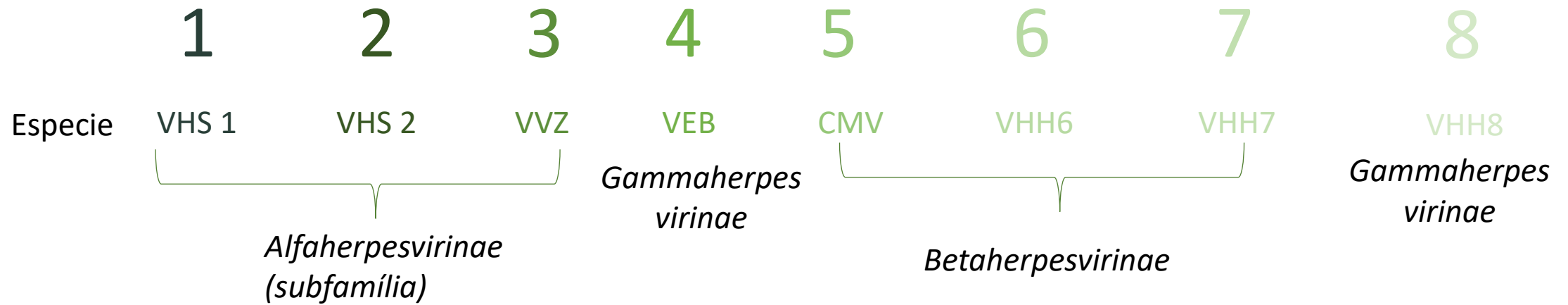


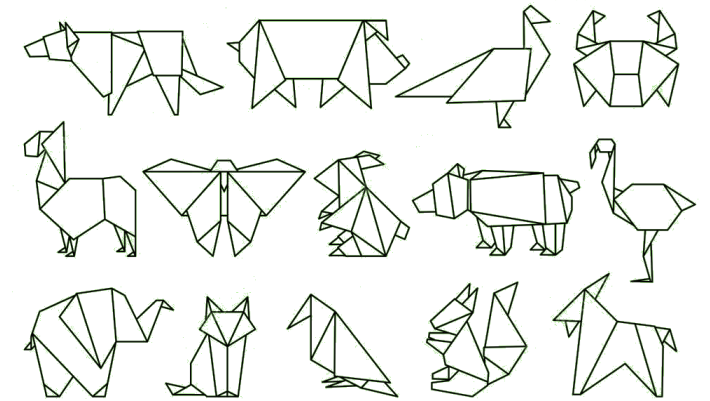
Familia *Herpesviridae*

Gema Fernández Rivas
Servei Microbiologia
LCMN

FAMILIA NUMEROSA



FAMILIA NUMEROSA



REVIEW ARTICLE

Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2015, Vol 22, No 2, 191–194
www.aaem.pl

Animal herpesviruses and their zoonotic potential for cross-species infection

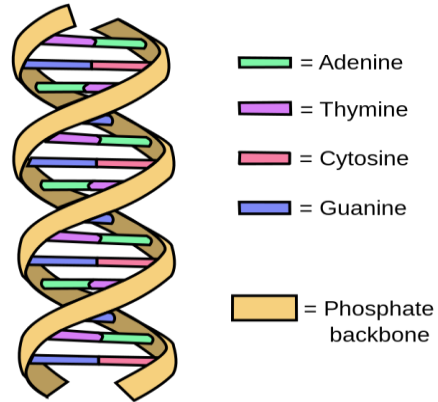
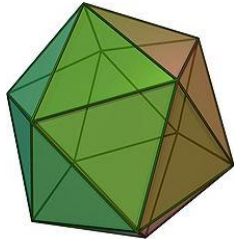
<https://www.aaem.pl/pdf-72257-9485?filename=Animal%20herpesviruses%20and.pdf>



However, in terms of the potential to cross the species barrier, there are a few herpesviruses, including B virus disease (CeHV-1), Marek's disease virus (MDV), Equid herpesvirus-1 (EHV-1) or pseudorabies virus (PRV), which are potentially able to infect different host

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Envuelta lipoproteica
Cápside icosaédrica

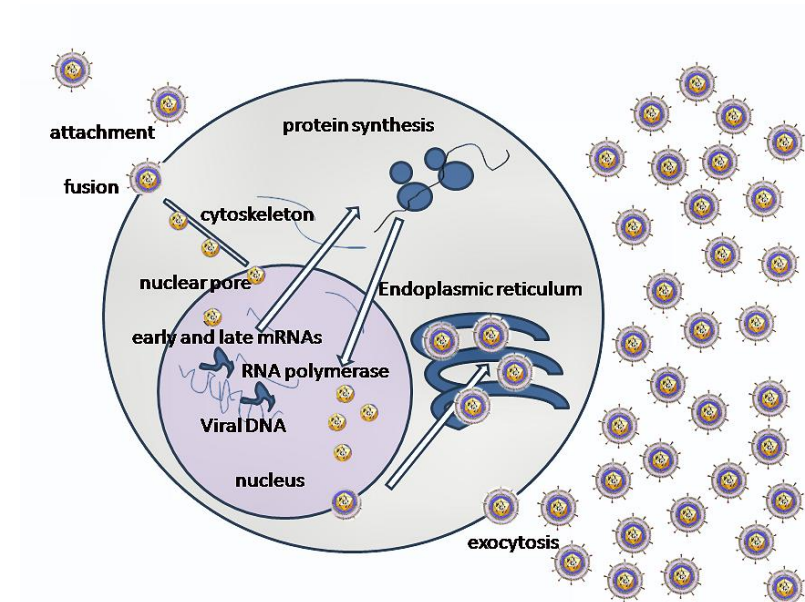
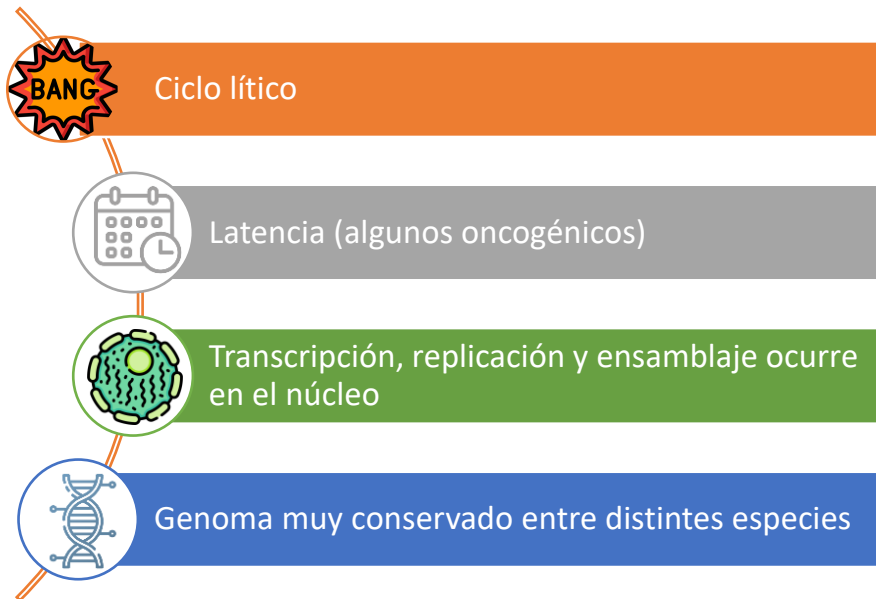


