

30 | Herpesvirus

A. Mattera, P. Barrios

Generalidades

Los miembros de la familia *Herpesviridae* son virus ADN, envueltos. Más de 100 especies conocidas de herpesvirus infectan a un amplio espectro de animales. Ocho especies reconocidas infectan a los humanos.

Clasificación

Se clasifican en tres subfamilias de acuerdo a la homología y organización de su genoma, rango de huésped y otras propiedades biológicas.

Las tres subfamilias son: *alphaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* y *gammaherpesvirinae*.

ALPHAHERPESVIRINAE

Presentan las siguientes características:

- Variabilidad de huéspedes.
- Ciclo de replicación relativamente corto.
- Difusión rápida a nivel de cultivos celulares.
- Destrucción efectiva de la célula infectada.
- Capacidad de establecer una latencia primaria, aunque no exclusiva, a nivel de los ganglios sensitivos.

Dentro de ésta subfamilia se citan virus herpes simplex tipo 1 y 2, y el virus varicela zoster (VVZ).

BETAHERPESVIRINAE

- Posee una morfología típica.
- El genoma de ADN es grande.
- Poseen la capacidad de establecer infecciones virales persistentes y latentes.
- Son especie específicos.
- Crecen muy lentamente en cultivos celulares.

Esta subfamilia comprende citomegalovirus (CMV) y a los herpes humanos 6 y 7 (HHV 6 y 7).

Table 1. Classification and Structure of Herpesviridae That Infect Humans

Common Name	Other Designation	Sub-family	Genome Size (kbp × 10 ⁶)	No. of Genome Isomers	Genome Type	Guanine-plus-Cytosine Content (%)
Human virus						
Herpes simplex virus type 1	Human herpesvirus 1	a	152	4	E	67
Herpes simplex virus type 2	Human herpesvirus 2	a	152	4	E	69
Varicella-zoster virus	Human herpesvirus 3	a	125	D	D	46
Epstein-Barr virus	Human herpesvirus 4	g	172	1	C	59
Cytomegalovirus	Human herpesvirus 5	b	229	1	E	57
Human herpesvirus 6	—	b	165	1	A	43
Human herpesvirus 7	—	b	145	1	A	42
Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma herpesvirus	g	165	1	B	55
Simian virus						
Herpes B virus	Herpesvirus simiae; cercopithicine herpesvirus 1	a	150	4	E	74

Abbreviation: kbp, Kilobase pairs.

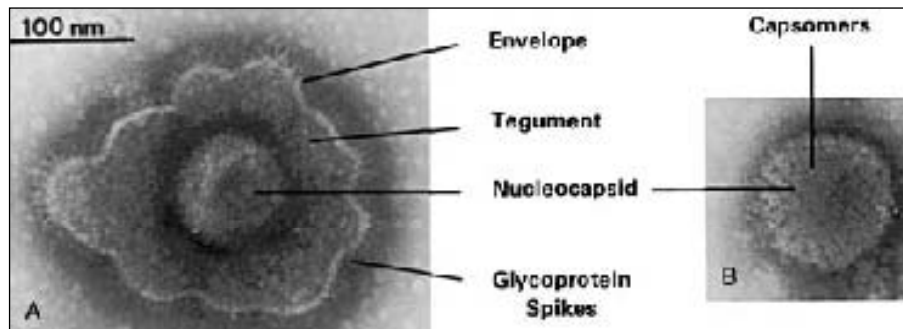
GAMMAHERPESVIRINAE

- Se replican y permanecen en forma latente en los linfocitos.
- Pueden causar linfomas, leucemias y trastornos linfoproliferativos en animales de experimentación.
Dentro de ella se encuentra el virus de Epstein-Barr (VEB) y herpesvirus 8.

Estructura

Los herpesvirus son partículas largas que miden entre 150 a 250 nm. La partícula viral está compuesta, desde el exterior al interior, por una envoltura de naturaleza lipídica que deriva de la célula huésped. Las proteínas y las glicoproteínas virales insertadas en la envoltura forman las espículas, de las que algunas son responsables de la fijación del virus a la célula. La integridad de la envoltura es necesaria para la infectividad viral. Anticuerpos contra algunas de las glicoproteínas virales neutralizan la infección. El tegumento es un complejo de proteínas virales de estructura fibrilar que asegura la unión entre envoltura y cápside. Su naturaleza lipídica le da la posibilidad de ser degradables por los agentes físicoquímicos y ello confiere a los herpesvirus de una gran fragilidad al medio exterior. Presenta una cápside icosaédrica de 100 nm de diámetro constituida de 162 cápsomeros. Un core que contiene ADN viral, bicatenario lineal que se encuentra enrollado alrededor de una bobina proteica.

Figura 1. Electron micrographs of varicella-zoster virus negatively stained with phosphotungstic acid ($\times 40,000$). A, The complete enveloped virion. B, A purified viral nucleocapsid. (From Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. Varicella-zoster virus infections: Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med.* 1988;108:221–237.)



Ciclo de replicación viral

La replicación de los herpesvirus está cuidadosamente regulada.

- Adsorción, penetración y decapsidación: por intermedio de las proteínas de la envoltura viral los virus se unen a receptores de la membrana citoplasmática de la célula. Luego de la fusión entre las envolturas virales y las membranas citoplasmáticas, la nucleocápside se libera en el citoplasma, la cápside migra a través del mismo y es degradada por las enzimas lisosomales dando lugar, por último, a la penetración del ácido nucleico en el núcleo.

La síntesis de proteínas es regulada en el tiempo y aparecen tres tipos sucesivos de proteínas en las células:

- Proteínas muy precoces (*immediate early antigens*) IEA
- Proteínas precoces (*early antigens*) EA
- Proteínas tardías (*late antigens*) LA

Las proteínas precoces son enzimas que regulan su propia síntesis y estimulan la síntesis de ellas mismas. En algunos herpesvirus la síntesis de las proteínas muy precoces son inducidas por las proteínas del tegumento. Las proteínas precoces son las que participan propiamente en la replicación viral ya que son ADN polimerasas y timidinacinasas. Las proteínas tardías son proteínas estructurales. Las copias de ADN viral replicadas se unen a las proteínas de estructura que migran hacia el núcleo donde se ensamblan.

- Envoltura y liberación de viriones: las nucleocápsides completas salen de los núcleos y se envuelven con membranas nucleares o intracitoplasmáticas (lo cual es característico de los herpesvirus). Los viriones atraviesan el citoplasma celular por el retículo endoplásmico y finalmente la célula termina siendo destruida.

Tropismo

Los herpesvirus varían en sus habilidades para infectar distintos tipos de células rasgo este que es considerado en la clasificación en subfamilias. Por ejemplo el virus herpes simple crece en células epiteliales y fibroblastos de humanos, monos, conejos, ratón y otros animales. El virus varicela zoster (VVZ) crece mejor en células epiteliales y fibroblastos *in vitro*. CMV crece sólo en fibroblastos humanos, VEB puede ser cultivado sólo en linfocitos. HHV 6 y 7 se replican *in vitro* en linfocitos T CD4. HHV 8 aún no se ha podido producir su replicación eficientemente *in vitro*.

Latencia

Todos los herpesvirus permanecen en sus huéspedes naturales y son responsables de infecciones latentes y de reactivaciones a menudo asintomáticas. La latencia está caracterizada por una expresión limitada de una pequeña cantidad de genes virales.

Patogenia

Los herpesvirus pueden causar daño por tres mecanismos:

- destrucción directa de los tejidos
- provocando respuestas inmunes patológicas
- por la capacidad de transformar a la célula en neoplásica.

Las lesiones mucocutáneas por HVS 1 y VVZ son consecuencia, fundamentalmente, de un daño tisular directo, en cambio ciertas complicaciones por herpesvirus como eritema multiforme, anemia hemolítica y trombocitopenia, son consecuencia de respuestas inmunes patológicas.

Herpesvirus producen infecciones persistentes en humanos debido a que alteran genes celulares que previenen su eliminación, permitiendo así su latencia, inhiben la apoptosis y evaden la respuesta inmune. La latencia se mantiene por la localización del virus en lugares inmunológicamente privilegiados como la neurona en el caso de HVS, y por la falta de expresión de proteínas que pueden ser detectados por el sistema inmune como en algunos linfocitos B por el VEB.

Algunos integrantes de la familia *Herpesviridae* son virus oncogénicos como el VEB, que describiremos más adelante.

Epidemiología

La infección por los distintos herpesvirus es de distribución mundial y muy frecuente. Los herpesvirus a causa de su envoltura son virus frágiles. La transmisión de la infección se realiza:

- a través del contacto directo y a veces íntimo entre los individuos por contaminación con la saliva;
- por vía genital: contactos sexuales, parto;
- por trasplante de órganos, o
- por transfusiones sanguíneas.

Aunque son virus frágiles, pueden resistir cierto tiempo en el medio exterior y la infección puede ser vehiculizada por las manos o por los objetos contaminados por la saliva, lesiones o secreciones infectadas.

La primoinfección por herpesvirus, acompañada o no de signos clínicos, se observa a menudo en el lactante y más frecuentemente en medios socioeconómicos desfavorables, o cuando los jóvenes viven agrupados en colectividades.

En la infección latente los virus herpéticos son excretados de forma intermitente sin signos clínicos asociados, lo que explica su gran difusión a nivel de la población. Los factores que desencadenan la reactivación son muy variables y poco conocidos: estímulos nerviosos, estímulos alógenos en trasplantes o estímulos durante el embarazo.

Table 2. Features of Productive, Latent, and Transforming Herpesvirus Infections of Humans

Virus	Typical Primary Infections	Typical Recurrent Infections	Infection in the Compromised Host	State of Latency	Association with Human Cancers
Herpes simplex virus 1	Gingivostomatitis	Herpes labialis	Gingivostomatitis	Sensory neurons	None
	Keratoconjunctivitis	Keratoconjunctivitis	Keratoconjunctivitis		
	Cutaneous herpes	Cutaneous herpes	Cutaneous herpes		
	Genital herpes	Encephalitis	Esophagitis		
	Encephalitis		Pneumonitis Hepatitis, etc.		
Herpes simplex virus 2	Genital herpes	Genital herpes	Genital herpes	Sensory neurons	Cervical cancer?
	Cutaneous herpes	Cutaneous herpes	Cutaneous herpes		
	Gingivostomatitis	Aseptic meningitis	Disseminated infection		
	Meningoencephalitis				
	Neonatal herpes				
Varicella-zoster virus	Varicella	Dermatomal zoster	Disseminated infection	Sensory nerve ganglia	None
Cytomegalovirus	Mononucleosis	?	Hepatitis	Monocytes?	None
	Hepatitis		Retinitis	Neutrophils	
	Congenital cytomegalic inclusion disease		Pneumonitis Encephalitis		
			Colitis, etc.		
Epstein-Barr virus	Mononucleosis Hepatitis Encephalitis	?	Polyclonal and monoclonal lymphoproliferative syndromes	B lymphocytes	African-type Burkitt's lymphoma, CNS lymphoma, and other lymphomas; nasopharyngeal carcinoma; leiomyosarcoma
			Oral hairy leukoplakia		
Human herpesvirus 6	Roseola infantum	?	Pneumonitis?	CD4 lymphocytes?	Rare B-cell lymphomas?
	Fever and otitis media		Encephalitis?		
	Encephalitis				
Human herpesvirus 7	Roseola infantum	?	?	CD4 lymphocytes?	None

Human herpesvirus 8	?	?	Kaposi's sarcoma	?	Kaposi's sarcoma; multicentric Castleman's disease; primary effusion lymphoma
Simian herpes B virus	Mucocutaneous lesions	?	?	Sensory neurons	None
	Encephalitis				
Abbreviation: CNS, Central nervous system.					

