

Herpesviridae

Herpesviridae

- DNA lineare a doppio filamento
- Capside icosaedrica
- 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

Classificazione

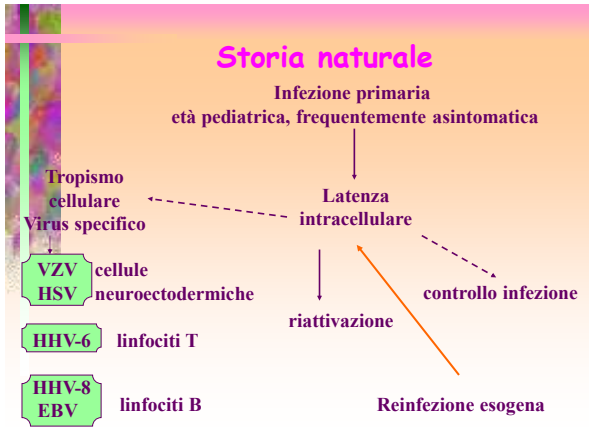
Nome	Sottofamiglia	Manifestazioni cliniche non neoplastiche	Manifestazioni neoplastiche
HSV 1	α -herpesviridae	Gengivostomatite, cheratocongiuntivite, herpes labiale, cutaneo, encefalite	
HSV 2	α -herpesviridae	Herpes genitale, cutaneo, herpes neonatale, meningoencefalite	
VZV	α -herpesviridae	Varicella,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

Classificazione

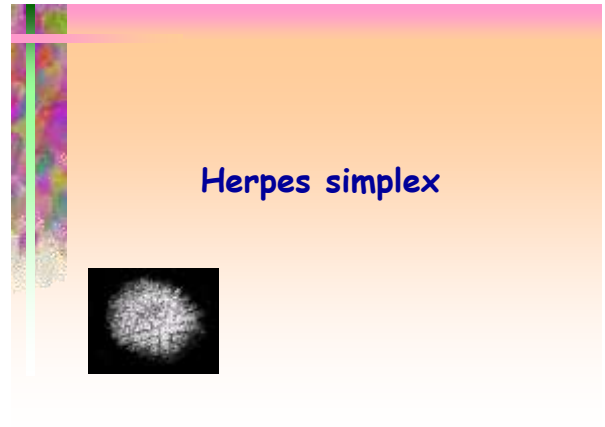
Nome	Sottofamiglia	Manifestazioni cliniche non neoplastiche	Manifestazioni neoplastiche
CMV	β -herpesviridae	Malattia citomegalica, epatite, corioretinite, encefalite, colite, esofagite	
HHV-6	β -herpesviridae	Exanthema subitum, olate media, meningoencefalite, epatite, polmonite	
HHV-7	β -herpesviridae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

3

4



5



6

Herpes genitale

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

7



8

Epidemiologia

- Trasmissione da persona a persona per contatto diretto, più comunemente per contatto sessuale (genitale, oro-genitale)
- 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



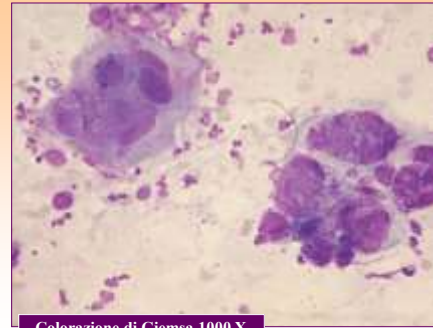
12

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

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



Colorazione di Giemsa 1000 X

14

HSV in HIV+

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

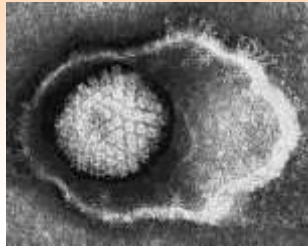


15



16

CMV



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*)

17

18

Trasmissione

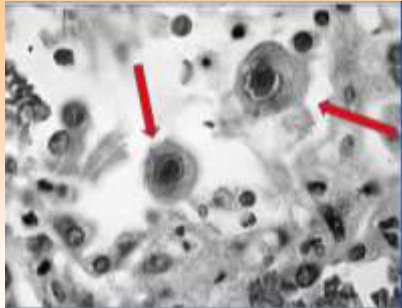
- La trasmissione avviene
 - » per contatto stretto con la persona infetta che libera il virus (familiari, partners sessuali)
 - » per via materno-fetale, durante la gravidanza o l'allattamento
 - » tramite il trapianto di organi solidi
 - » attraverso le trasfusioni di sangue

