioni cutanee con compromissione di un singolo organo
- Lesioni cutanee senza manifestazioni d'organo
- Infezione asintomatica

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

Esame citodiagnostico di Tzanck: rileva cellule giganti multinucleate indicative di infezione da HSV



Colorazione di Giemsa 1000 X

Herpes simplex : diagnosi

- Isolamento virale in colture cellulari : liquido di vescicola, gargarizzato, liquor, materiale bioptico, sangue.
- Effetto citopatico in 48-96 ore. Identificazione e tipizzazione con ab monoclonali
- PCR : ricerca DNA virale su liquor è il metodo di scelta nella encefalite erpetica
- Sierologia: ruolo diagnostico minore

Terapia

- Aciclovir (400 mg x 3/die per 10 gg),
Valaciclovir (1 g x 2/die per 10 gg),
Famciclovir
- Terapia sistemica indicata nelle forme primarie (non nelle recidive).
- Accelera la guarigione ma non previene le recidive
- Terapie prolungata (> 2 anni) con Aciclovir (400 mg x 2/die) per prevenire le recidive di herpes genitalis, diminuire l'eliminazione di virus tra un episodio e l'altro.



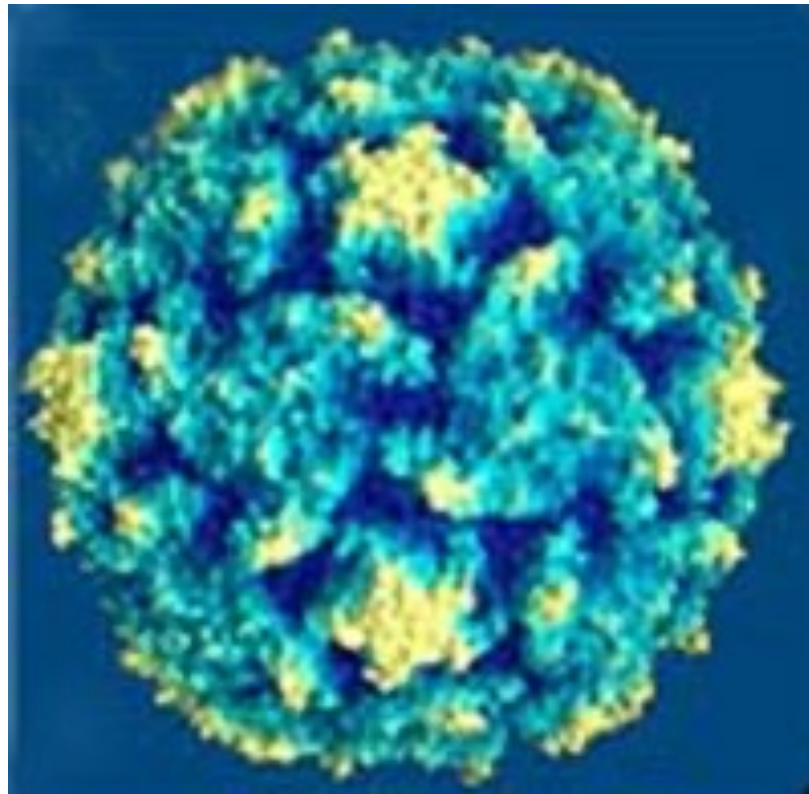
HSV in HIV+

*Forme croniche ulcerative,
ipertrofiche,
follicolitiche,
extragenitali,
sistemiche*





Mononucleosi infettiva



Definizione

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

Eziologia

- Virus a DNA a doppia elica , possiede un virione di 180-200 nm e un capsidico icosaedrico
- 2 ceppi:
 - tipo A/1
 - tipo B/2
- DNA virale presente nel nucleo di cellule infette in due forme:
 - episomica
 - integrata