DNA bicatenario

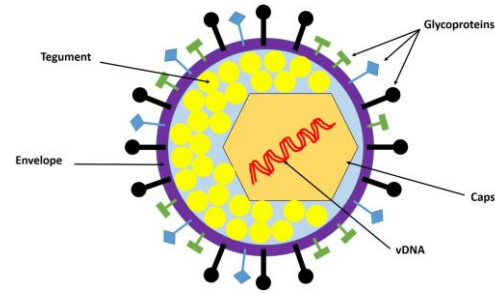


3 tipos de genes

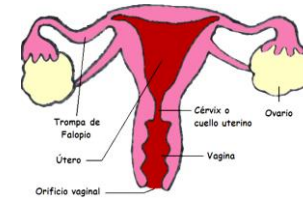
- α (inmediatamente tempranos): regulan la replicación
- β (tempranos): sint+transcripción del DNA
- γ (tardíos): prot estructurales



Virus VHH 1 y 2 (VHS-1/2)



Patógenos ubicuos y adaptados al huésped que causan una amplia variedad de estados patológicos.
Homología en la secuencia del 50%



Reservorio y Hospedadores

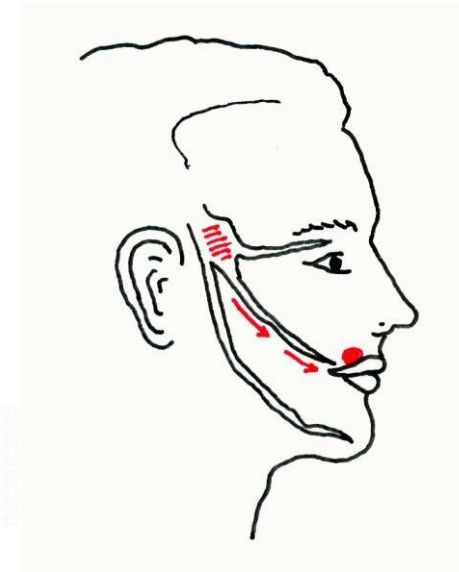
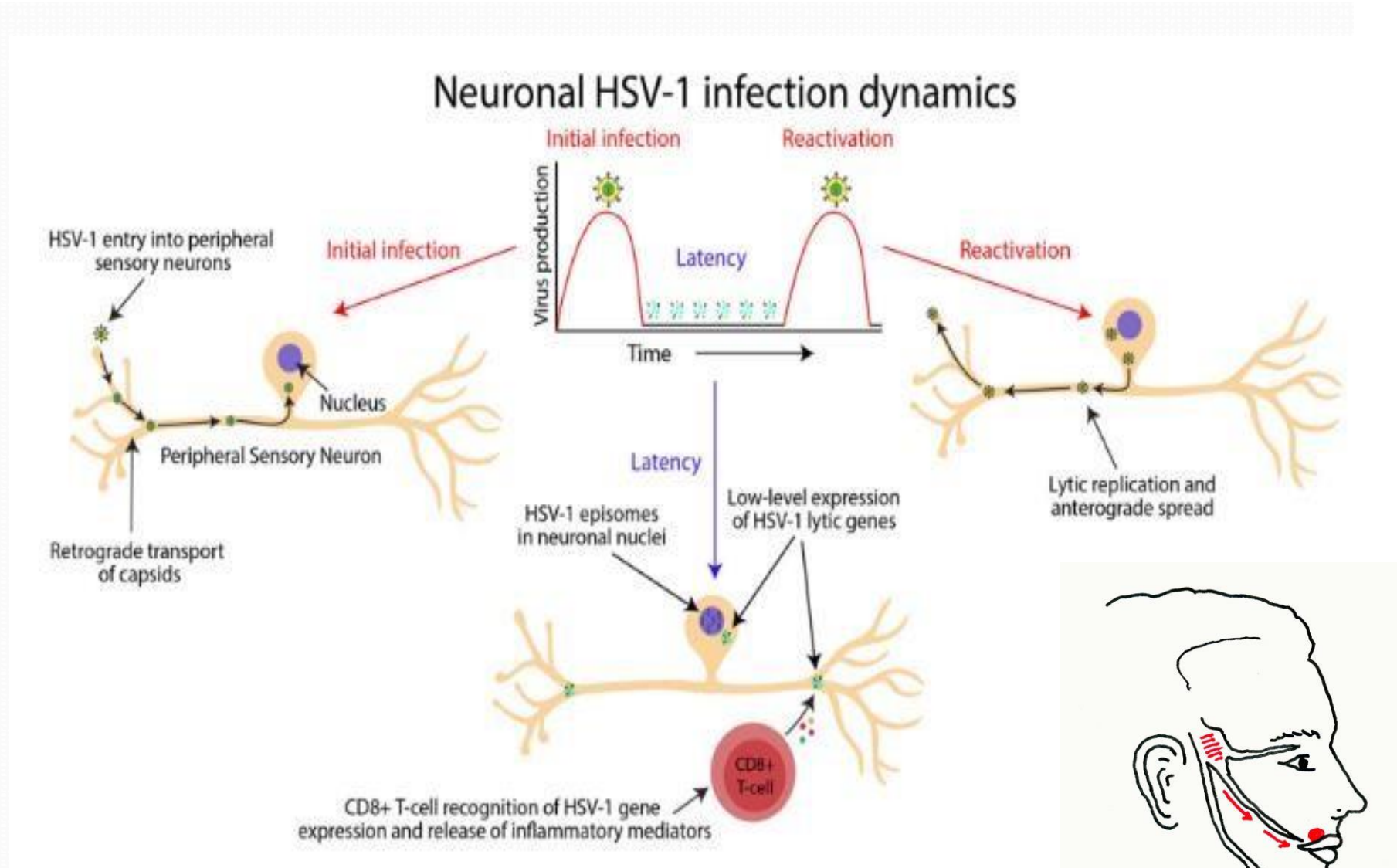
Humanos.