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

19

20



21

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

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

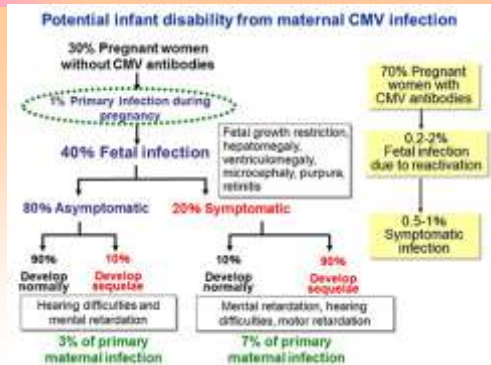
- La trasmissione M/F avviene con la stessa frequenza durante l'intera gravidanza ma...
- ...il rischio di sequele più significative è legato all'infezione primaria contratta nelle prime 27 settimane (massimo nel primo trimestre)
- Possibile sia in corso di infezione primaria che di riattivazione endogena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

26

Infezione congenita

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

27



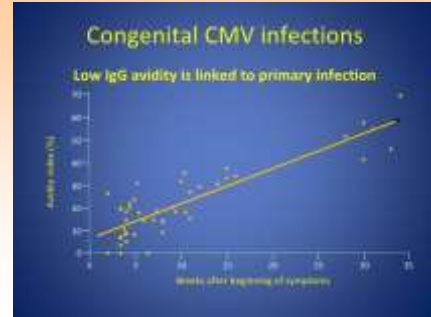
28

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

29

IgG avidity



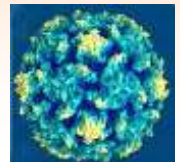
30

Flowchart CMV in gravidanza



31

Mononucleosi infettiva



32

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**

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**s
 - » EBNA 2 induce espressione di numerosi antigeni di attivazione dei B linfociti
- **3 proteine latenti di membrana: LMP**s
 - » LMP1: potente effetto di crescita su numerosi tipi cellulari

34

Patogenesi

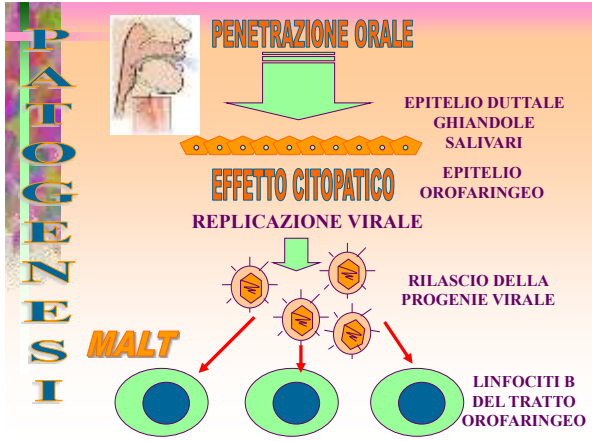
- **Crescita in vitro**
 - » cellule epiteliali rinofaringee con effetto citopatico
 - » linfociti B con effetto di immortalizzazione
- **Induce espressione di antigeni di attivazione dei B linfociti (attivazione policlonale)**
- **Agisce sulla proliferazione cellulare**
 - » stimolo diretto sui meccanismi 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

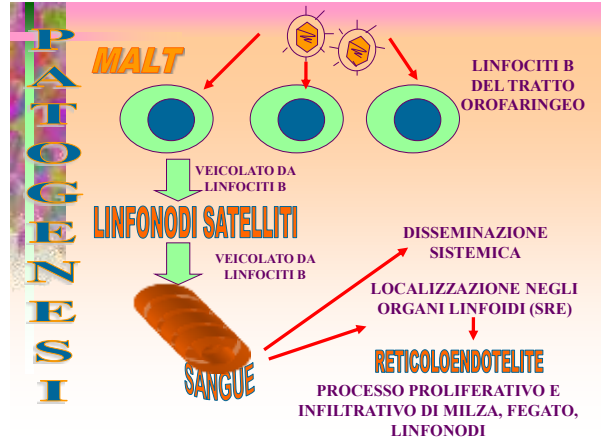
Epidemiologia

- **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)