Herpes simplex

El miembro prototipo de la familia herpesvirus es el virus herpes simplex (HSV). Existen dos tipos antigénicos HHV-1 y HHV-2 que comparten actividad antigénica cruzada, pero patrones de neutralización diferentes y producen patrones clínicos diferentes. Posee una cápside icosaédrica de 162 capsómeros. El genoma del virus es de alrededor de 152 kbp, está constituido por ADN y su disposición es bicatenario y lineal.

La envoltura está constituida por una membrana lipídica, proveniente de la célula infectada al salir por brotación. Dicha envoltura contiene espículas constituidas por glicoproteínas. Entre la envoltura y la cápside se encuentra el tegumento, formado por proteínas virales, de aspecto denso a los electrones, cuyas propiedades y funciones se desconocen aún.

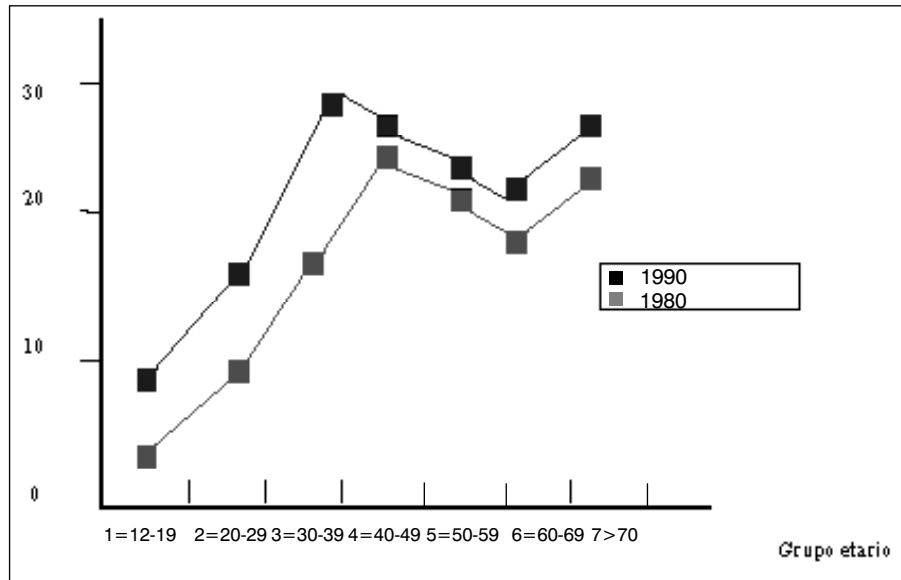
EPIDEMIOLOGÍA

El huésped natural siempre se ha creído que es el hombre, pero el virus es capaz de infectar varios animales incluyendo los roedores. Alrededor del 50% de los adultos son seropositivos para HHV-1, no así para el HHV-2 para el cual la seropositividad es algo menor. A los 30 años alrededor del 25% de los americanos tienen anticuerpos anti-HHV-2, pudiendo llegar a prevalencias de 50% en algunas regiones de África. La prevalencia y la incidencia de la infección por herpes genital ha ido incrementándose año a año. Más de 45 millones de personas en Estados Unidos están infectadas con HHV-2 y más de un millón de nuevos casos se diagnostican por año (figura 2). Herpes genital es la infección de transmisión sexual más común en Estados Unidos, así como en el resto del mundo.

La seroincidencia de HHV-2 podría tomarse como marcador de cambio en los hábitos sexuales de la población, especialmente en aquellas regiones de África con alta incidencia entre adultos jóvenes. En los países desarrollados su importancia radica en el rol potencial de facilitación de la transmisión del VIH. Este virus es altamente prevalente en las regiones donde existen epidemias severas por VIH. La infección se incrementa con la edad en forma marcada, llegando a valores de hasta 70% o más, en mujeres adultas en algunos sitios de África. Las úlceras genitales incrementan el potencial infeccioso de los sujetos VIH positivos y la susceptibilidad de los sujetos seronegativos al VIH. Existe un efecto recíproco entre la inmunodepresión que causa el VIH determinando la exacerbación de los síntomas por el HHV-2, así como el incremento de la capacidad infectante y de diseminación en los pacientes VIH positivos que presentan una infección concomitante por HHV-2. Los últimos datos sugieren que HHV-2 sería responsable en una proporción sustancial de las nuevas infecciones por VIH en algunas partes de África.

Se necesita entonces de medidas urgentes de control para HHV-2, las cuales incluyen:

- terapia supresiva antiviral sobre todo en grupos de alto riesgo,

Figura 2. Seroprevalencia de virus Herpes simplex (HSV) en Estados Unidos (%)

- educación de forma de reducir la transmisión de HHV-2,
- se están tratando de desarrollar vacunas y nuevos antivirales con dicho propósito.

La gráfica nos muestra la incidencia creciente, luego de infectados los pacientes persisten de por vida infectados, las recurrencias en general retroceden espontáneamente para luego reaparecer nuevamente.

Las infecciones más importantes son las queratitis herpéticas y las encefalitis. La incidencia del herpes genital ha aumentado en las últimas décadas, factores asociados a este incremento pueden ser la promiscuidad sexual, el uso de anticonceptivos orales y la ausencia del uso de métodos de barrera.

Factores predisponentes que favorecen la infección por HHV-2:

- Sexo: más frecuente en mujeres.
- Raza: más frecuente en raza negra.
- Estado civil: más frecuente en divorciadas que en solteras o casadas.
- Residencia: más frecuente en grandes ciudades.
- Número de compañeros sexuales: a mayor número mayor riesgo de infección.

REPLICACIÓN

El primer paso para que se de la replicación viral es la interacción de las glicoproteínas virales con los receptores celulares, lo que resulta en la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. No es necesario que se produzca endocitosis, pero ésta puede ocurrir como ruta alternativa de penetración a la célula. Durante el *attachment* la glicoproteína C interactúa con el heparansulfato, ubicado en la superficie de la membrana celular. Dicha interacción es lábil hasta que las otras glicoproteínas como la B y D comienzan a participar en el proceso de entrada.

La glicoproteína B también provee un sitio de interacción con otros glicosaminoglicanos, mientras que la glicoproteína D provee de una unión estable a los receptores celulares, así

como al mediador de la entrada del herpesvirus. La adsorción tardía se asocia con cambios conformacionales de la glicoproteína D que ocurren luego de la unión al receptor, luego de lo cual ocurre la interacción de gD con el complejo heterodímero gH/gL. Los dominios del complejo gH/gL y gB permiten la penetración pH-independiente.

El complejo gE/gI y gM interactúa con los receptores a nivel de las uniones celulares facilitando así la diseminación. Lo mismo sucede en las células no polarizadas, pero con la salvedad que no se produce la liberación del virión célula a célula por la superficie basolateral de las células polarizadas.

La glicoproteína K que no se encuentra incorporada al virión juega un rol esencial en la envoltura de la cápside durante el ensamblaje en la membrana nuclear, en el transporte del virión a la superficie celular y en su liberación. Luego de la fusión se libera la cápside en el citoplasma, migrando la misma hacia el núcleo, el core entra por un poro nuclear y allí se circulariza el genoma.

El genoma viral está compuesto por una única región larga, tiene elementos de repetición internos y terminales.

En el HSV 1 y 2 hay dos bloques de secuencias únicas designadas UI (única larga) y Us (única corta), cada una de las cuales está unida por repetidores terminales.

El genoma viral se acompaña de la proteína alfa-TIF cuya función se basa en activar la transcripción viral inmediata por medio de factores celulares de transcripción.

La infección de células no neuronales con el HHV-1 determina la degradación del RNAm del huésped y la consiguiente inhibición de la síntesis de proteínas. De esta forma el virión regula la expresión de los genes virales y promueve la replicación eficiente durante la replicación lítica.

Luego de entrar las proteínas virales producen la disgregación de los polirribosomas y la degradación del RNA celular y viral. El virus permanece conservado en todas las especies neurotrópicas y de ahí el establecimiento de la latencia, para lo cual también es importante la resistencia de las neuronas a la infección por VHS.

En el núcleo la transcripción del genoma es regulada en una cascada y se producen tres tipos distintos de RNAm.

Si se bloquea el proceso brevemente luego de iniciada la infección, se acumulan los RNAm inmediatos tempranos en el núcleo no transcribiéndose otros RNAm. Todos los productos de los genes inmediatos tempranos regulan la transcripción de los otros genes tempranos y tardíos. La síntesis de los productos tempranos se producen antes de la replicación del ADN viral y por eso actúan enzimas que participan en el metabolismo del DNA como la timidinacinasasa y la ribonucleótido-reductasa, y enzimas que actúan directamente en la replicación del ADN, como la polimerasa ADN y la helicasa ADN, por tanto se inicia la replicación del genoma.

Además de todo lo antedicho, también las proteínas celulares se requieren para la replicación del genoma, y la misma ocurre en el núcleo. Los productos de los genes tardíos se producen luego de la replicación del ADN e incluyen proteínas estructurales.

La capacidad de establecer latencia es una característica de los herpesvirus. Entendemos a la latencia como la capacidad de generar una infección improductiva y reversible de una célula por un virus capaz de replicarse. Para que la misma se de, dichos virus deben ser capaces de evadir con éxito la respuesta inmune y deben ser capaces de insertar su genoma en las células del huésped, esto incluye tres fases separables:

- Establecimiento
- Mantenimiento
- Reactivación

Siguiendo la infección natural, el establecimiento de la latencia ocurre conjuntamente en las neuronas sensoriales que inervan el sitio de infección primario, la pérdida de permisividad de por lo menos algunas de las neuronas sensoriales resulta en una falla del ciclo productivo de expresión genética, y por tanto, una falla del ingreso al ciclo lítico.

Las neuronas en donde se establece primariamente la latencia residen en el ganglio sensorial, aunque también existe evidencia de presencia de virus latente en el sistema nervioso central. La transcripción de una porción restringida del genoma ocurre durante la latencia, siendo dirigida por un solo promotor generando RNAs nucleares que se han designado como transcriptos asociados a latencia. Su función aún no ha sido determinada, pero las mutantes presentan una lenta recuperación o establecen latencia con eficiencia reducida, parecería que presentan un efecto de inhibición de la apoptosis.

Este efecto promovería la reactivación y esta sería por tres mecanismos:

- Generando mas neuronas infectadas en estado latente para reactivaciones futuras.
- Protegiendo neuronas en las cuales ocurre la reactivación.
- Protegiendo las neuronas no infectadas durante la reactivación

Herpesvirus ha desarrollado una cantidad de estrategias para modular la respuesta del huésped.

La replicación del ADN es el sitio blanco de las drogas antivirales, siendo dichas drogas análogos de nucleótidos de cadena terminal (aciclovir, ganciclovir, ambos análogos de la guanina). Existen fármacos más recientes como el famciclovir, similar al aciclovir y valaciclovir, que es la prodroga del aciclovir.

El aciclovir necesita una fosforilación inicial, que es realizada por la timidinacinas. Luego el monofosfato es convertido en trifosfato de aciclovir por las cinasas celulares, el cual es incorporado al ADN viral por la polimerasa viral. La base incorporada previene la elongación de la cadena, dado que carece de la ribosa que tendría la molécula normal. El ganciclovir es más efectivo contra citomegalovirus. Ambos fármacos presentan el problema que generan resistencia de dichos virus al fármaco, debido a mutaciones de la ADN polimerasa o en las cinasas.