Transmisión: por el contacto directo de la piel o mucosas (oral, nasal u ocular), aerosoles, fómites

Seroprevalencia: aumenta con la edad. A los 30 años, el 50% de las personas con un nivel socioeconómico alto y el 80% con un nivel socioeconómico más bajo son seropositivos.



LATENCIA VIRUS HERPES SIMPLE



Viruses **2019**, *11*(10), 966; <https://doi.org/10.3390/v11100966>

Virus VHH 1 y 2 (VHS-1/2)

Neurovirulencia (la capacidad de invadir y replicarse en el sistema nervioso)

Latencia (el establecimiento y mantenimiento de una infección latente en los ganglios de las células nerviosas proximales al sitio de la infección):

en las infecciones orofaciales por VHS, los ganglios del trigémino

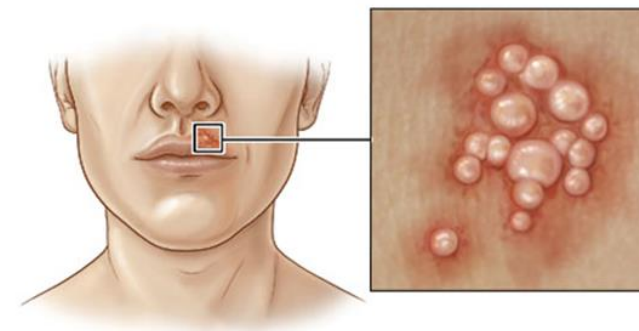
en la infección genital por VHS, los ganglios de la raíz nerviosa sacra (S2-S5).

Reactivación: en el área inervada por los ganglios en los que se estableció la latencia.

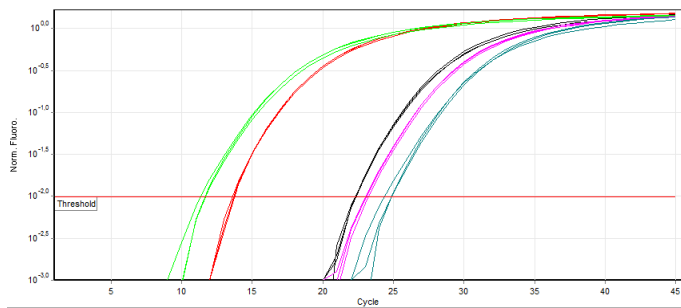
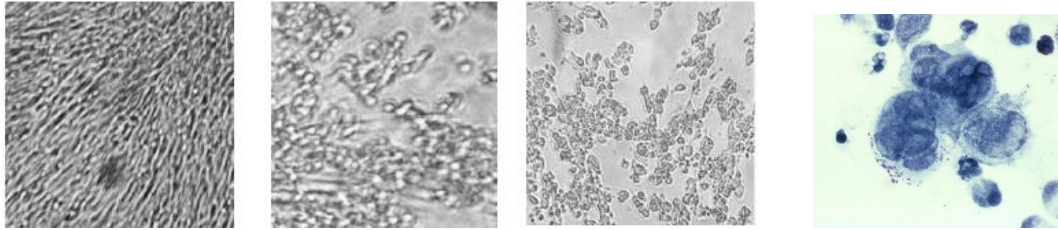
Clínica

Primoinfección

- Asintomática o síndrome febril leve
- Herpes labial o genital (VHS-1: labios y boca VHS-2: genital generalmente)
- Graves:
 - Herpes neonatal: canal del parto
 - Encefalitis herpética
 - Afección ocular: queratitis o conjuntivitis
 - Inmunodeprimidos: neumonitis y herpes diseminado
 - Recurrencias
 - Infección congénita

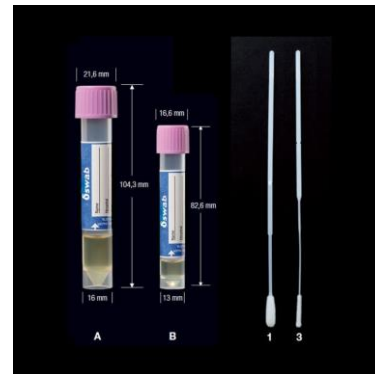


Diagnóstico y Tratamiento

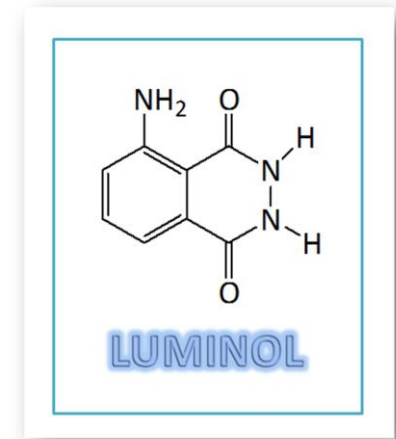
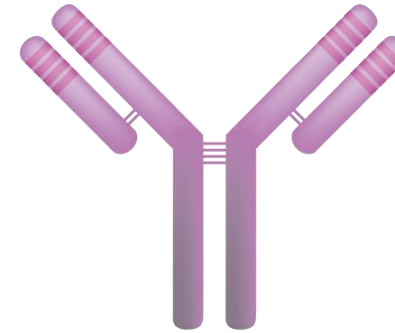


Úlceras/vesículas
LCR
Múltiplex

Muestras en fase de vesícula
LCR
BAL



Serología IgG VH1 y VHS 2 (react cruzados)



Seroconversión
Seroestatus
Los títulos no aumentan en las recurrencias

Los antivirales (orales, intravenosos y tópicos) → DNA pol (aciclovir, valaciclovir, famciclovir)



VVZ

3 genotipos
E → Europeo
J → Japonés
M → Mosaico

Reservorio y Hospedadores

Humanos.

Transmisión: contacto con lesiones, gotitas (aerosoles). Transplacentaria
Contagiosidad elevada ($R_0=8,5$)

Incubación: 10-21 d

Secreciones respiratorias



Tracto respiratorio
y Linfáticos regionales



Viremia primaria



Hígado, Bazo, S.R.E



Viremia secundaria



Piel/m. mucosas



VARICELA

Replicación primaria

Replicación secundaria

Latencia neuronal



ZOSTER

Reactivación
Inmunosupresión

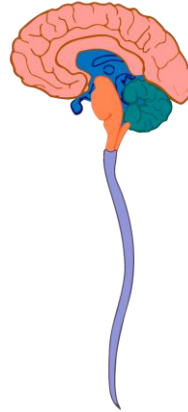


Los mecanismos inmunológicos del hospedador suprimen la replicación del virus.