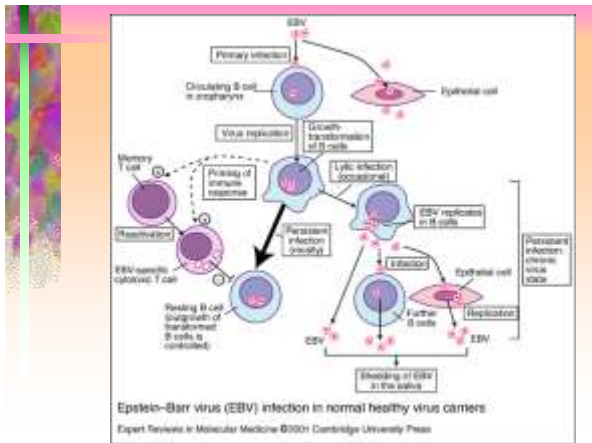
36



37



38

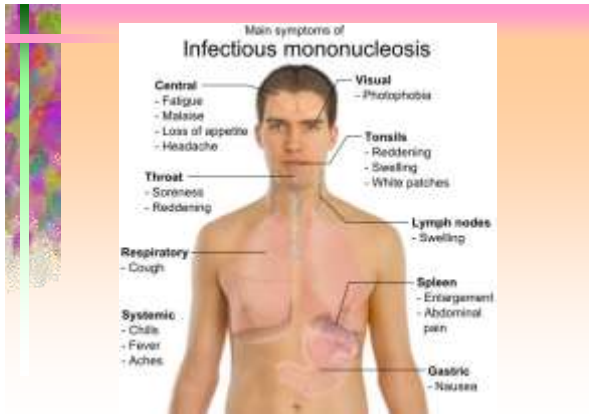


39

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**

40



41



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

44

Diagnosi - Esami di laboratorio

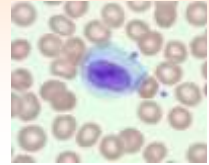
- Leucocitosi (10.000-50.000 WBC/ml)
- Linfocitosi (50-60%)
- Presenza in circolo di mononucleati atipici (virociti)
- Impegno epatico: ipertransaminasemia, lieve iperbilirubinemia, aumento ALP (80%)
- Piastrinopenia
- Ipergammaglobulinemia policlonale

- Le alterazioni ematologiche persistono fino a 4-8 settimane dall'esordio dei sintomi

45

Cellule di Downey o virociti

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



46

Diagnosi - Test sierologici classici

- Test di Paul-Bunell
- Test di Paul-Bunell-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

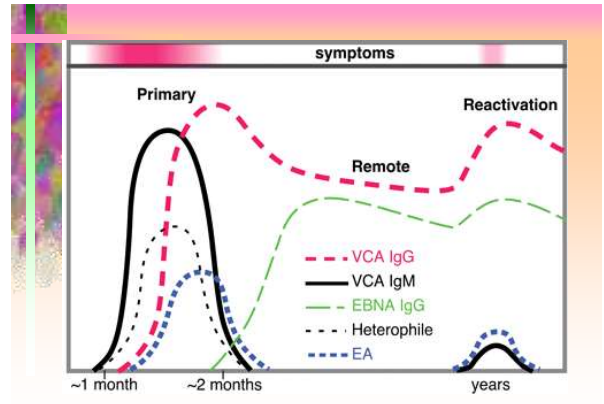
48

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

- 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 progressa

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

riattivazione

51

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

52

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)

53

- 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

54

Review Article
 Published online 11 July 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
 DOI: 10.1002/1111-1825



Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection

Sven Haahr and Per Hjalmsberg*

Institute of Medical Microbiology and Immunology, University of Aarhus, Aarhus, Denmark

Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain

Barbara Serafini,¹ Barbara Bonicantelli,¹ Diego Franciotta,² Roberta Magliozzi,³ Richard Reynolds,³ Paola Cloque,³ Laura Andreoni,³ Pankaj Trivedi,³ Marco Salvetti,⁴ Alberto Fagnoni,⁵ and Francesco Aloisi¹

55