Las partículas virales se ensamblan en el núcleo, luego son clivados los productos y empaquetados dentro de cápsides preensambladas. La envoltura se obtiene de la hoja interna de la membrana nuclear, acumulándose las partículas entre ambas hojas. Cómo es transportado el virus hacia la superficie se desconoce aún. Las proteínas que se producen se incorporan al virión, el resto se acumula en el núcleo determinando la aparición de cuerpos de inclusión nuclear.

PATOGENIA

La infección primaria ocurre a través de abrasiones de la mucosa de la boca o de la faringe, vía ocular, vía genital, o por abrasiones de la piel. La mayoría de los individuos se infectan en los primeros dos años de vida, hecho este que se debe a su carácter universal. La infección inicial en general es asintomática, aunque pueden aparecer lesiones locales de tipo vesicular. La multiplicación local va seguida de viremia y de infección sistémica. Luego ocurre el periodo de infección latente, que se prolonga a lo largo de la vida con reactivaciones periódicas. La media de recurrencia luego de la primoinfección con HSV-2 es de cuatro a cinco episodios por año, lo episodios primarios severos se asocian con tasas de recurrencias mayores. Durante la infección primaria el virus accede a los nervios sensoriales periféricos, migrando por los axones hasta los ganglios sensoriales en el sistema nervioso central. Durante la infección latente el

ADN se mantiene en forma episódica, con expresión limitada de los genes, elemento este requerido para que se mantenga la latencia.

El estado de latencia depende de:

- Factores físicos de disturbio: lesión física, rayos UV, hormonas
- Estrés, depresión.

La reactivación del virus latente determina enfermedad recurrente, el virus desciende a través del nervio sensorial a la superficie del cuerpo, se replica y causa daño tisular. En un mismo individuo, el herpes recurrente se manifiesta prácticamente siempre en la misma zona. Luego de período prodrómico caracterizado por ardor, disestesias, se forman flictenas o vesículas yuxtapuestas de contorno policíclico que posteriormente van a progresar a la ulceración.

En general el HHV-1 se asocia con herpes oral y ocular, y el HHV-2 se asocia a lesiones genitales y anales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma de presentación pueden ser leves o graves, ya caracterizamos previamente cuales son, para los dos serotipos, las formas de presentación más frecuente. Nos interesa destacar aquí las formas graves, dadas las secuelas que generan en el paciente, pudiendo determinar en ocasiones compromiso vital.

Herpes ocular

Se trata de una queratoconjuntivitis a menudo unilateral, la lesión viene determinada por la acción citopática del virus, así como también por la respuesta inflamatoria del huésped, todo lo cual puede determinar compromiso vascular de la córnea, produciendo fibrosis de la misma con pérdida de la visión.

Encefalitis herpética

En general se debe a una reactivación viral, sobre todo en el adulto. Los dos serotipos pueden estar implicados. Se caracteriza en su inicio por trastorno de la conciencia, con pérdida de atención, tendencia al sueño, desorientación temporal y espacial, y fotofobia.

El diagnóstico es clínico-microbiológico, realizándose la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a punto de partida de líquido cefalorraquídeo (LCR), para detección de genoma viral. Se debe realizar también el estudio citoquímico del LCR, pudiéndose objetivar linfocitosis moderada con proteinorraquia variable.

La precocidad del diagnóstico y del inicio del tratamiento son fundamentales para evitar lesiones secuelas, así como la muerte del paciente.

Herpes neonatal

La transmisión viral se realiza en el período perinatal, la vía transplacentaria es poco frecuente, en general el virus se encuentra en el tracto genital materno y el feto lo adquiere en su pasaje a través del mismo. La afectación es más severa aún si la madre cursa la primoinfección, dada la falta de anticuerpos maternos que atraviesen la placenta y generen protección para el feto.

Puede ocurrir la infección asintomática o también infecciones graves, estas últimas se caracterizan por erupción generalizada, hepatitis y encefalitis, y en general son mortales. La infección materna antes de las 20 semanas de embarazo se asocia con aborto espontáneo. La infección del recién nacido puede evitarse si se evita el pasaje del mismo a través del canal de parto mediante operación cesárea.

Herpes en inmunodeprimidos

En todo paciente con déficit inmunitario, ya sea por tratamiento con inmunosupresores, en pacientes neoplásicos o en pacientes con SIDA, se pueden observar reactivaciones. Las mismas se caracterizan por lesiones cutaneomucosas extensas, así como afectación de otros órganos, por ejemplo: hepatitis, encefalitis, neumonitis viral.

Herpes y cáncer de cuello uterino

Existiría una relación significativa entre ambos, relación esta que se basa en el poder oncogénico que tienen estos virus, y en su capacidad de producir una infección latente y desviar el ciclo normal celular hacia la transformación maligna. Se plantea además su rol carcinógeno eventual como cofactor junto con papilomavirus humano.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Diagnóstico directo

Pone en evidencia al virus o alguno de sus componentes.

Citología

El examen citológico permite observar imágenes que se ven en la infección herpética, tales como el hinchamiento celular y la marginación de la cromatina, aunque esto no es específico de los herpesvirus.

Búsqueda de antígenos virales

Se debe realizar recolección de células infectadas por dicho virus donde se encuentran expresados los antígenos virales. Esto se puede realizar:

- Por raspaje de lesiones y puesta en solución isotónica
- Por centrifugación de líquidos biológicos
- Por aspiración bronquial
- Por biopsia

La presencia de antígenos se reconoce con anticuerpos monoclonales (anti-HHV-1 y anti-HHV-2) conjugados con fluorocromo o una enzima que permite revelarlos y objetivarlos al microscopio. La utilización de anticuerpos en técnica inmunoenzimática pone de manifiesto antígenos solubles extracelulares. Estas técnicas tienen una sensibilidad menor que el cultivo viral.

Aislamiento en cultivos celulares

Existen numerosas líneas celulares que son susceptibles de infección por herpesvirus. En la práctica se utilizan células embrionarias humanas y líneas continuas de riñón de mono. Es importante realizar toma de muestras correctamente y utilizar medio de transporte adecuado para conservación viral.

El efecto citopático consiste en hinchamiento celular y desprendimiento celular progresivo del soporte (botella, microplaca, etc.). Algunas cepas pueden producir formación de sincicios. Se puede esperar ver el efecto citopático y luego realizar identificación viral por técnicas de inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales específicos. También se puede utilizar la técnica rápida por método *shell-vial*, aumentando la velocidad de adsorción viral por centrifugación y revelando luego sobre el cultivo con anticuerpos monoclonales específicos.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta técnica es altamente sensible, tiene la capacidad de detectar de 10 a 10^8 copias del DNA de los herpesvirus en 20ul de muestra. En el caso de los HHV-2 la PCR tiene mayor sensibilidad que el cultivo celular.

Diagnóstico indirecto

Las técnicas indirectas más comunes son las inmunoenzimáticas (ELISA), inmunofluorescencia. También se puede realizar Western Blot pero consume más tiempo, es caro y técnicamente difícil de implementar en larga escala; mientras que el ELISA se encuentra más disponible y es más fácil de realizar, de implementar y de evaluar. Se basan en la detección de epitopes tipo-específicos presentes en las glicoproteínas G y C.

TRATAMIENTO

La acycloguanosina actúa como inhibidor competitivo de la ADN-polimerasa, solo en las células en que hay replicación activa. La afinidad por la timidincinasa viral es 1000 veces mayor que para la timidincinasa celular. Las mutantes resistentes al aciclovir son timidincinasa negativas.

La vía intravenosa se utiliza en las infecciones graves tanto por herpesvirus 1 y 2 como por varicela zoster. Se puede realizar terapia episódica para tratamiento del herpes primario o de las recurrencias. En el caso de los herpes genitales se indica 400 mg 3 veces día de aciclovir por 5 días, o 500 mg 2 veces al día por 5 días de valaciclovir.

Beneficios de la terapia:

- Disminución del dolor (menos días).
- Curación mas rápida (4 días).
- Menor duración de contagio (2 días).
- No genera cambios en la recurrencia.
- Reduce la duración de la recurrencia.
- 25-50% no progresan a lesión mayor que la inicial.

Terapia supresiva: se indica 400mg 2 veces al día de aciclovir o valaciclovir 500 mg al día.

- Previene las recurrencias en 80-85% de los casos.
- La liberación en pacientes sin clínica se reduce al 94%.
- Beneficios psicológicos.

Vacunas profilácticas y terapéuticas

Protegen contra la infección o contra la enfermedad. Han funcionado en animales. Las vacunas terapéuticas están destinadas a disminuir la frecuencia y la severidad de las recurrencias. Una vacuna debe inducir inmunidad mediada por células Th y es deseable que también se induzca una respuesta mucosa.

Existen vacunas que están siendo probadas en estudios clínicos contra HHV-2:

- Vacuna recombinante gB₂, gD₂ y MF59 con buena respuesta Th y de anticuerpos neutralizantes, pero no lo suficiente para un buen efecto terapéutico y profiláctico, por lo que se suspendió el estudio.
- Recombinante gD₂ con SBAS4 70% de eficacia contra HHV-2, pero no confiere protección para las pacientes que inicialmente eran seropositivas para HHV-1.
- Único ciclo (DISC) HSV2 induce anticuerpos neutralizantes y respuesta linfoproliferativa,

mejora la respuesta producida por la infección natural por HSV-1. La única desventaja es que debe darse frecuentemente.

Virus varicela zoster (VVZ)

La varicela y el zoster representan distintas manifestaciones clínicas de la infección por el mismo agente. La varicela es la primoinfección por el VVZ, mientras que el zoster es la reactivación del virus latente.

HISTORIA

La varicela y el herpes zoster se consideraban entidades nosológicas diferentes. La naturaleza infecciosa de ambas entidades fue definida por Von Bokay que observó la varicela en personas que mantenían contacto cercano con otras que sufrían de herpes zoster. Kundratitz en 1925, demostró la aparición de varicela en pacientes susceptibles al inocular líquido de una vesícula de un paciente con herpes zoster. Desde principios del siglo XX similitudes en los rasgos histopatológicos de las lesiones de piel, y en estudios epidemiológicos e inmunológicos, indicaban que la varicela y el herpes zoster eran causados por el mismo agente. El aislamiento del VVZ en 1958 permitió definir la biología del virus. Aislamientos del virus de pacientes con varicela y con herpes zoster resultaron en cambios similares en los cultivos de tejidos, específicamente en la aparición de inclusiones intranucleares eosinofílicas y células gigantes multinucleadas. En ese mismo año, Weller y colaboradores fueron capaces de establecer que no existían diferencias entre ambos agentes virales aislados de pacientes con esas dos entidades clínicas distintas. Estudios posteriores del ADN viral confirmaron que se trataba del mismo agente.

TAXONOMÍA

Pertenece a la subfamilia *Alphaherpesvirinae*, junto con los virus herpes simplex tipo 1 y 2.

ESTRUCTURA

Su estructura es similar a los otros miembros de la familia *herpesviridae*. El genoma es un ADN lineal de doble cadena de 125 kb, y codifica aproximadamente 75 proteínas. Las proteínas incluyen por lo menos 30 polipéptidos de los cuales 5 o 6 son glicosilados. Existen 2 regiones en el genoma viral, una larga de 105 kb, y una corta de 5.2 kb, cada una de estas 2 regiones contiene secuencias terminales repetitivas. En la replicación la región corta puede invertirse sobre sí misma y resultar en dos formas isoméricas. Cinco familias de las glicoproteínas del VVZ han sido identificadas: gp I, gp II, gp III, gp IV, y gp V. La infección viral puede ser neutralizada por anticuerpos monoclonales contra las proteínas I, II y III. Como todo virus envuelto es un virus frágil, muy lábil a las temperaturas habituales y rápidamente inactivado fuera de las células. El aislamiento del virus necesita de la inoculación sin demora en cultivos de tejido luego de un transporte rápido de la muestra al laboratorio.