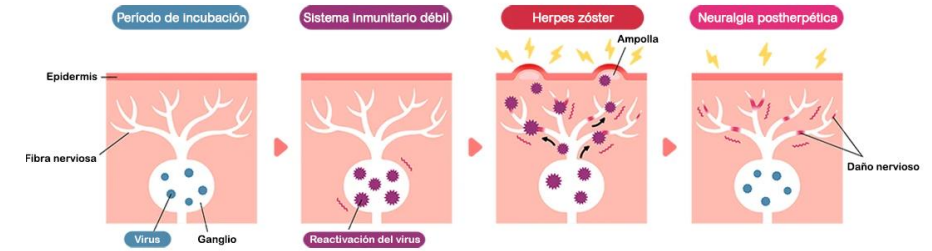


VZV

Fallo del sistema inmunológico para contener la replicación latente del VZV.



Encefalitis
Meningoencefalitis
HZ oftálmico, ótico (RH)



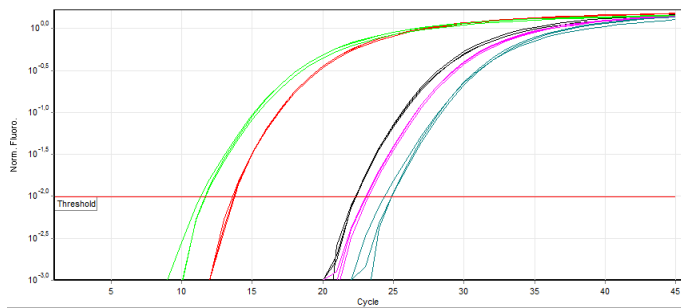
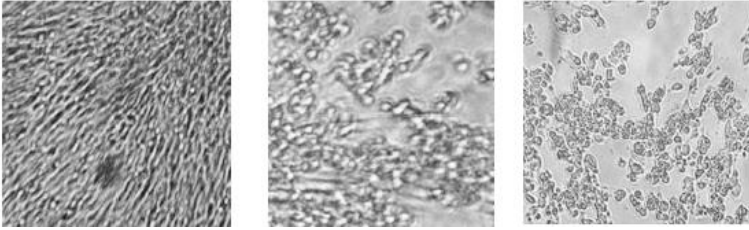
Los títulos de anticuerpos y la inmunidad celular caen a niveles que ya no son eficaces para prevenir la replicación.

- ↑↑ Títulos anticuerpos durante episodios de reactivación
- ↑ Proliferación Cels T específicas
- Mejorada y duradera respuesta celular

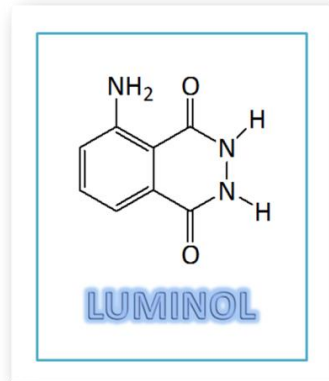
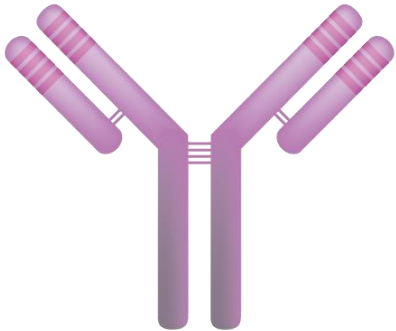
Ongkosuwito JV. Kumano .Karlin JD.



Diagnóstico



Úlceras/vesículas
LCR
Múltiplex



IgG
IgM → falsos + por react cruzada con otros Herpesvirus



Tratamiento y Profilaxis

Primeras 24h del exantema

valaciclovir o famciclovir

Casos graves/diseminados

aciclovir IV

Corticoides tópicos (colirios) u otros síndromes (RH, vasculopatía..)

NPH

Para acortar el curso clínico.

Para proporcionar analgesia

Para prevenir complicaciones

Para disminuir la incidencia de NPH



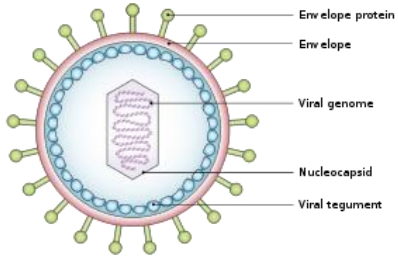
Incluída en el calendario vacunal
15m y 3 años

PPE (Ig específica+ valciclori o famciclovir 4d postexposición)

- Embarazadas
- ID no inmune
- RN o prematuro si madre varicel·la en periparto



VEB

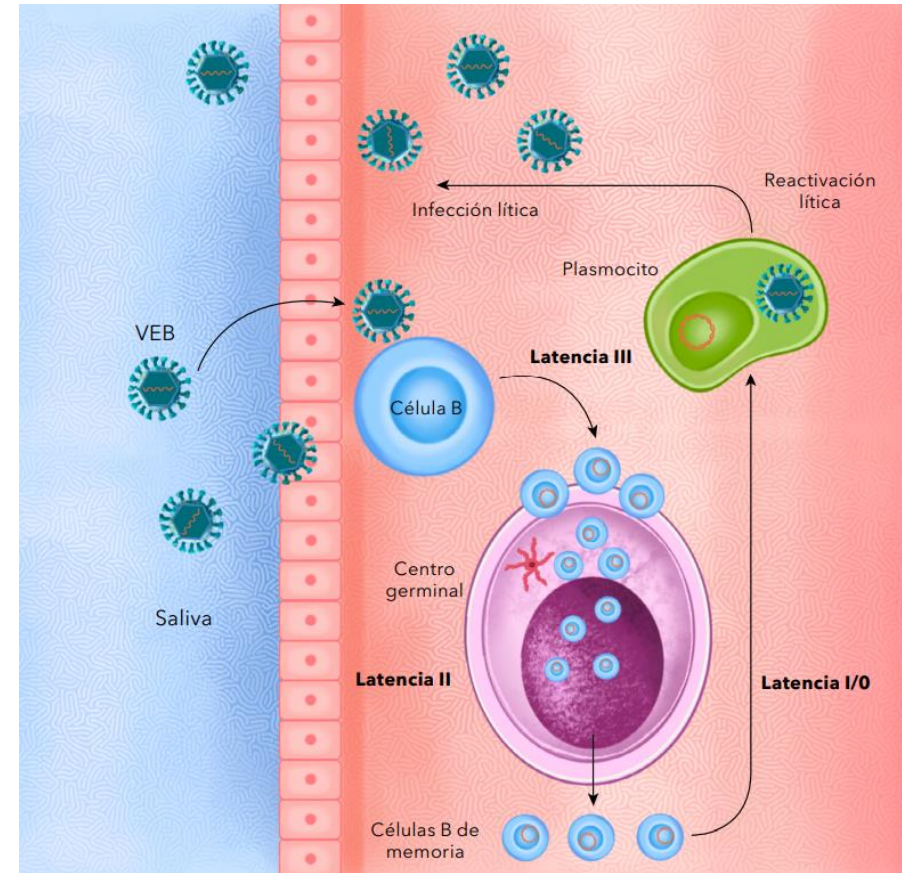


1 Principales diferencias:
2 genes EBNA-2, EBNA-LP, EBNA-3A, -3B y -3C.

Oncogénico
Ampliamente diseminado
Reservorio: humano (cel. Epiteliales orofaringe y Linfos B)



95%



Saliva de un individuo portador → células epiteliales faríngeas y las células B de la cavidad oral.