Patogenesi

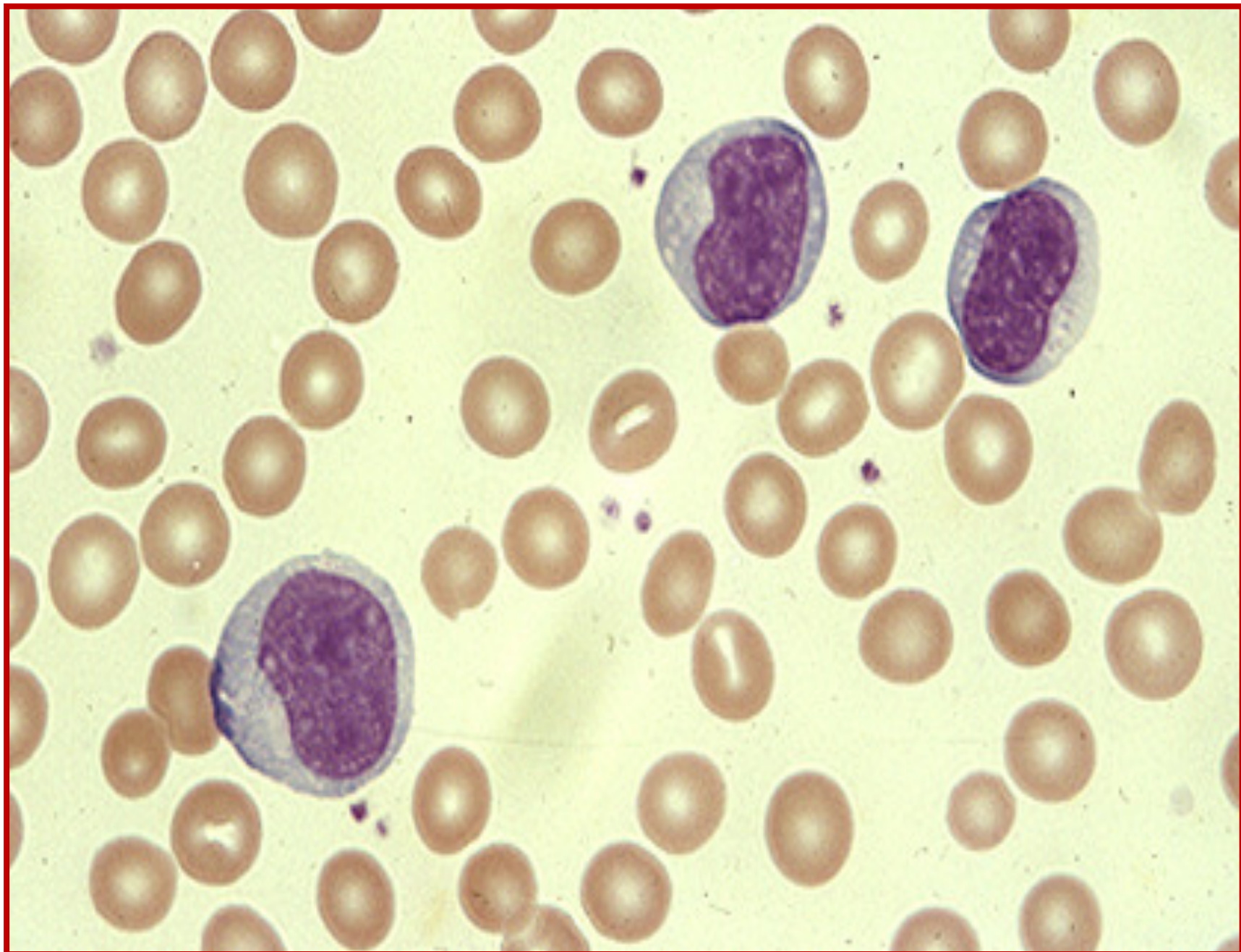
- Crescita in vitro
 - cellule epiteliali rinofaringe **senza effetto citopatico**
 - linfociti B con effetto di immortalizzazione
- Induce espressione di antigeni di attivazione dei B linfociti (attivazione policlonale)
- Agisce sulla proliferazione cellulare
 - stimolo diretto sui meccanismi proliferativi
 - diminuzione tasso di morte cellulare programmata (**attivazione del gene *bcl-2***)

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)**

EBV: patogenesi

- Bersaglio virale: linfociti B
- Attivazione policlonale di alcuni linfociti B con produzione di immunoglobuline (anticorpi eterofili)
- Caratteristica comparsa di mononucleati atipici (cellule di Downey o virociti) → linfociti T attivati
- EBV rimane latente in alcune cellule (linfociti B e cellule dell'epitelio faringeo)



Quadro clinico

- **Periodo d'incubazione:**
 - 30-60 giorni (giovani adulti)
 - 10-15 giorni (bambini)
- **Esordio acuto**
- **Quadro classico:**
 - febbre elevata (38-39°C) x 8-10 gg
 - faringotonsillite
 - linfadenomegalia (laterocervicale e/o sistemica)
 - splenomegalia molle (60%)
 - epatomegalia (40%)
 - enantema petecchiale sul palato duro (segno di Holzer 25%)
 - esantema maculopapuloso (10-15%)
 - edema palpebrale (Segno di Hoagland 10-20%)
 - ittero (5%)
- **Durata della fase acuta: 10-15 gg**



FARINGOTONSILLITE IN MONONUCLEOSI INFETTIVA

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

mononucleosispictures.com



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
- Ittero
- Anemia
- Assenza angina e/o linfadenopatia
- Complicazioni: meningoencefalite, s. Guillain Barrè, pericardite, miocardite, orchite, anemia emolitica autoimmune, pancreatite, glomerulonefrite, porpora, rottura splenica