MULTIPLICACIÓN EN EL LABORATORIO

El VVZ se multiplica en células humanas y la línea diploide de fibroblastos humanos embrionarios MRC5, que es corrientemente utilizada para su aislamiento. El ciclo de replicación *in vitro* se parece al de los HSV y es relativamente corto. Aproximadamente 8 a 10 horas postinoculación se puede evidenciar el virus por inmunofluorescencia en la células adyacentes

al foco inicial de inoculación. El efecto citopático se localiza en focos y la infección celular es lentamente citolítica. El virus se disemina de célula a célula por contacto directo por fusión de las membranas plasmáticas.

EPIDEMIOLOGÍA

El hombre es el único reservorio conocido para el VVZ y se infecta cuando este entra en contacto con la mucosa del tracto respiratorio superior o con las conjuntivas. El VVZ es un virus altamente contagioso, la transmisión de persona a persona también se produce por contacto directo con pacientes con lesiones de varicela, o menos frecuentemente zoster, y por diseminación aérea de secreciones respiratorias. También puede producirse la infección in útero como resultado del pasaje a través de la placenta de virus durante la infección materna por VVZ. La infección por VVZ de un miembro de la familia habitualmente tiene como resultado la infección de prácticamente todas las personas susceptibles de la familia. En los climas templados la varicela es una enfermedad de la infancia, más frecuente a fines de invierno y comienzos de la primavera. La mayor parte de los casos de varicela ocurre en niños menores de 10 años. La inmunidad por lo general es de por vida. La inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral, tanto para limitar la extensión de la infección primaria por VVZ, como para prevenir la reactivación del virus en forma de herpes zoster. Se cree que la reinfección sintomática es infrecuente en personas inmunocompetentes, aunque existe la reinfección asintomática. La infección primaria asintomática es poco habitual, pero en vista de que algunos casos son leves, puede no ser detectada. Las personas inmunocomprometidas con infección primaria (varicela) o recurrente (herpes zoster) corren mayor riesgo de enfermedad grave. Otros grupos de pacientes que pueden presentar enfermedad grave o complicada incluyen los lactantes, los adolescentes y adultos, los pacientes con trastornos cutáneos o pulmonares crónicos, y los que reciben corticoesteroides sistémicos y salicilatos a largo plazo. Los pacientes son más contagiosos durante uno a dos días antes del comienzo de la erupción y poco después de ese momento. Sin embargo, la contagiosidad puede persistir hasta la formación de costras en las lesiones. En los pacientes inmunocomprometidos con varicela, la contagiosidad probablemente dure todo el período de erupción y de nuevas lesiones. El período de incubación suele ser de 14 a 16 días y en ocasiones tan corto como 10 días o tan prolongado como 21 días después del contacto.

El zoster es una enfermedad esporádica. Se trata de una reactivación viral con expresión clínica. Afecta al 1 % de la población cada año y de ese 1%, el 50% tiene más de 50 años de edad. La forma muy localizada de la erupción y la ausencia del virus en las vías aéreas hacen que la contagiosidad sea baja. Sin embargo, las vesículas contienen virus susceptibles para transmitir la varicela a un sujeto receptivo.

FISIOPATOLOGÍA

El virus se multiplica en la puerta de entrada en las células del tracto respiratorio superior, difunde rápidamente a los tejidos linfáticos y se asocia, y luego se generaliza por viremia. El virus de la varicela puede afectar también a órganos blanco como la piel, donde se multiplica en las células de la epidermis provocando lesiones vesiculares características. El VVZ puede persistir en estado latente en los ganglios de las raíces raquídeas posteriores y en los ganglios sensitivos de los nervios craneanos. El mecanismo de latencia es desconocido. En el zoster el virus reactivado migra a lo largo de las fibras nerviosas sensitivas hasta el territorio cutáneo correspondiente, donde se multiplica de nuevo, dando la erupción característica. En los sujetos afectados de enfermedades malignas, leucemia, enfermedad de Hodgking y en otros pacientes

inmunodeprimidos, pueden existir múltiples recurrencias. Los traumatismos, las enfermedades intercurrentes y los tratamientos inmunosupresores son otros desencadenantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

La varicela se manifiesta por un exantema vesicular generalizado y pruriginoso que comienza a nivel de la cabeza, luego se extiende a cuello, tronco y extremidades. La evolución se realiza por empujes durante 2-4 días. Los elementos pasan por los estadios sucesivos de mácula, pápula, vesícula y costra. Es característico de la varicela presentar lesiones en distintos estadios evolutivos. Fiebre baja y síntomas sistémicos leves. La erupción puede afectar la mucosa respiratoria, digestiva y genital. La evolución en general es benigna, la curación se produce en dos semanas sin cicatrices, salvo en caso de lesiones de rascado. Las complicaciones incluyen sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas, que es la complicación más frecuente, trombocitopenia, artritis, hepatitis, ataxia cerebelosa, encefalitis, meningitis o glomerulonefritis. Algunos casos de varicela pueden ser seguidos por un síndrome de Reye. En los niños inmunocomprometidos puede presentarse una forma grave de varicela caracterizada por una erupción continua de lesiones y fiebre elevada en la segunda semana de la enfermedad, así como encefalitis, hepatitis o neumonía. La varicela hemorrágica es más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos. Los niños con infección por VIH pueden desarrollar una varicela crónica o recurrente, con lesiones nuevas que aparecen durante meses.

Herpes zoster

El virus se establece en forma latente en los ganglios de las raíces dorsales durante la infección primaria. La reactivación produce herpes zoster apareciendo lesiones vesiculares agrupadas en la distribución de uno a tres dermatomas sensitivos, a veces acompañada de dolor localizado en el área. La neuralgia postherpética se define como el dolor que persiste más de un mes. El herpes zoster puede tornarse generalizado en los paciente inmunocomprometidos, con lesiones que aparecen fuera de los dermatomas primarios y con complicaciones viscerales.

Varicela materno-fetal

La infección fetal como consecuencia de una varicela materna en el primer trimestre o a comienzos del segundo trimestre de la gestación puede producir una embriopatía por varicela, que se caracteriza por atrofia de las extremidades y formación de cicatrices en los miembros (síndrome de la varicela congénita). También pueden haber manifestaciones del sistema nervioso central, y oculares. Los niños que han estado expuestos al VVZ *in útero* durante las segundas 20 semanas de la gestación pueden desarrollar una varicela inaparente y un zoster posterior al comienzo de la vida, sin haber tenido varicela extrauterina. La infección por varicela puede ser mortal para un lactante si la madre contrae varicela entre los cinco días antes y los dos días después del parto. Cuando la varicela se presenta en una mujer más de 5 días antes del parto y la edad gestacional es de 28 semanas o más, la gravedad de la enfermedad del neonato se modifica por la transferencia pasiva transplacentaria de anticuerpos IgG anti-virus varicela-zoster.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de varicela o zoster se basa generalmente en la anamnesis y el examen físico del paciente. Las características de las lesiones y su localización son suficientes para el diagnóstico,

pero se recomienda la confirmación del laboratorio en algunas poblaciones especiales como los inmunocomprometidos, ya que el virus puede causar complicaciones mortales debido a que el curso de la infección puede ser diferente del inmunocompetente.

El VVZ puede aislarse a partir de raspados de la base de las vesículas durante los 3 a 4 primeros días de la lesión, pero raras veces a partir de otros sitios, entre ellos, las secreciones del tracto respiratorio.

Métodos directos

Dentro de los métodos directos para su diagnóstico:

- Cultivo del VVZ: la recuperación del virus en cultivos celulares insume tiempo, es costosa y su disponibilidad es limitada. Sólo las muestras muy precoces contienen virus infecciosos. La muestra debería ser inoculada lo más rápidamente posible en fibroblastos humanos (MRC5). El efecto citopático se produce a nivel del núcleo y es característico, se desarrolla en 3 a 7 días, se pueden detectar los antígenos en el cultivo celular por medio de anticuerpos monoclonales marcados con un fluorocromo o una inmunoperoxidasa.
- Demostración de los antígenos del VVZ por inmunofluorescencia.
- Microscopía electrónica del líquido vesicular: esto muestra la presencia de partículas virales de tipo herpes pero no identifica el VVZ.
- PCR: técnica altamente sensible, ha demostrado ser efectiva en la identificación del VVZ en el LCR de pacientes con enfermedades neurológicas y en biopsias de lesiones de pacientes HIV.

Métodos indirectos

Pueden ser utilizados para completar los exámenes precedentes y en todos los casos donde la muestra cutánea no ha podido ser obtenida. Las técnicas de aglutinación en partículas de látex, inmunofluorescencia y ELISA son las más utilizadas. Un aumento significativo de los anticuerpos IgG séricos contra la varicela (≥ 4 veces el título inicial) detectado por cualquiera de las pruebas serológicas convencionales, puede confirmar en forma retrospectiva el diagnóstico. No fiable en personas inmunocomprometidas.

TRATAMIENTO

Las medidas de higiene son importantes para prevenir la sobreinfección: baño diario, uñas cortas y limpias, aplicación tópica de drogas antipruriginosas. Para descender la temperatura se recomienda usar acetaminofén, evitando el uso de salicilatos que aumentan el riesgo de síndrome de Reye.

La varicela y el herpes zoster pueden tratarse con aciclovir valaciclovir, famciclovir y foscarnet, por vía intravenosa u oral. La decisión de administrar un tratamiento y la duración de éste debe tomarse teniendo en cuenta factores específicos del huésped, la magnitud de la infección y la respuesta inicial a la terapia. En los huéspedes inmunocompetentes la mayor parte de la replicación viral ha cesado a las 72 horas después de la aparición del exantema, la duración es mayor en los huéspedes inmunocomprometidos. El aciclovir oral no se recomienda para el uso sistemático en niños sanos con varicela. Debe considerarse en pacientes sanos con riesgo más elevado de varicela moderada a grave, como los pacientes mayores de 12 años, los pacientes con trastornos cutáneos o pulmonares crónicos, los que reciben tratamiento crónico con salicilatos y los pacientes que reciben series cortas, intermitentes de corticoesteroides, o por vía inhalatoria. En los pacientes inmunocomprometidos se recomienda el tratamiento intravenoso. El tratamiento iniciado precozmente en el curso de la enfermedad, especialmente

dentro de las 24 horas del comienzo del exantema, tiene eficacia máxima. El valaciclovir y famciclovir han sido aprobados para el tratamiento del herpes zoster en adultos, pero no se dispone de fórmulas pediátricas. Las infecciones resistentes al aciclovir deben ser tratadas con foscarnet parenteral.

PREVENCIÓN

Inmunización pasiva

Las personas susceptibles con riesgo elevado de desarrollar una varicela grave deben recibir inmunoglobulina anti-VVZ (VZIG) dentro de las 96 horas postexposición, para lograr la eficacia máxima se la debe administrar lo antes posible.

Inmunización activa

La vacuna contra la varicela es un preparado de virus vivos atenuados de la cepa Oka salvaje, propagada y atenuada en forma seriada. El producto contiene cantidades mínimas de neomicina y gelatina. Fue aprobada en marzo 1995 por la FDA (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos, para el uso en personas sanas de 12 meses de edad o mayores que no hayan tenido varicela. Integra nuestro esquema nacional de vacunación desde el año 1999.

Dosis: se administra por vía subcutánea en dosis única 0.5 ml entre los 12 meses y 13 años de edad. Por encima de esa edad se recomiendan dos dosis separadas entre sí de cuatro a ocho semanas. Indicaciones: a partir de los 12 meses de edad se recomienda a todos los que no hayan padecido la enfermedad, excepto las embarazadas. De forma particular en niños con leucemia linfoblástica (luego de un año de remisión), tumores sólidos malignos, enfermedades crónicas y en programa de trasplante de acuerdo a los protocolos respectivos. Presenta las mismas contraindicaciones que para cualquier vacuna a virus vivo atenuado (ver capítulo 32, Inmunoprofilaxis. Vacunas).