Infección lítica → nuevas partículas virales → infectan otras células.

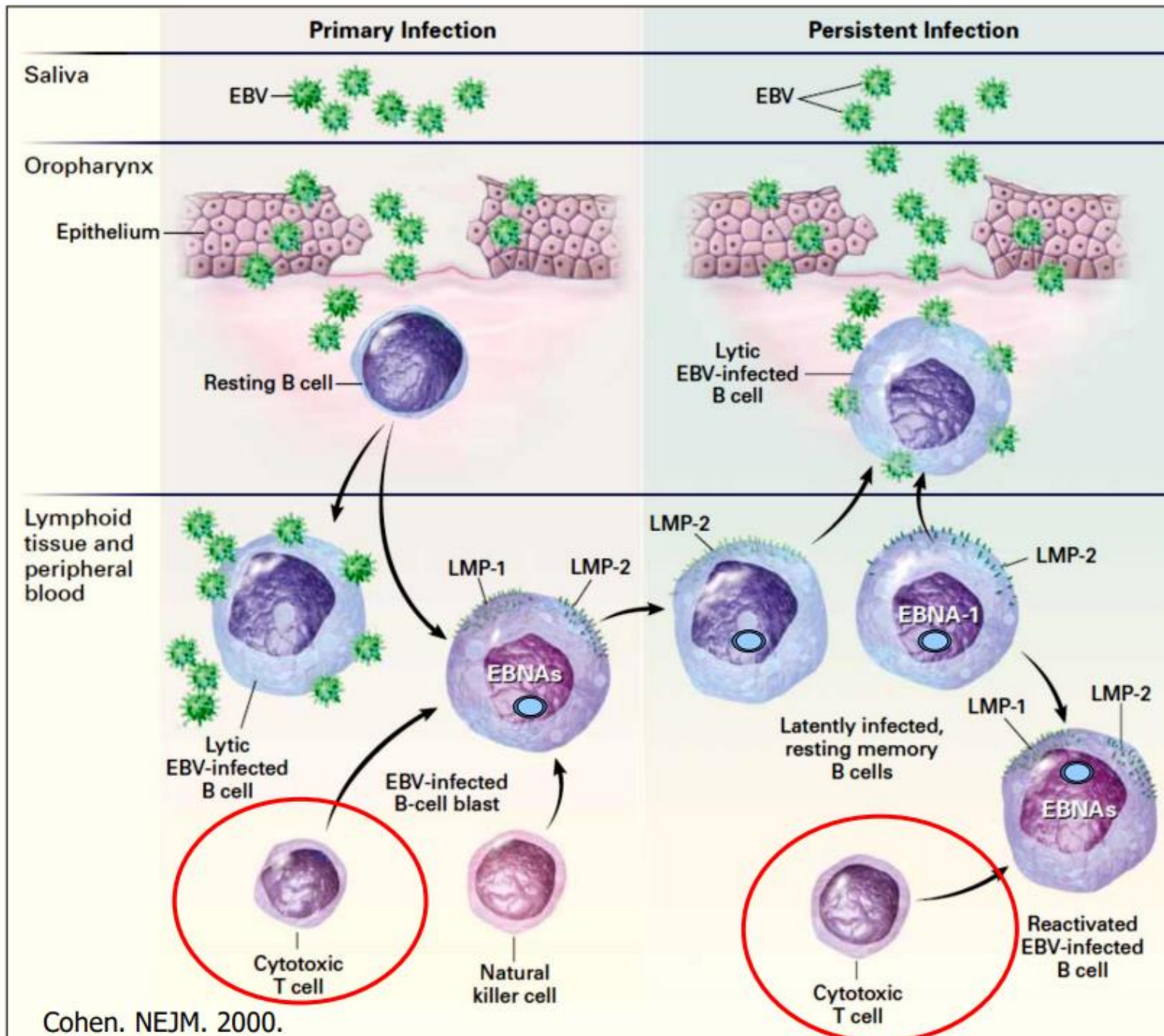
Las células B infectadas entran en una fase de **latencia III** (expresión de proteínas LMP1, LMP2 y EBNA).

Células B infectadas pasan al centro germinal → **latencia II**.

Otras células emergen como células B de memoria infectadas con **latencias I/0** → infección crónica. Periódicamente, células B de memoria infectadas → plasmocitos → fase lítica → nuevos viriones (persistencia).

Los programas del ciclo latente viral se expresan en diversas enfermedades asociadas al VEB.





Cohen. NEJM. 2000.



VEB. ENFERMEDADES ASOCIADAS

Subclínicas

MI: Autolimitada en 15d. Puede persistir astenia meses

Infección crónica activa pro VEB

Kawamoto K et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection. 2019.

Diversas complicacions: Hemofagocítico, Anemia hemolítica AI

Úlcera vulvar de Lipschütz

Acrodermatitis papular infantil

Neoplasias

Esclerosis múltiple:

Bjornevik K et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science 2022;375:296- 301.

VEB IgG mandatory

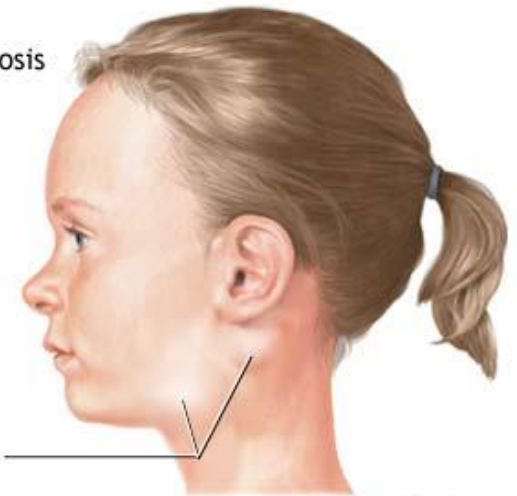
Altos niveles de EBNA1 Soldan SS et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Nat Rev Microbiol 2022

Ab LCR: EBNA1; GlialCAM

Vacuna? Non-EBV?, AntiCD20?