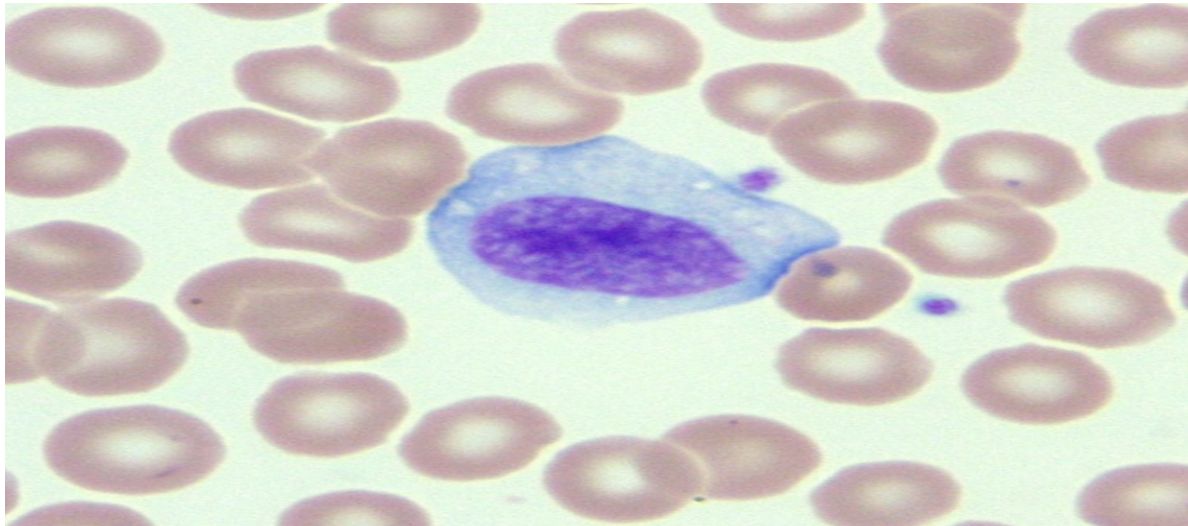
Diagnosi – Esami di laboratorio

- 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

Cellule di Downey o virociti

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



Diagnosi – Test sierologici classici

- 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

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

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

symptoms

Primary

Reactivation

Remote

- - - VCA IgG

— VCA IgM

- - - EBNA IgG

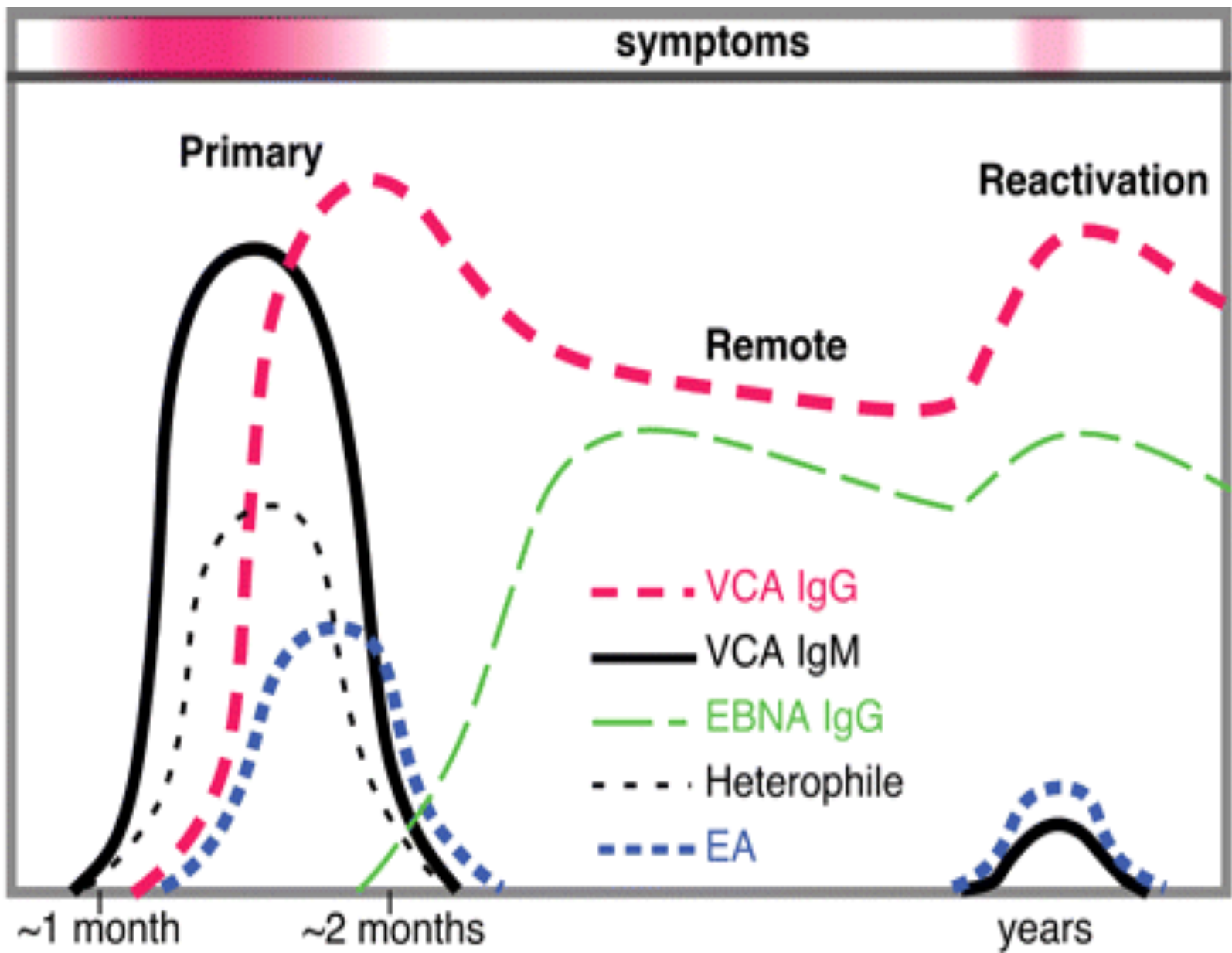
- - - Heterophile

- - - EA

~1 month

~2 months

years



- Ab-VCA IgM
- Ab-EA

mononucleosi in atto

- Ab-VCA IgM
- Ab-VCA IgG
- Ab-EA
- Ab-EBNA

mononucleosi in risoluzione

- Ab-VCA IgG
- Ab-EBNA

mononucleosi pregressa

- Ab-VCA IgG
- Ab-EBNA
- Ab-EA

riattivazione

Diagnosi differenziale

- Infezione da CMV
- Leucemia acuta
- Altre sindromi linfoghiandolari
- Rosolia
- Angine batteriche
- Infezione acuta da HIV