Inmunogenicidad: más del 95 % de los niños sanos inmunizados de 12 meses a 12 años desarrollan una respuesta inmune humoral y mediada por células contra el VVZ, después de una sola dosis de vacuna contra varicela. En las personas de 13 años y mayores las tasas de seroconversión son del 78 al 82% después de una dosis y del 99 % luego de dos dosis.

Citomegalovirus (CMV)

INTRODUCCIÓN

Citomegalovirus humano pertenece a la subfamilia *betaherpesvirinae*. Su nombre deriva de la observación que las células infectadas aumentan de tamaño en forma manifiesta y, concomitantemente, presentan inclusiones intranucleares y una voluminosa inclusión intracitoplasmática en la concavidad del núcleo y pericentriolar. Estas células fueron observadas en 1904 en los órganos de lactantes nacidos muertos. CMV humano fue aislado por primera vez de las glándulas salivales humanas y el término citomegalovirus se propuso para reemplazar al de virus de las glándulas salivales o *cytomegalic inclusion disease virus* en 1960.

Su importancia radica en que la infección es común en todas las poblaciones y la enfermedad varía desde la infección subclínica, hasta el desarrollo de una mononucleosis infecciosa. En los inmunocomprometidos CMV produce enfermedad severa en el pulmón, hígado, riñón, y corazón, sobretodo en pacientes receptores de trasplantes de órganos. En pacientes con SIDA CMV es el patógeno viral más común.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Se caracteriza por una alta especificidad de huésped, un ciclo de replicación largo y, como todo herpesvirus, CMV tiene la habilidad de establecer infección latente en el huésped luego de la infección primaria. El mecanismo exacto que establece la latencia aún no se conoce exactamente pero se sabe que polimorfonucleares, linfocitos T, células endoteliales vasculares, células epiteliales renales y glándulas salivales alojan el virus en un estado no replicativo o de replicación muy lenta. La reactivación de su estado de latencia puede ocurrir luego de inmunosupresión, otras enfermedades, o luego del uso de agentes quimioterapéuticos.

ESTRUCTURA

Es un virus de alrededor de 200 nm de diámetro con una cápside icosaédrica constituida por 162 capsómeros, un tegumento y una envoltura.

El genoma de ADN es el más largo y complejo de los genomas de *Herpesviridae*, con una molécula de ADN lineal, bicatenaria con 240.000 pb y un peso molecular de 230 millones Da. El genoma ha sido secuenciado completamente y codifica para 230 proteínas, entre las cuales, muchas juegan un rol en la modulación de la respuesta inmune del huésped. Algunas previenen que las moléculas HLA 1 celulares alcancen la superficie de la célula, de ésta manera no hay asociación entre las moléculas HLA 1 y los glicoproteínas virales en la superficie de la célula no siendo destruida ésta célula infectada por los linfocitos T CD8, permitiendo al genoma de CMV permanecer en la célula infectada. No todas las proteínas han sido identificadas y aún no se conoce la función de muchas de ellas. Todos los genomas de los CMV humanos tienen por lo menos un 90% de homología entre ellos, pero todas las cepas tienen perfiles de restricción diferentes que constituyen marcadores epidemiológicos. Ciertas regiones de genoma del CMV tienen homología con secuencias del ADN celular. También codifica una ADN polimerasa que es un blanco para las drogas antivirales.

La cápside está constituida por 2 proteínas principales, una mayor de 153 Kd y una menor 34 Kd, y 2 proteínas pequeñas de 28 y 11 Kd. Posee una proteína básica 52 Kd ligada al ADN y una proteína de 38 Kd presente únicamente en las partículas no infecciosas, que contribuye al ensamblaje de las partículas virales. Estas proteínas se organizan en 162 capsómeros.

El tegumento está constituido por 5 proteínas fosforiladas de las cuales dos son muy inmunogénicas: 150 y pp 65, ésta última es importante para el diagnóstico de CMV, y puede ser detectada en las células infectadas de los pacientes por IF o inmunoperoxidasa.

Glicoproteínas de envoltura: resultan del clivaje de una poliproteína precursora presente en las células infectadas pero ausente en los viriones. Estas glicoproteínas portan los epítopes inductores de anticuerpos neutralizantes. Aún no se conoce el receptor celular que sirve para la adsorción viral. La penetración a la célula está mediada por un proceso de endocitosis. Luego se produce la replicación del virus, ocurre en el núcleo de la célula y las largas inclusiones intranucleares que se observan en las células infectadas de pacientes corresponden a agregados de nucleoproteínas que se están produciendo.

MULTIPLICACIÓN

La multiplicación del CMV humano es dependiente del tipo celular

- *In vitro*: el fibroblasto embrionario humano es la única célula sensible y productiva.
- *In vivo*: ya mencionamos que numerosos tipos celulares son infectados.

El ciclo de replicación es de 96 a 120 horas.

Se observan sucesivamente:

- Transcripción de ARN mensajeros muy precoces, traducidos en proteínas muy precoces,

- antigénicas (IEA, *immediate early antigen*) que regulan las transcripciones ulteriores.
- Los ARN mensajeros precoces se traducen en proteínas precoces antigénicas (EA: *early antigen*), ellas están implicadas en el efecto citopático, estimulan la síntesis de ADN, ARN, y de proteínas en la célula infectada. Entre ellas se encuentra la ADN polimerasa.
 - La replicación del ADN comienza a las 12 horas de iniciada la infección.
 - Los ARN mensajeros tardíos son transcritos en proteínas tardías antigénicas (LA: *late antigen*) de las cuales la mayoría son proteínas y glicoproteínas de estructura.

Las nucleocápsides virales aparecen en el núcleo a las 48 horas postinfección, luego se envuelven en la hoja interna de la membrana nuclear al migrar al citoplasma. En el citoplasma adquieren las proteínas de tegumento, cuya síntesis en exceso en los sacos del aparato de Golgi, forman los cuerpos densos. La célula se destruye al cuarto o quinto día.

EPIDEMIOLOGÍA

El CMV es altamente específico de especie y se sabe que sólo las cepas humanas causan enfermedad en el hombre. Este virus es ubicuo y se transmite horizontalmente por contacto directo de una persona con otra, cuyas secreciones (orina, saliva, semen, lágrimas y leche) contienen el virus, verticalmente de la madre al hijo antes, durante o después del nacimiento, y por medio de transfusiones de sangre infectada. Las infecciones no presentan características estacionales. Puede ocurrir infección primaria como secundaria por CMV. La infección primaria ocurre en pacientes seronegativos, es decir que nunca estuvieron infectados con CMV. La infección secundaria ocurre cuando se reactiva del estado latente el virus o cuando ocurre una reinfección en una persona inmune seropositiva para CMV. Adultos y niños pueden ser infectados con múltiples cepas. Se ha demostrado que pacientes con SIDA tienen diferentes cepas presentes a la vez en la orina. La manifestación clínica por CMV puede resultar tanto de la infección primaria como de la secundaria, aunque en la primoinfección generalmente el virus se replica a un nivel más alto y la enfermedad es más severa. Si bien es probable que la transmisión horizontal sea el resultado de la contaminación con saliva o de la transmisión sexual, el contacto con orina infectada también puede tener importancia. Las personas seropositivas sanas albergan CMV latentes en los leucocitos y los tejidos, por lo tanto, las transfusiones de sangre y los trasplantes de órganos pueden transmitir el virus. El CMV latente se reactiva con frecuencia en las personas inmunosuprimidas y puede producir enfermedad si la inmunosupresión es severa. Aunque la infección del feto in útero puede ocurrir después de la primoinfección de la madre, o después de la reactivación de la infección materna durante el embarazo, la secuelas son mucho más frecuentes en los lactantes infectados como resultado de la primoinfección materna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la infección a CMV dependen del individuo, de su grado de inmunocompetencia, de circunstancias intercurrentes y del modo de contagio. Las infecciones graves se observan en los fetos y en los recién nacidos, en pacientes con colagenopatías, diabéticos, con hemopatías o con cáncer, esplenectomizados, receptores de trasplantes, tratamientos inmunosupresores y en las inmunodepresiones congénitas o adquiridas.

Primoinfección

En la mayoría de los casos no tiene traducción clínica o se acompaña de sintomatología banal como un síndrome gripal. Puede existir diarrea, artralgias, eritema y una esplenomegalia una de cada tres veces. Se observa un síndrome mononucleósido sin aglutininas heterófilas con

una leucocitosis aumentada o normal, una inversión de la fórmula leucocitaria, la presencia de células atípicas mononucleares basófilas y, a veces, una anemia hemolítica o una trombopenia. El 50% de los síndromes mononucleósidos que cursan sin aglutininas heterófilas son debidos a CMV. Muy a menudo las transaminasas están moderadamente aumentadas. La afectación clínica de un órgano es excepcional en el sujeto inmunocompetente (neumopatía, miocarditis, hepatitis, ulceraciones gastrointestinales, meningoencefalitis, polirradiculoneuritis). La curación lleva de tres a cuatro semanas, la normalización de los signos biológicos y la desaparición de la fatiga son muy lentas. La excreción viral en la orina es prolongada. En la infección a CMV se notan anomalías inmunopatológicas: las grandes células mononucleares son los linfocitos T8 activados y la relación T4/T8 está invertida, por aumento de los T8 más que por disminución de los T4 durante varias semanas. Los test de hipersensibilidad retardada son negativos. La sensibilidad a las infecciones intercurrentes está aumentada, los anticuerpos antinucleares anti-músculo liso, las aglutininas frías, las crioglobulinas, el factor reumatoideo, y los complejos inmunes circulantes, también pueden ser detectados.

Infección postransfusional

El CMV es responsable del 70% de los síndromes mononucleósidos que sobrevienen 3 a 4 semanas luego de transfusiones abundantes en un receptor no inmunizado e inmunocompetente. La infección puede ser grave en el recién nacido, en particular el prematuro hijo de madre seronegativa y exanguinotransfundido con sangre de donante seropositivo. La probabilidad de la infección es de 50% y representa una de las causas de neuropatías mortales observadas al mes de vida.

Infección en la mujer embarazada e infección perinatal

La infección congénita presenta un espectro de manifestaciones pero habitualmente es asintomática. En algunos lactantes con infección congénita que parecen asintomáticos al nacer, posteriormente se detecta una pérdida auditiva o discapacidad para el aprendizaje. Aproximadamente el 5% de los lactantes con infección congénita por CMV tienen un compromiso profundo con retardo del crecimiento intrauterino, ictericia neonatal, púrpura, hepatoesplenomegalia, microcefalia, daño encefálico, calcificaciones intracerebrales y retinitis. Aproximadamente el 15% de los lactantes nacidos después de la infección primaria de sus madres, presentarán una o más secuelas de la infección intrauterina. La infección adquirida al nacer o poco tiempo después, a partir de secreciones cervicales maternas o de leche humana, habitualmente no se asocia con enfermedad clínica.

Infección por CMV en receptores de trasplantes de órganos

Se puede tratar de:

- **Primoinfección:** sujetos seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo. Un 70 a 90% de los trasplantados renales en esta situación desarrollan primoinfección.
- **Reactivación:** se trata de un receptor seropositivo antes del trasplante, que reactiva los virus endógenos y latentes a causa de la inmunosupresión.
- **Sobreinfección:** receptor seropositivo sobreinfectado por la cepa del donante seropositivo.