La mononucleosis causa:

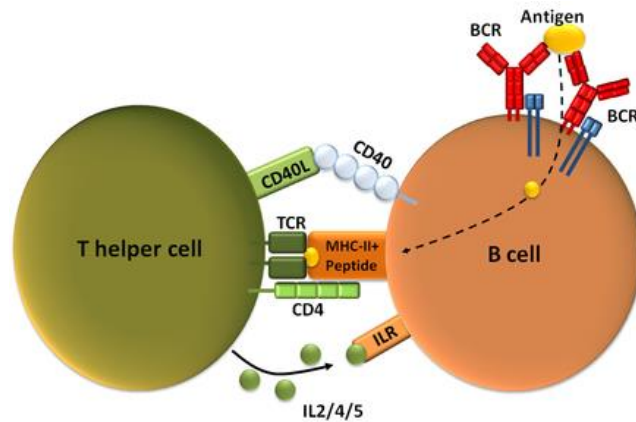
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de garganta
- Glándulas linfáticas hinchadas



ADAM.



VEB. NEOPLASIAS ASOCIADAS



La respuesta ineficaz de las Celst puede provocar una proliferación excesiva CelsB

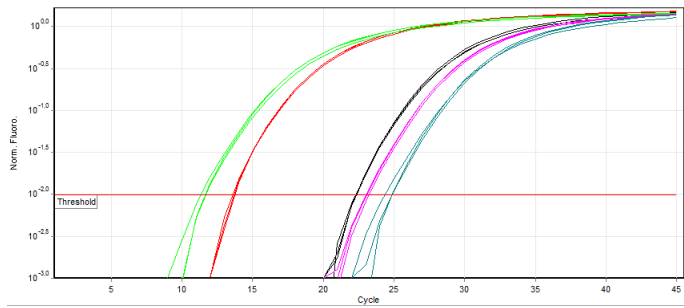
Tabla 1. Neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr, tipo de latencia y expresión viral. Tomado y adaptado de [2]

Enfermedad asociada a VEB	Tipo de latencia	Genes expresados
Individuos sanos infectados	0	EBER, BART
Linfoma de Burkitt	I	EBER, BART, EBNA1
Carcinoma gástrico	I o II	EBER, BART, EBNA1
Linfoma de Hodgkin	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma de células NK/T	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Carcinoma nasofaríngeo	II	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2
Linfoma B difuso de células grandes	II o III	EBER, BART, EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN
Linfomas asociados a infección por VIH	III	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN
Enfermedad linfoproliferativa postrasplante	III	EBER, BART, EBNA1, LMP1, LMP2, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, BHRF1, miARN

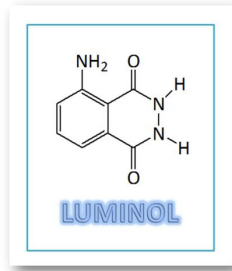
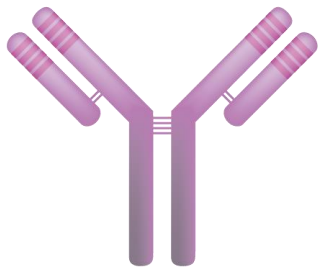
Extraído de Medicina & Laboratorio 2023



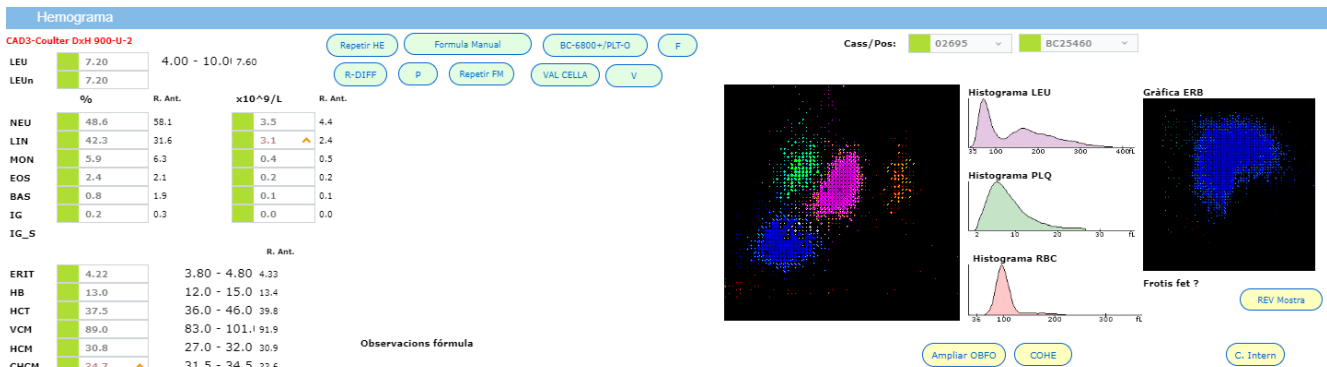
Diagnóstico



Úlceras/vesículas
 LCR
 Múltiplex
 CV (plasma)
 Marcador subrogado de IS



IgG
 IgM → falsos + por react cruzada con otros Herpesvirus (CMV)



Linfocitosis > 4500/microL
 Atipia > 10%

HG+BQ



Diagnóstico serológico

Anticuerpos heterófilos: hematies de carnero o caballo.

Falsos negativos: 25% W1; 5-10% W2, 5% W3.

Ebell MH et al. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Am Fam Physician. 2004;70(7):1279.