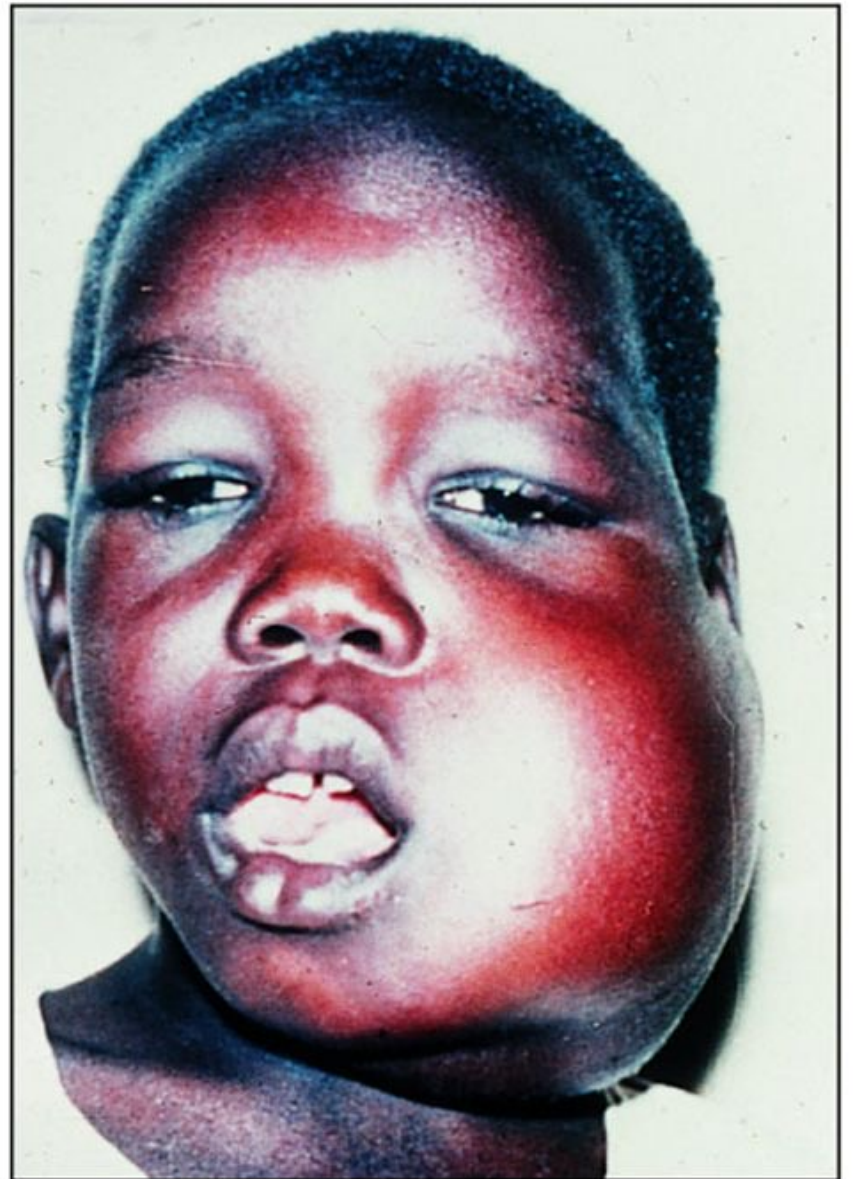
Terapia

- Prevalentemente sintomatica
- Steroidi nei casi più impegnativi

Conseguenze rare

- Il virus di Epstein-Barr è stato associato con un gran numero di malattie neoplastiche, per molte delle quali è ormai definitivamente accertato il suo ruolo eziopatogenetico
- In alcuni individui, probabilmente predisposti per cause congenite o acquisite che alterano la risposta immunitaria contro l'EBV, l'infezione primaria non è controllata e il virus continua a replicarsi provocando un'infezione cronica attiva CAEBV di cui si conoscono forme molto gravi o severe (SCAEBV):
 - Rottura splenica
 - Anemia emolitica
 - Sovrainfezioni batteriche
 - Porpora

Burkitt's lymphoma –
cancerous tumors of the
jaw caused by Epstein-
Barr virus



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Altre malattie neoplastiche

- Nasopharyngeal carcinoma
- T cell lymphoma
- Nasal/nasal type angiocentric lymphoma
- Malignancies and HIV infection — Among persons with HIV, EBV infection has been associated with non-Hodgkin lymphoma and, in children, smooth muscle tumors. Oral hairy leukoplakia is another EBV-induced manifestation in HIV-infected patients but is not considered to represent a premalignant lesion

CFS Syndrome

(Sindroma da stanchezza cronica)

- Numerose evidenze scientifiche attribuiscono ad EBV l'origine delle CFS.

CMV

Il citomegalovirus (o herpes virus umano 5) appartiene alla famiglia degli Herpesviridae Sottofamiglia Betaherpesviridae. Ha un DNA a doppia elica con capside e involucro lipoproteico



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*)