Los sujetos trasplantados pueden también ser infectados por el CMV transmitido en el curso de una transfusión sanguínea. La incidencia de la enfermedad no es la misma en los tres casos citados: 60% en pacientes con primoinfección, 20% en caso de reactivación y 40% en caso de sobreinfección. Entre los síntomas más frecuentes citamos: fiebre prolongada, neutro-

penia, trombocitopenia, toque digestivo y coriorretinitis. Más raramente pueden desarrollar neumopatía intersticial, que es la más frecuente de las formas graves de infección por CMV en el paciente trasplantado. A mayor inmunosupresión mayor riesgo de enfermedad grave. Hay una correlación entre el rechazo al trasplante renal, la aparición de una reacción de injerto contra huésped y la aparición de una infección por CMV.

Infección por CMV en VIH positivos

La gran inmunodepresión causada por la infección por el VIH resulta en un defecto en la inmunidad celular, que predispone a muchas infecciones, incluida la del CMV. Los pacientes infectados por el VIH-1 con recuentos de CD4 menores de 100 células/mm³ tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad severa por CMV. CMV es uno de los agentes oportunistas virales más frecuentes en los pacientes con SIDA. La retinitis por CMV es por lejos la forma más común de enfermedad cuando el conteo de CD4 es menor de 50 células/mm³ pudiendo llevar a la ceguera en 4 a 6 meses.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Métodos directos

- La infección por CMV se pone en evidencia en el microscopio óptico por las preparaciones citológicas o histológicas. Se pueden observar: células gigantes con una inclusión intranuclear en "ojo de pescado", en las orinas de los recién nacidos afectados de citomegalia generalizada, en los líquidos amnióticos, en los lavados bronquioalveolares y en las biopsias de órganos. Este método diagnóstico es carente de sensibilidad.
- Aislamiento en cultivo celular: es el método *gold standard*. El aislamiento del virus se puede realizar en la línea diploide de fibroblastos humanos embrionarios (MRC5) a partir de muestras transportadas en un medio para el mantenimiento de la viabilidad viral. Estas muestras pueden ser orina, sangre, aspirados nasales o bronquiales, lavados bronquioalveolares y líquido cefalorraquídeo. La presencia de CMV se puede revelar por la aparición de un efecto citopático característico: focos de células ovals voluminosas refringentes de crecimiento lento según el eje mayor de los fibroblastos, aunque las lesiones celulares no son visibles antes de las dos o tres semanas. Se puede realizar la búsqueda de antígenos con anticuerpos monoclonales anticitomegalovirus marcados con un fluorocromo o con enzimas, esto permite detectar la presencia del virus antes de la aparición del efecto citopático. La sensibilidad del método aumenta cuatro veces por centrifugación de la muestra sobre los cultivos celulares.
- Detección directa de antígenos por inmunomarcado: la sensibilidad y especificidad del examen microscópico puede ser aumentada por el empleo de anticuerpos anti-CMV detectando los antígenos de CMV intranucleares por un método inmunocitoquímico. La detección de antígenos de CMV intracelulares por las técnicas de IF o inmunoperoxidasa son realizables a partir de muestras de orina, de aspirados bronquiales, de lavados bronquioalveolares, de los leucocitos y de las biopsias.
- Detección de genomas de CMV por hibridación molecular. Recientemente se dispone de sondas muy específicas así como sistemas de marcación no radiactivos.
- PCR, técnica altamente sensible y específica, útil para la detección de la infección aún cuando esta persista en forma latente. Esta técnica se encuentra disponible en los laboratorios especializados. Presenta utilidad también para los estudios de epidemiología molecular, es decir, determinar si la cepa del virus que circula en un grupo determinado corresponde o no a un mismo perfil de restricción.

Métodos indirectos

Se puede realizar por: ELISA, IF, o fijación del complemento buscando IgM e IgG anti-CMV.

- Las inmunoglobulinas G anti-CMV pueden testimoniar el estado de un portador latente del virus, permiten reconocer el estado inmunitario distinguiendo los sujetos seropositivos. Estos anticuerpos aumentan en las infecciones primarias y en las recidivas.
- La búsqueda de IgM anti-CMV demuestra, en general, una infección viral activa. Son detectables en infecciones primarias, a veces en recidivas y pueden faltar en los sujetos inmunodeprimidos o ser inespecíficos.

INDICACIÓN DE EXÁMENES

El diagnóstico de una primoinfección se confirma por la seroconversión de anticuerpos IgG o la aparición de IgM anti-CMV en un paciente virémico o excretor.

El diagnóstico de infección latente para buscar individuos potencialmente transmisores se basa en la presencia de anticuerpos IgG séricos o totales. Todo donante seropositivo es considerado a priori como un transmisor potencial.

El diagnóstico de infección congénita se basa en la obtención de muestras dentro de las tres semanas posteriores al nacimiento. El aislamiento del virus se considera diagnóstico. La diferenciación entre infección intrauterina y perinatal es difícil, posteriormente en la infancia, a menos que se presenten manifestaciones clínicas de la primera como por ejemplo: coriorretinitis o ventriculitis. Una prueba para anticuerpos IgM anti-CMV positiva en suero durante la primera infancia es sugestiva pero no diagnóstica, y resulta menos útil posteriormente.

PREVENCIÓN

No existe una vacuna contra el CMV. Al asistir a los pacientes, dado que puede haber infecciones asintomáticas, deben emplearse los procedimientos de control de infecciones como el lavado cuidadoso de las manos y otras prácticas higiénicas. Es prudencial prevenir la exposición de los pacientes gravemente inmunocomprometidos a casos reconocidos de infección por CMV. Se ha desarrollado la inmunoglobulina anti-CMV para la profilaxis de la enfermedad en los pacientes seronegativos receptores de trasplantes. La transmisión del CMV por transfusión sanguínea ha sido prácticamente eliminada por el uso de donantes seronegativos para CMV, por la congelación de los glóbulos rojos con glicerol antes de su administración, por la eliminación de la capa leucocitaria o por la filtración para eliminar los glóbulos blancos.

La pasteurización o la congelación de la leche humana donada pueden reducir la probabilidad de transmisión del CMV. El tratamiento de los receptores de trasplantes con aciclovir o ganciclovir al comienzo de la viremia por CMV puede prevenir una enfermedad grave.

TRATAMIENTO

El ganciclovir es un análogo nucleosídico de la guanina que se fosforila a una forma activa por las quinasas celulares, inhibiendo en forma competitiva la incorporación del nucleótido fisiológico en la cadena de ADN viral, disminuyendo de este modo la replicación viral, pero no suprimiéndola totalmente. Inhibe mucho más la ADN polimerasa viral que la ADN polimerasa celular y se fosforila 10 veces más en las células infectadas por CMV que en las células no infectadas. Es beneficioso para tratar la retinitis causada por la infección adquirida o recidivante por CMV en pacientes infectados por el VIH. También puede ser útil en otros tipos de compromiso orgánico por CMV. Se ha informado que la combinación de inmuno-

globulina intravenosa anti-CMV y ganciclovir intravenoso es sinérgica para el tratamiento de la neumonía por CMV. El foscarnet también ha sido aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV y es una droga alternativa.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein-Barr es el agente de la mononucleosis infecciosa. Induce linfomas en los pacientes inmunodeprimidos y se asocia a dos tumores: el linfoma de Burkitt y el carcinoma rinofaríngeo indiferenciado. En 1958 Burkitt describió un linfoma maligno en África, en la cual la distribución geográfica parecía orientar a una transmisión por vectores y por virus. En 1964 Epstein y colaboradores cultivaron *in vitro* células de linfoma de Burkitt y descubrieron partículas virales de tipo herpes al visualizarlas al microscopio electrónico. En 1966 W. y G Henle utilizaron como antígenos las células infectadas detectando anticuerpos elevados en los sueros de pacientes con linfoma de Burkitt. Esos antígenos también fueron reconocidos por anticuerpos existentes en el suero de pacientes que habían padecido una mononucleosis infecciosa. Los mismos autores encontraron que alrededor del 90% de los habitantes de Estados Unidos poseían esos anticuerpos anti-VEB. Estudios seroepidemiológicos también sugirieron la relación entre el VEB y el carcinoma rinofaríngeo indiferenciado. La capacidad de este virus de inmortalizar linfocitos B *in vitro* y de inducir linfomas en primates llevó a considerar al VEB como un potencial agente oncogénico en el hombre. Estudios más recientes lo han relacionado con una gran variedad de cánceres linfoides.

ESTRUCTURA

Posee la morfología y estructura general de los miembros de la familia *Herpesviridae*. Pertenece a la subfamilia *gammaherpesvirinae*. Su genoma está compuesto por un ADN doble cadena con alrededor de 172.000 pb y codifica alrededor de 80 proteínas.

MULTIPLICACIÓN

El rango de huéspedes del virus es limitado. *In vitro* el cultivo del virus ha sido descrito principalmente en linfocitos B y células epiteliales nasofaríngeas humanas. El virus generalmente no produce un efecto citopático en las células infectadas. Luego de la infección por VEB los linfocitos que contienen el genoma del VEB son capaces de un crecimiento continuo *in vitro*: transformación o inmortalización. Se ha confirmado al VEB como un virus oncogénico, debido a la detección de antígenos virales por IF dentro del núcleo de células transformadas, o por hibridación del ADN celular con ADN del VEB purificado. Los receptores para el VEB se pueden demostrar en linfocitos B y en las células epiteliales nasofaríngeas humanas. Los receptores para el VEB están presentes también en una pequeña cantidad en los linfocitos no B no T. El receptor del linfocito B es el antígeno CD21 o CR21 que puede unirse al VEB y al componente C3d del complemento. La partícula viral se adsorbe por su glicoproteína de envoltura gp350/300 a los mencionados receptores; fusionándose la envoltura viral y la membrana plasmática externa de la célula, penetrando la nucleocápside dentro del citoplasma. Luego de la decapsidación el complejo nucleoprotéico es transportado al núcleo donde va a comenzar la síntesis viral. La falta de expresión del receptor CD21 en las células epiteliales hace pensar que un receptor de alternativa es responsable de la infección de las mismas.

En suma, en la replicación del VEB se pueden observar dos situaciones:

- Una infección que conduce a un ciclo replicativo terminando en la producción de nuevos viriones y la lisis celular.
- Proliferación celular continua donde sólo los genes virales de latencia son expresados.

Nomenclatura de los antígenos del VEB	
EBNA	antígenos nucleares de VEB
LMP	proteínas de membrana latentes
EA	antígenos tempranos
VCA	antígenos de la cápside viral
LMA	antígenos de la membrana tardíos

Luego de la unión al receptor el virus penetra a los linfocitos B susceptibles. Antes de la detección de las proteínas sintetizadas por el virus, los EBNA (antígenos nucleares del VEB) pueden detectarse en el núcleo de las células infectadas. En las células transformadas provenientes de pacientes con mononucleosis infecciosa o linfoma de Burkitt, parte del ADN puede ser incorporado al ADN de la célula huésped, aunque la mayoría del ADN permanezca en forma circular no integrada, conocida como episoma. La integración lineal del ADN del VEB en el ADN de la célula huésped puede ser aumentada por la estimulación de mitógenos de las células B, como el lipopolisacárido de las bacterias en el momento de la transformación. La célula huésped gana la capacidad de inmortalización cuando el virus se presenta integrado, o en forma de episoma, o en una combinación de las 2 formas. La inmortalización de los linfocitos B es un proceso complejo que requiere una interacción coordinada entre los productos de los genes celulares y virales. La infección latente de las células B por VEB está determinada por la unión de la proteína EBNA-1 a un promotor viral llamado oriP. EBNA-1 interacciona con EBNA-2, la cual a su vez activa la producción de tres proteínas de membrana latentes del VEB (LMP-1, 2A, y 2B), así como también, varios productos de genes de la célula B (CD21, CD23 y *c-fgr*). LMP-1 activa la producción de varias proteínas de adhesión celular así como también un factor de crecimiento autócrino de células B (CD23). LMP1 puede jugar un rol importante en la transformación oncogénica de las células, evitando la apoptosis (muerte celular programada).