S: 60-70%: peor en <4Y o infecciones tempranas

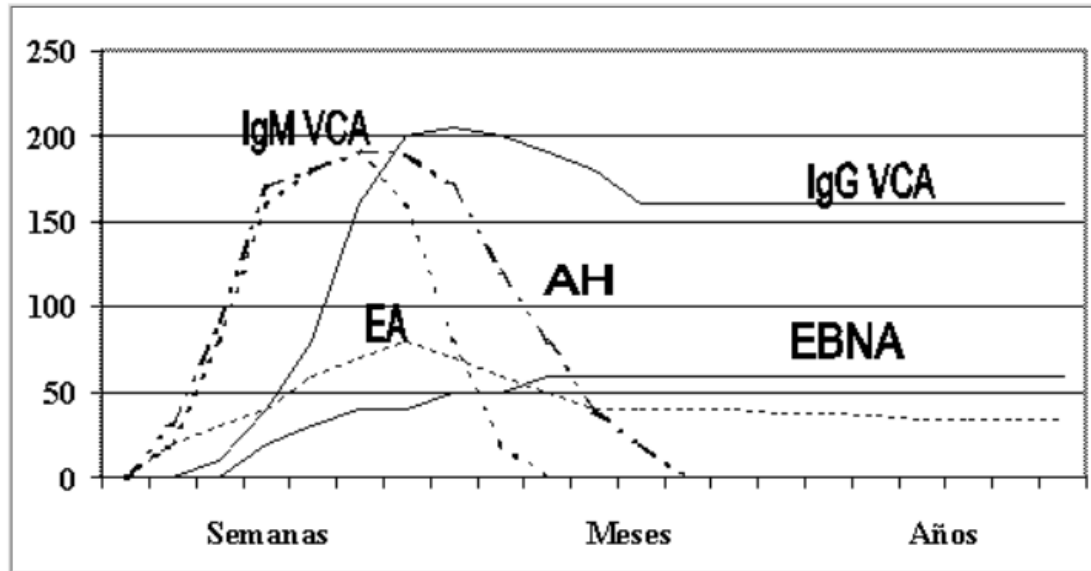


Tabla 1. Marcadores serológicos en las infecciones por el VEB.

Situación	Tipo de anticuerpos ^a					
	Heterófilos	VCA-IgM	VCA-IgG	Anti-EAd	Anti-EAr	Anti-EBNA
No infectados	-	-	-	-	-	-
Mononucleosis	+	+	+	+	-	-
Infección antigua	-	-	+	-	-	+
Reactivación	-	-	+	-	+	v
Linfoma de Burkitt	-	-	+	-	+	+
Carc. nasofaríngeo	-	-	+	+	-	+

Extraído de Mendoza Montero et al. Diagnóstico serológico de la infección por EBV. Control de calidad de la SEIMC



Tratamiento y Profilaxis

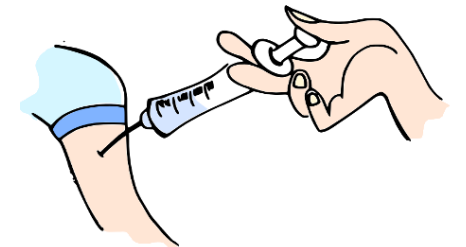


Aciclovir/Ganciclovir: activos *in vitro*. No modifican curso de la enfermedad.
Se han mostrado eficaces en leucoplaquia oral y neumonía intersticial en SIDA

Control de la IS.

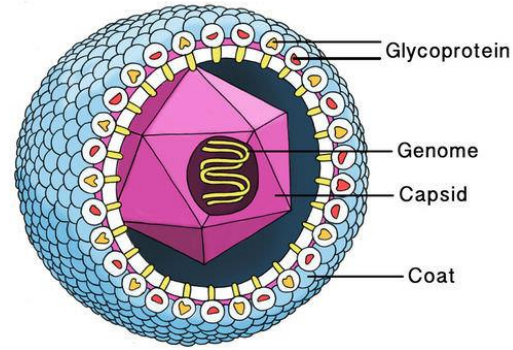
Dos ensayos controlados con placebo evaluaron una vacuna recombinante gp350 en 181 voluntarios y encontraron que, aunque el número de casos de mononucleosis infecciosa (IM) disminuyó en el grupo de la vacuna, gp350 no previno la infección asintomática.

Sokal EM et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis.* 2007;196(12):1749.



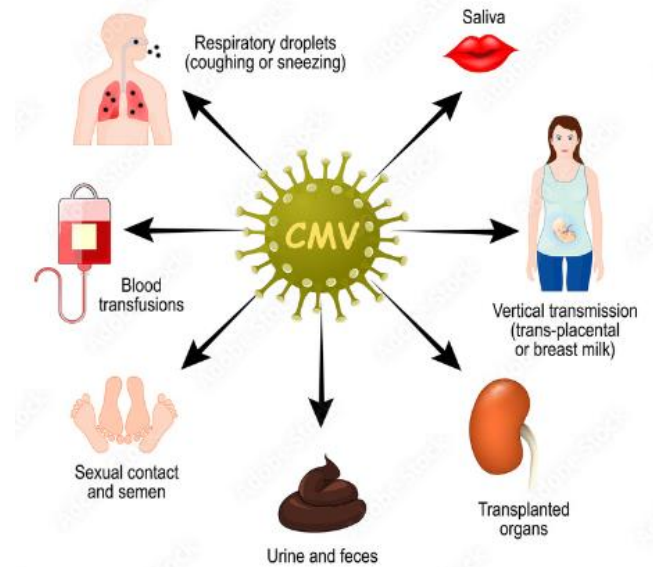
CMV

DNA bicatenario
Nucleocápside icosaédrica
Envuelta



MT:

Contacto estrecho con fluidos corporales
Transfusiones de productos sanguíneos que contengan leucocitos
Transplacentaria
Perinatal (parto, LM)
TPH o TOS