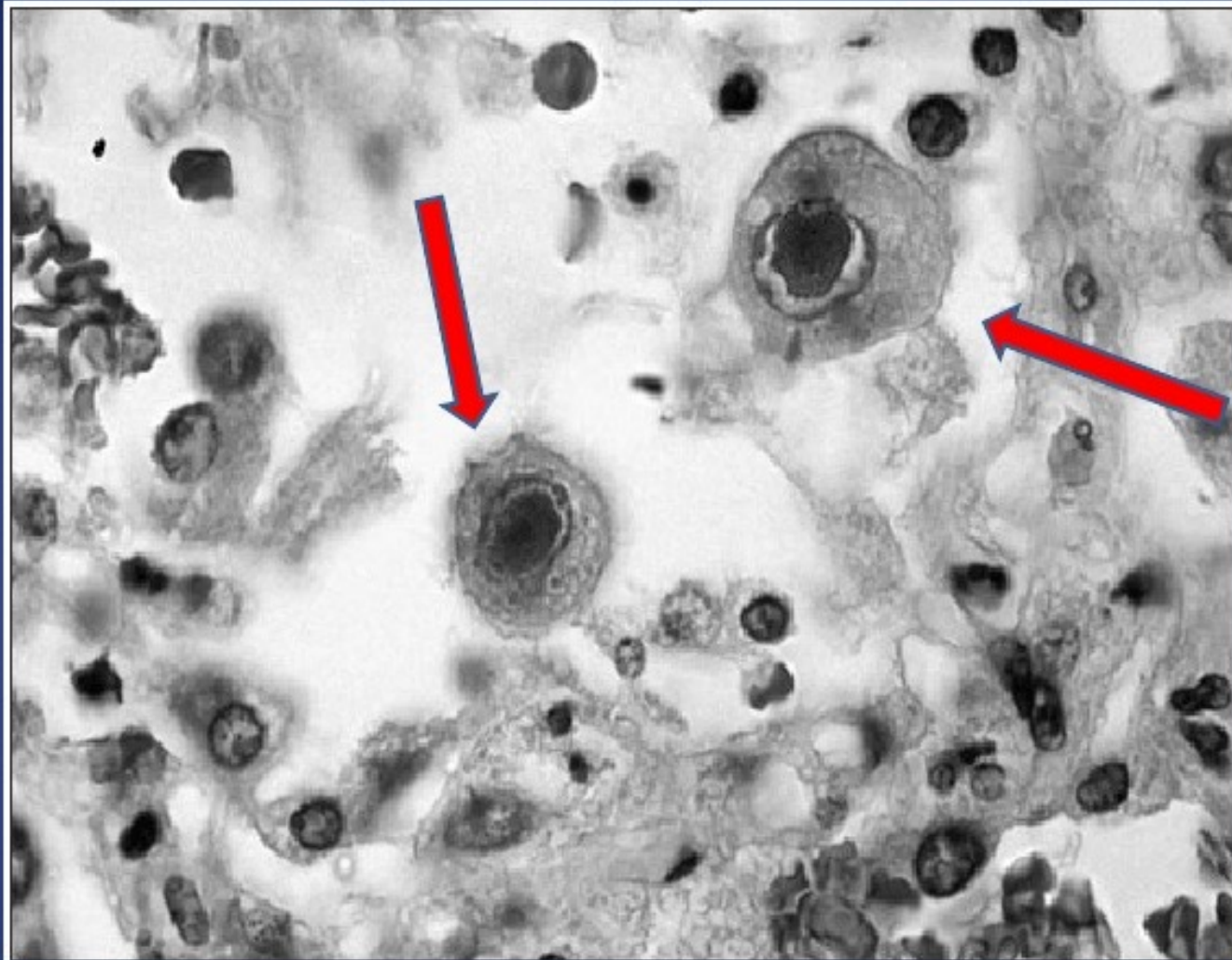
Trasmissione

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

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



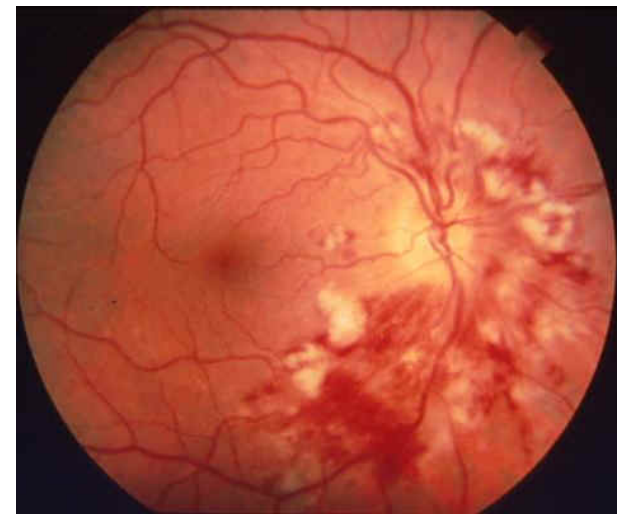
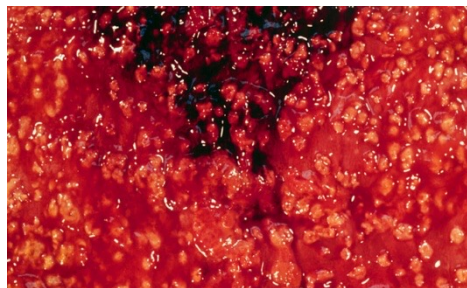
Inclusioni citomegaliche in cellule infette

Quadro clinico in paziente immunocompetente

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

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
 - ...