En el ciclo lítico, a diferencia del anterior, luego de la síntesis de las proteínas muy precoces, que corresponden a los genes de latencia viral, constituídas por los EBNA y LMP, se sintetizan las proteínas llamadas precoces (antígenos EA), que son fundamentalmente las enzimas necesarias para la replicación del ADN viral, entran en juego y van a permitir la producción de nuevos genomas virales. Por último se transcriben los genes tardíos que incluyen a las proteínas de estructura (VCA: antígenos de la cápside viral; y LMA: antígeno de membrana tardíos). La nucleocápside ensamblada en el núcleo sale por brotación, a través de las membranas nucleares o intracitoplasmáticas, y el virión terminado en el citoplasma abandona la célula produciendo la lisis celular. Esta producción viral, consecuencia de la lisis celular, se produce fundamentalmente *in vivo* en las células epiteliales de la orofaringe y de las glándulas salivales.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituyen la única fuente del VEB. En la mayoría de los casos la infección por VEB es asintomática, infectando a más del 95% de los individuos adultos. La primoinfección es tanto más precoz cuanto más precarias son las condiciones socioeconómicas. En

estos casos, la edad más frecuente es entre 1 y 4 años. En los países desarrollados sólo el 50% de los niños de 5 años poseen anticuerpos, y la primoinfección se retarda a menudo hasta la adolescencia o se ve en el adulto joven. Alrededor de la mitad de estas infecciones primarias tardías (luego de los 15 años) son infecciones sintomáticas en las que la forma común es la mononucleosis infecciosa. Esta se ve a menudo entre los 15 y 30 años y en menor grado en el niño, pero existe también en el adulto y en la persona añosa. En los individuos infectados el virus se encuentra en la saliva, pudiendo excretarse allí por mucho tiempo luego de la curación. La excreción intermitente dura de por vida. Es un virus muy frágil que necesita para su transmisión un contacto estrecho entre los individuos, por ejemplo por intermedio de la saliva. En el niño la transmisión se hace a partir de la madre u otros niños por los objetos cubiertos de saliva o por el beso. En el adulto joven el contagio se produce muchas veces a partir del beso, motivo por el cual la enfermedad se conoce con el nombre de “enfermedad del beso”. El virus puede ser transmitido también por transfusiones sanguíneas y por concentrados globulares.

FISIOPATOLOGÍA

El virus penetra a nivel de la orofaringe donde se multiplica, afectando rápidamente a los linfocitos de la sangre circulante. Este período corresponde al de incubación que dura entre 30 y 50 días. Los linfocitos B infectados expresan los antígenos del virus provocando una reacción importante de linfocitos T que va a destruir específicamente a los linfocitos B infectados. Estos linfocitos T activados constituyen la mayor parte de los linfocitos atípicos circulantes. Esta respuesta inmune mediada por células explica algunos de los signos clínicos observados en la mononucleosis infecciosa (MI), como las adenopatías, angina, etc. La MI es una enfermedad linfoproliferativa generalizada y transitoria, en general benigna, que afecta a todos los tejidos linfoides, en particular las amígdalas, los ganglios y el bazo. Luego de una infección sintomática la inmunidad contra una reinfección es duradera, lo mismo que luego de una infección inaparente. El virus persiste en forma latente a nivel de la cavidad bucal (excreción crónica de viriones en la saliva) fuente posible a partir de la cual los linfocitos B se infectarían y se inmortalizarían regularmente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MI se manifiesta típicamente por fiebre, faringitis exudativa, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica. El espectro de enfermedades es variable e incluye desde la infección asintomática hasta la infección fatal. Las complicaciones del sistema nervioso central incluyen: meningitis aséptica, encefalitis, y síndrome de Guillain-Barré. Las complicaciones raras incluyen ruptura esplénica, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, síndrome hemofagocitario, orquitis y miocarditis. Si evoluciona sin complicaciones la curación se puede dar en dos a tres semanas. La infección puede ser muy grave en los niños que padecen déficit inmunitarios. Dicha infección puede causar linfomas no Hodgkinianos y más raramente neumonía intersticial, en el curso de inmunodepresión adquiridas como los trasplantes de órganos y el SIDA.

Linfoma de Burkitt

En las zonas endémicas como África se ha descrito en niños entre 3 y 10 años con localización anatómica fundamentalmente a nivel maxilar o abdominal. Esto se debe a la proliferación cancerosa de una clona de linfocitos B que a menudo contienen el genoma del VEB. Los

criterios de asociación de este tumor con el VEB se basan en:

- La presencia del ADN viral y del antígeno EBNA en las células cancerosas.
- Detección de anticuerpos humorales a títulos elevados contra los antígenos VCA y EA.

En zonas endémicas el linfoma de Burkitt está asociado al VEB en el 96% de los casos. En las zonas no endémicas como Europa o Estados Unidos, el VEB está asociado sólo en el 15% de los casos, siendo los linfomas de Burkitt en sujetos con VIH el 50% de los casos en estas regiones.

Carcinoma rinofaríngeo

También se ha detectado ADN viral y el antígeno EBNA en las células cancerosas y títulos elevados de anticuerpos VCA y EA. El carcinoma de cavum, en su forma histológica diferenciada, está asociado en un 100% de los casos a VEB.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

No específico

Si bien el VEB es la causa más frecuente de la MI, otros agentes como CMV, *Toxoplasma gondii* y adenovirus pueden causarla. El aumento absoluto de linfocitos atípicos en la segunda semana de la MI es un hallazgo característico, pero no específico. Si bien el aislamiento del VEB a partir de las secreciones orofaríngeas es posible, las técnicas para llevar a cabo este procedimiento por lo general no se encuentran disponibles en los laboratorios de diagnóstico convencional y el aislamiento viral no indica necesariamente infección aguda, por lo tanto, el diagnóstico depende de las pruebas serológicas. Las pruebas inespecíficas para anticuerpos heterófilos entre ellas la prueba de Paul Bunell y la reacción de aglutinación en portaobjetos son los métodos disponibles con mayor frecuencia. Los anticuerpos heterófilos aparecen en un 60 - 80 % de las MI. Estos anticuerpos heterófilos aglutinan glóbulos rojos de carnero, de caballo y de buey. Para eliminar del suero anticuerpos heterófilos no asociados a la MI debe absorberse el suero antes de la búsqueda de estos anticuerpos, lo que constituye la prueba de Paul Bunell. Estos anticuerpos son IgM, aumentan en dos a cuatro semanas y desaparecen en uno a tres meses. Se observan con más frecuencia en el adolescente o en el adulto joven que en el niño pequeño. En la práctica se realiza de entrada una reacción cualitativa en lámina: el Monospot test. En general no se observan falsos negativos debido a la técnica. Los falsos positivos son controlados por la reacción cuantitativa de Paul Bunell. Si luego de la absorción el título es superior a 1/56 significa que es una MI reciente.

Específico

Detección de anticuerpos contra los diferentes antígenos del VEB.

Existen múltiples pruebas serológicas específicas para detectar los anticuerpos contra el VEB. La prueba que se realiza más a menudo es la detección de anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral (VCA). Debido a que los anticuerpos IgG contra el VCA aparecen en títulos elevados poco tiempo después del comienzo de la infección, la realización de pruebas en muestras de suero de fase aguda y de convalecencia, para anticuerpos anti-VCA, puede no ser útil para establecer la presencia de infección. La realización de pruebas para detectar anticuerpos IgM anti-VCA y para detectar anticuerpos contra antígenos tempranos (EA) es útil para identificar infecciones recientes. Dado que los anticuerpos séricos contra el antígeno nuclear del VEB (EBNA) no están presentes hasta varias semanas a meses después del comienzo de la infección, una prueba de anticuerpos anti-EBNA positiva excluye la infección

aguda. Estas pruebas son particularmente útiles para evaluar a los pacientes que tienen una MI con anticuerpos heterófilos negativos, en estos pacientes están indicadas las pruebas para identificar a otros agentes virales, especialmente CMV. En los estudios de investigación la hibridación de ADN *in situ* o la PCR pueden determinar la presencia de VEB y pueden implicarlo en un síndrome determinado como una linfoproliferación.

Perfil serológico durante la infección por VEB				
Infección	IgG anti-VCA	IgM anti-VCA	Anti-EA	Anti-EBNA
Sin infección previa	-	-	-	-
Infección aguda	+	+	+/-	-
Infección reciente	+	+/-	+/-	+/-
Infección pasada	+	-	-	+

PREVENCIÓN

No existe vacuna disponible contra este virus

TRATAMIENTO

Incluye medidas de sostén como el reposo en la fase aguda de la enfermedad, evitar deportes con contacto físico hasta que el paciente se haya recuperado totalmente de la MI y ya no se palpe el bazo. Se considera el uso de corticosteroides en casos con complicaciones, como marcada inflamación de las amígdalas con obstrucción de la vía aérea, esplenomegalia masiva, miocarditis, anemia hemolítica y síndrome hemofagocitario. Aunque el aciclovir tiene actividad antiviral *in vitro* contra el VEB, no se han demostrado los beneficios clínicos del tratamiento, con la posible excepción de los pacientes infectados por VIH que tienen una leucoplaquia pilosa.

Herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6)

HISTORIA

En 1986, los investigadores del instituto nacional de cáncer de los Estados Unidos (NCI) Salahuddin, Gallo y colaboradores, aíslan un nuevo virus herpético al que denominaron *Human B Lymphotropic Virus* (HBLV), que luego cambió su nombre a HHV-6. El primer aislamiento fue realizado en base a monocitos periféricos de seis pacientes con diferentes enfermedades linfoproliferativas, y solo en uno de estos enfermos la causa fue SIDA. La edad de los pacientes era entre los 17 y 66 años. Todos presentaban anticuerpos IgG específicos contra el virus aislado 1:40 por inmunofluorescencia. La morfología del virus aislado era muy semejante a la de los virus herpéticos conocidos, pero diferentes a la de todos los ya conocidos, causantes de enfermedad en el hombre o en los animales. El nombre *Human B Lymphotropic Virus* sugiere la semejanza del virus a los HTLV I y II, porque presentaba tropismo limitado hacia los linfocitos B, al cabo de un año, el aislamiento de nuevas cepas, de África sobre todo, mostraron que su espectro de células huésped comprendía también a las células T. Además, sus características genómicas también lo clasificaban como un virus herpético.

TAXONOMÍA

Las clasificaciones modernas de los virus se basan en criterios genómicos. Este virus presentaba un genoma semejante al de los virus herpéticos, lo que permitió hibridaciones cruzadas que sugirieron similitud al virus herpético tipo 1 y varicela, lo que favoreció la idea de incluirlo

dentro de la subfamilia *alfaherpesvirinae*. Aislados posteriores no presentaban este genoma, pero conservaban criterios para pertenecer a la misma especie que había establecido el NCI. Posteriormente, se hallan semejanzas con el genoma del CMV, lo que hizo que el HBLV fuera colocado, al igual que el CMV, en la subfamilia de los *betaherpesvirinae*. Recientemente, otro virus herpético denominado *Human T cells lymphotropic Virus* (VHH-7) se unió a los precedentes en esta misma familia beta, porque tenía elementos genómicos semejantes al VHH-6 y otros virus herpéticos. Estudios con enzimas de restricción demuestran que existen dos grupos que difieren molecularmente, sin embargo, presentan una homología en el resto del ADN del 94 a 96% entre ambas variantes de grupo, reconociéndose formalmente dos variantes de herpesvirus 6 : A y B.