CMV

INFEZIONE IN GRAVIDANZA

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

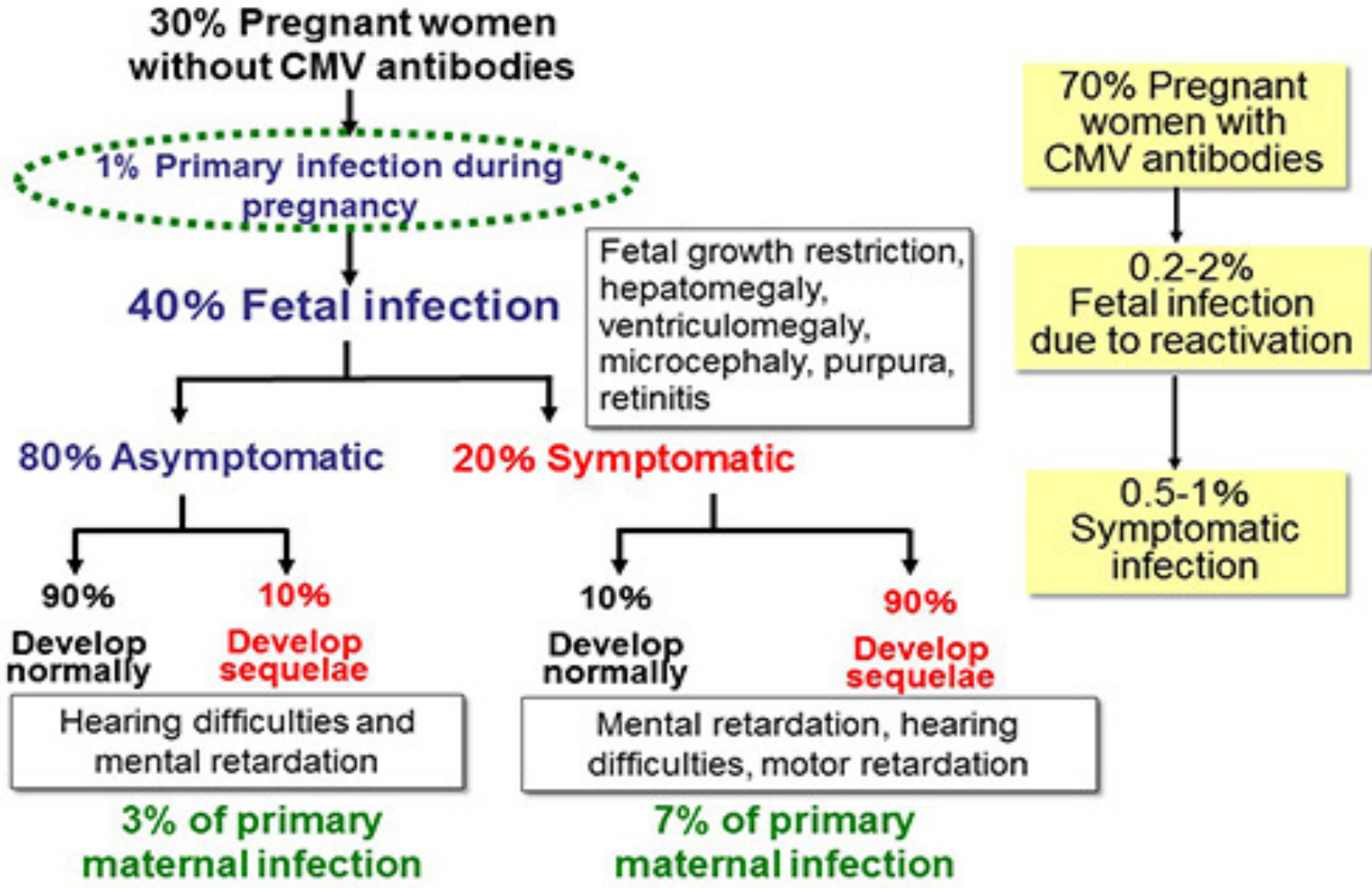
Trasmissione materno-fetale di CMV

- 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)

INFEZIONE CONGENITA