Los herpesvirus 6 variante B causan roséola infantil o exantema súbito, mientras que la variante A se ha aislado más frecuentemente en pacientes con sarcoma de Kaposi y pacientes con SIDA. Ambas variantes han sido aisladas en individuos inmunocomprometidos. No existen métodos serológicos para diferenciar ambas variantes.

CULTIVO

Estudios *in vitro* mostraron su crecimiento en células de diverso origen, incluyendo células T, monocitos, macrófagos, megacariocitos, células gliales embrionarias. Sin embargo *in vivo* su rango de células es limitado, pero la mayoría poseen marcadores de células T.

ESTRUCTURA

El virión maduro del VHH-6 presenta la misma morfología que el de los virus herpéticos. El virión extracelular posee un diámetro de 160-210 nm y un tegumento nucleocápsideo constituido por 162 capsómeros. La nucleocápside tiene aproximadamente 90-110 nm de diámetro, exhibe una simetría icosaédrica visible con coloración negativa, contiene 162 capsómeros y rodea un core de aproximadamente 60 nm de diámetro. Las partículas virales maduras se acumulan en el interior de las vacuolas citoplásmicas, desde donde son expulsadas a la superficie de las células infectadas. En el citoplasma, la cápside está rodeada por distintos tegumentos de espesor uniforme (20-40 nm). El tegumento es la característica morfológica más llamativa del virión del VHH-6, comparado en los otros virus herpéticos, es un componente de partículas sin envoltura libres en el citoplasma, partículas encapsuladas contenidas dentro de vacuolas citoplásmicas, y partículas extracelulares, entre otras. En contraste, esta estructura está ausente en partículas citoplasmáticas libres del herpes simple tipo 1 y no es bien demarcada en el CMV.

EPIDEMIOLOGÍA

El hombre sería el único huésped natural y un huésped particularmente frecuente. Estudios serológicos demuestran que el virus infecta a casi todas las personas alrededor de los dos años de edad. Varios estudios demuestran una seroprevalencia de aproximadamente 86% a los 13 meses de edad en la población y de cerca de 95% en niños mayores, sin diferencias según sexo, raza, condiciones socioeconómicas o país. Luego de la primoinfección el virus persiste en el organismo. Por técnicas de biología molecular PCR o hibridación *in situ*, el genoma viral se ha encontrado en las glándulas salivales, los linfocitos y los monocitos circulantes. Se ha encontrado el virus en la saliva de personas sanas, más raramente en su sangre. La transmisión del virus es por vía oral por contacto con saliva y secreciones respiratorias. El pico de prevalencia de la infección es entre los 6 meses y los 24 meses de edad, siendo menos frecuente luego de los 3 años de edad. La transmisión del virus por los productos sanguíneos

o los trasplantes de órganos no parece ser una eventualidad muy frecuente y que requiera de medidas de prevención especiales.

PATOGENIA

El hallazgo del virus en las glándulas salivales plantean la hipótesis de una replicación primaria del virus a nivel de las mismas, desde donde se disemina por vía hematógena e infecta linfocitos susceptibles y probablemente otros tejidos del organismo (nervioso, hepático, renales).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de la infección primaria en los niños menores de 3 años son variables. Estas manifestaciones incluyen la roséola (exantema súbito, sexta enfermedad), aproximadamente en el 20 % de los niños, una enfermedad febril indiferenciada sin erupción cutánea ni signos de localización y otras enfermedades febriles agudas, a menudo acompañada de linfadenopatías cervicales y occipitales posteriores, signos gastrointestinales o respiratorios y membranas timpánicas inflamadas. La fiebre es característicamente alta (>39.5 °C) y dura de 3 a 7 días. En la roséola la fiebre es seguida por una erupción cutánea maculopapular eritematosa que dura horas a días. En alrededor de 10 a 15 % de las infecciones primarias se presentan convulsiones durante el período febril. Otros síntomas neurológicos como encefalitis son raros. El virus persiste y puede reactivarse, en realidad no están claras las circunstancias clínicas y las manifestaciones de la reactivación en las personas sanas. La enfermedad asociada con reactivación se ha descrito principalmente en huéspedes inmunosuprimidos en asociación con manifestaciones como fiebre, hepatitis, supresión de la médula ósea, neumonía y encefalitis.

En los adultos las manifestaciones clínicas en la infección primaria son raras, pero puede presentarse con linfadenopatías, síndrome mononucleósido y hepatitis. Las analogías con CMV han conducido a considerar al HHV-6 como agente de infecciones graves en los sujetos inmunodeprimidos. Se ha visto ascenso de anticuerpos luego de los trasplantes y se ha interpretado como un signo de reactivación viral consecutiva a la inmunodepresión. Produce enfermedades febriles prologadas en pacientes con SIDA. Se ha relacionado al HHV-6 con la patogenia de la sarcoidosis, del síndrome de Sjorgen, esclerosis múltiple y como posible agente del síndrome de fatiga crónica, en lo que aún quedan dudas con respecto, no solo a su etiología, sino a la definición precisa de la enfermedad, que se caracteriza a grandes rasgos, por una fatiga prolongada luego de un episodio agudo viral.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la actualidad el diagnóstico de infección primaria por HHV-6 exige el uso de técnicas de investigación para aislar el virus a partir de sangre periférica y para demostrar la seroconversión. Una elevación de cuatro veces en los títulos de anticuerpos séricos, solamente, no indica necesariamente una infección nueva, dado que también puede ocurrir una elevación del título con la reactivación y en asociación con otras infecciones. Se están desarrollando ensayos comerciales para la detección de anticuerpos y antígenos y de PCR para detectar ADN de HHV-6 pero hasta ahora ninguno de éstos ensayos muestra aptitud para diferenciar de manera confiable la infección primaria de la persistencia o la reactivación viral.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de sostén. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos con enfermedad grave por HHV-6 algunos expertos recomiendan una serie de ganciclovir.

Herpesvirus humano tipo 7 (HHV-7)

En 1990 fue aislado éste virus de células mononucleares de sangre periférica de un individuo sano. Pertenece a la subfamilia *betaherpesvirinae*. Su epidemiología y su secuencia de ADN han sido definidas, pero aún resta por saber qué enfermedades causa en el humano y si existe necesidad de tratamiento. Infecta persistentemente a linfocitos T CD4 y glándulas salivales, y el virus es generalmente excretado en la saliva. Posee poca homología de ADN con HHV-6 pero suficiente similitud antigénica como para causar reacciones serológicas cruzadas.

EPIDEMIOLOGÍA

HHV-7 infecta a casi toda la población alrededor de los 5 años de edad, detectándose anticuerpos anti-HHV-7 en el 80 a 90% de la población.

DIAGNÓSTICO

Los siguientes métodos pueden ser utilizados para determinar una infección primaria o una reactivación por HHV-7.

Métodos directos

- Aislamiento del HHV-7 de la saliva, células mononucleares periféricas, LCR, suero o plasma, cultivándolo en células mononucleares del cordón estimuladas con un mitógeno (fitohemaglutinina). El efecto citopático y la detección de antígenos virales por IF utilizando anticuerpos monoclonales anti-HHV-7, permiten detectar infección de las células de cultivo.
- Detección de ADN por PCR en sangre o LCR.
- Detección de antígenos virales de HHV-7 en tejidos por inmunohistoquímica.

Métodos indirectos

- Detección de anticuerpos anti-HHV-7 IgM e IgG por IF o ELISA en suero o plasma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede causar exantema súbito y un síndrome mononucleósido. Las complicaciones asociadas al HHV-7 son hemiplejía, sugestiva de enfermedad en el sistema nervioso central, y en los transplantados que padecen enfermedad por CMV puede agravar los síntomas del paciente y causar una encefalitis. Datos recientes clasifican al virus HHV-7 en dos variantes, 1 y 2.

TRATAMIENTO

Los compuestos antivirales anti-HHV-7 más efectivos son foscarnet y cidovir.

Herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8)

El conocimiento de la historia natural y de la biología del HHV-8 es limitado, pero se está avanzando en su conocimiento. Aunque una etiología viral para el sarcoma de Kaposi (SK) se postuló en 1970, llevó varias décadas hasta que Chang y colaboradores descubrieran HHV-8 en tejidos de sarcoma de Kaposi. Sarcoma de Kaposi clásico es una enfermedad neoplásica maligna rara que ocurre principalmente en adultos del este de Europa y Mediterráneo, pero puede ocurrir también en niños. Sarcoma de Kaposi es endémico en las poblaciones indígenas negras del este de África. En Estados Unidos afecta principalmente a hombres homosexuales

infectados por el virus VIH-1. El ADN del HHV-8 puede ser detectado en casi todas las formas de sarcoma de Kaposi, inclusive la forma clásica mediterránea, SK endémico, SK postransplante y SK asociado al SIDA.

CLASIFICACIÓN

Pertenece a la subfamilia *gammaherpesvirinae*.

EPIDEMIOLOGÍA

Se conoce poco acerca de la epidemiología y transmisión del HHV-8, sin embargo, se ha informado que éste se encuentra en forma latente en células mononucleares de sangre periféricas y de tejido linfóide de personas inmunocomprometidas y de algunas personas sanas, lo que sugiere que la transmisión pueda ser a través de la sangre o secreciones.

PATOGENIA

Los sitios de replicación y persistencia en el organismo no son conocidos pero el ADN viral ha sido detectado en la saliva y semen. Los mecanismos por los cuales el HHV-8 puede promover el desarrollo del sarcoma de Kaposi y otros desordenes neoplásicos involucran genes que codifican proteínas y citocinas que regulan el ciclo celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarcoma de Kaposi está caracterizado por la aparición de uno o más nódulos pigmentados, multicéntricos, de color marrón rojizo en la piel, mucosas, o en los órganos, particularmente en el pulmón o vía biliar. En otros trastornos linfoproliferativos que se ven en pacientes VIH positivos, se ha encontrado en genoma de HHV-8 como la enfermedad de Castleman's multicéntrica.

Existe un alto riesgo de sarcoma de Kaposi en pacientes transplantados debido a su nivel de inmunosupresión. La infección por el HHV-8 puede ser causa de fracaso de transplante.

Figura 3. Lesiones de sarcoma de Kaposi en la espalda de un paciente con Sida



TRATAMIENTO

Diversos ensayos demuestran que es sensible a cidofovir, moderadamente sensible al foscarnet y ganciclovir, e insensible al aciclovir. Pero no se conoce ningún tratamiento eficaz.

Bibliografía

1. Pickering Larry K., Peter Georges. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Edición 25. Elk Grove Village, Illinois. Editorial Médica Panamericana, 2001. Pág: 187-191; 601-603; 584-597.
2. Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5ª edición. Montevideo. Oficina del Libro – AEM. 2000.
3. Temas de Bacteriología y Virología para CEFA. Montevideo. Librería Médica Editorial, 2001. Tomo I.
4. Murray Patrick R. Manual of Clinical Microbiology. 7th Edition. Washington DC. American Society for Microbiology, 1999. Pág. 888-927.
5. Rhoda L. Ashley, Anna Wald. Genital Herpes: Review of the epidemic and potential use of type specific serology.(Clinical Microbiology Reviews) 1999 Jan. Vol. 12, Nº 1. Pag 1-8.
6. Koelle David M., Corey Lawrence. Recent progress in Herpes Simplex virus immunobiology and vaccine research. (Clinical Microbiology Reviews) 2003 Jan. Vol 16, Nº 1. Pag 96-113.