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

Potential infant disability from maternal CMV infection



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

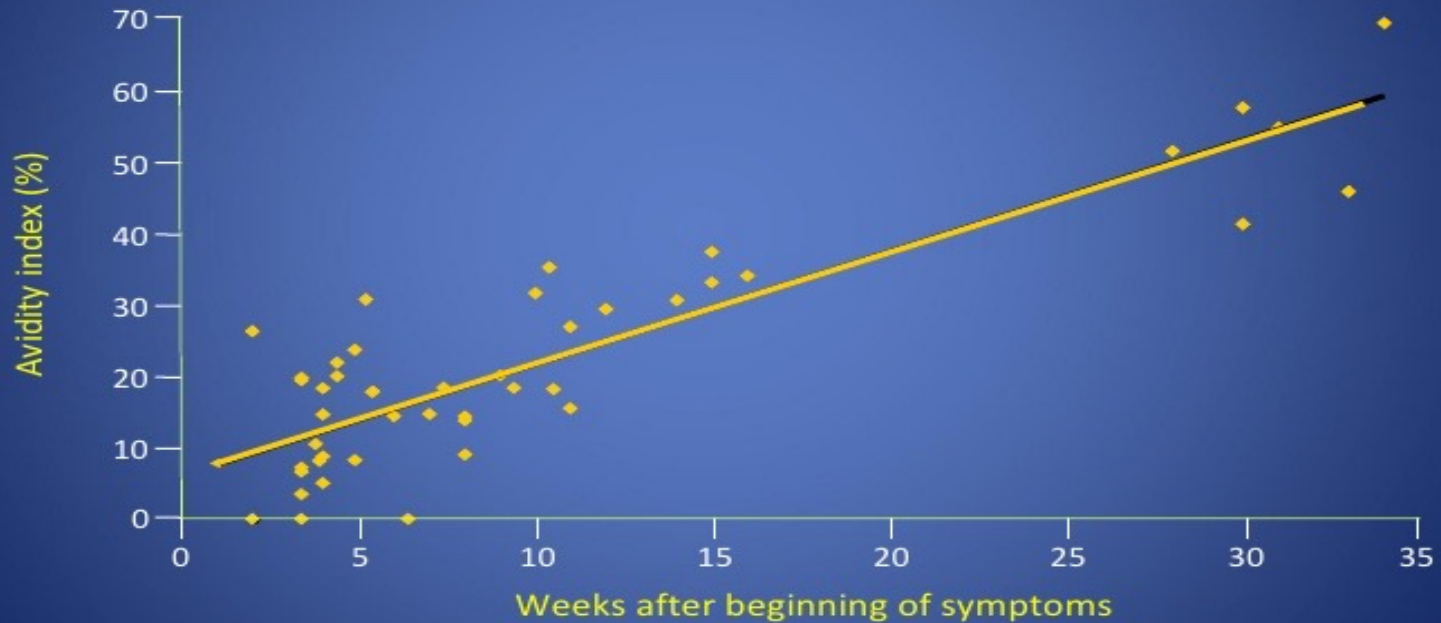
- Avidity IgG:

- avidità bassa: fase acuta o recente
- avidità alta: 18-20 settimane dall'infezione acuta

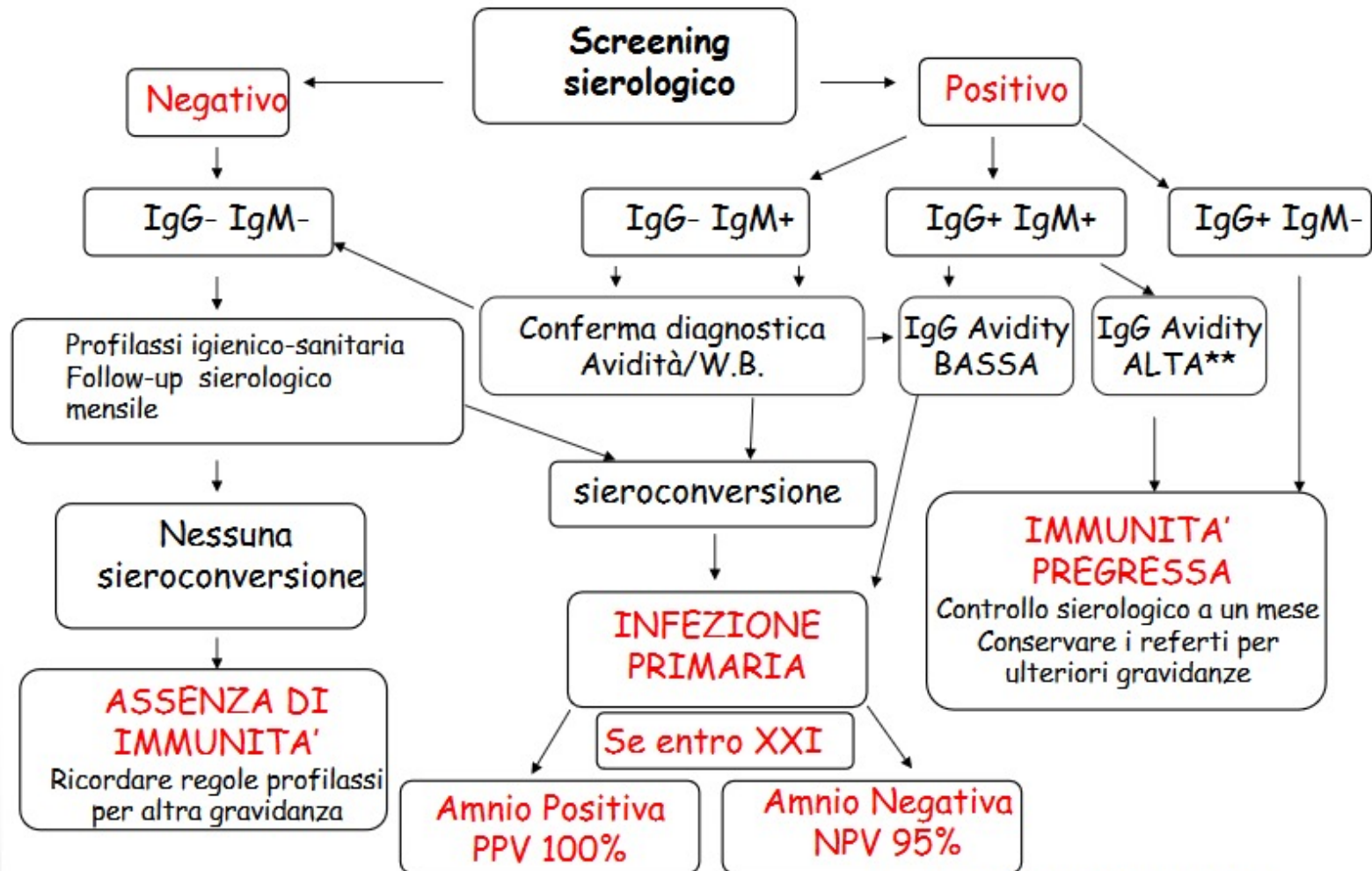
IgG avidity

Congenital CMV infections

Low IgG avidity is linked to primary infection



Flowchart CMV in gravidanza



Rapporto tra CMV DNA nel LA ed esito della gravidanza