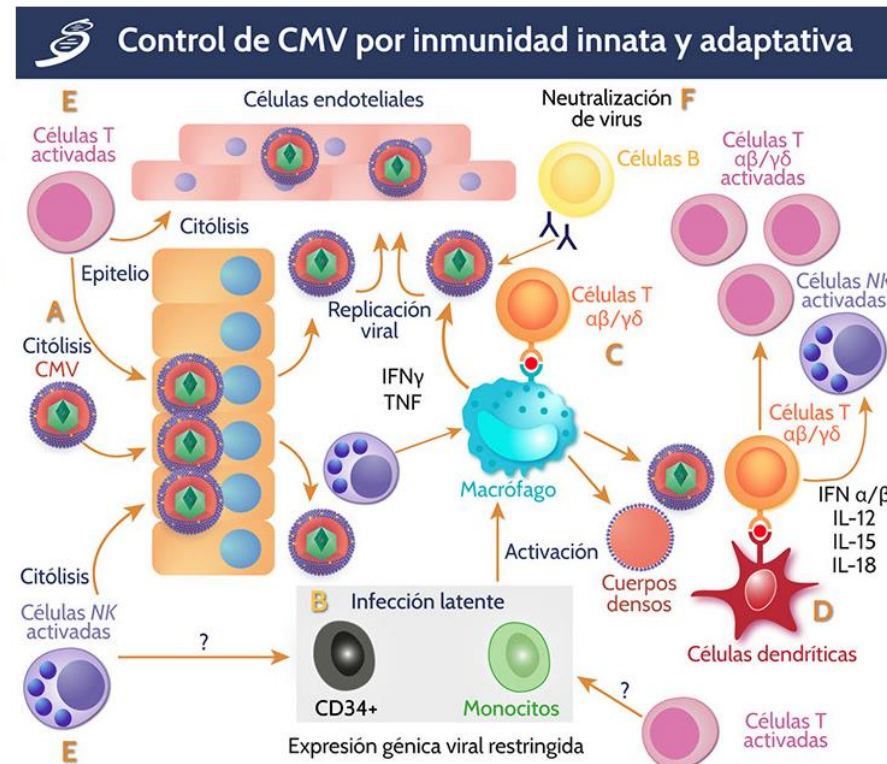
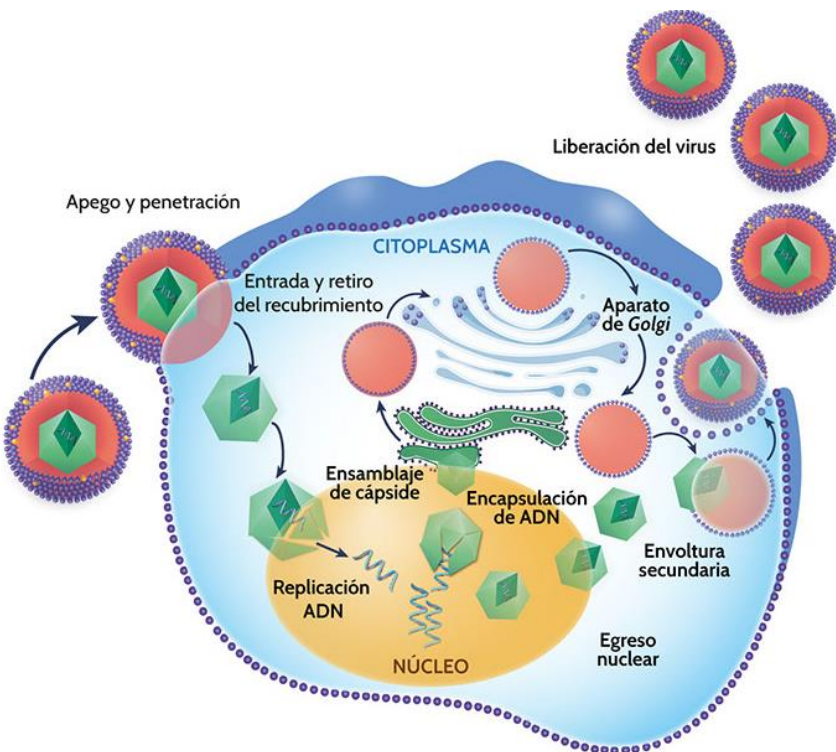
CMV. Ciclo biológico

La historia natural de la infección es compleja: 3 subtipos de infección

- 1- Infección primaria: primera infección en no inmune
- 2- Reactivación
- 3- Reinfeción: sobreinfección de alguien que ya ha infectado (serotipos)



Atabani, S. F. et al. *Am. J. Transplant.* 12, 2457–2464 (2012). Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy.

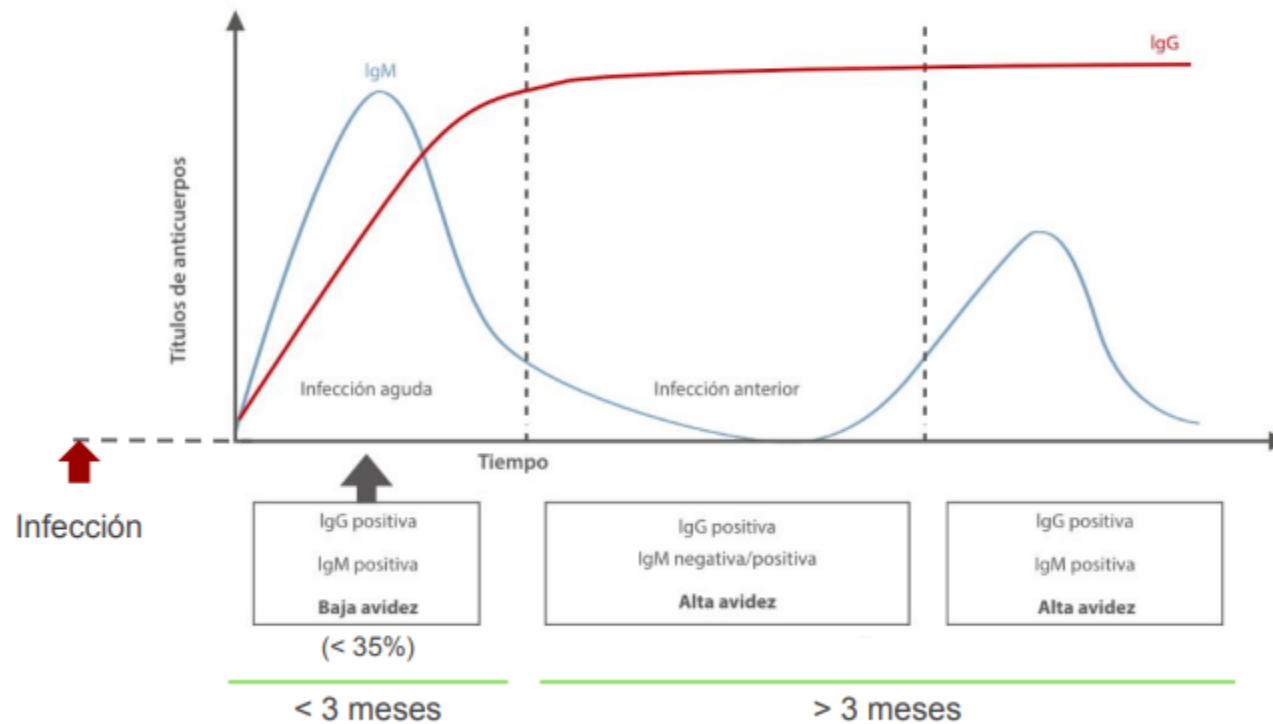


Latencia en Monocitos y CD34+ (+) celst → bloqueo de replicación QUANTIFERON

Extraído de: https://synapticpg.com/cmV_fisiopatologia.html



CMV: inmunidad



IgM: 7-12 días; Máx: 2-3
semanas

IgG: 3 semanas

<https://www.cdc.gov/cmV/clinical/lab-tests.html>



CMV: infección

LATENCIA

- Primoinfección
- Reactivación
- Reinfeción

Pacientes inmunocompetentes

Pacientes inmunodeprimidos

Pacientes embarazadas

Asintomáticos
Síndrome mononucleósido
(8%)

Neumonitis
Retinitis
Encefalopatía
Esofagitis
Colitis

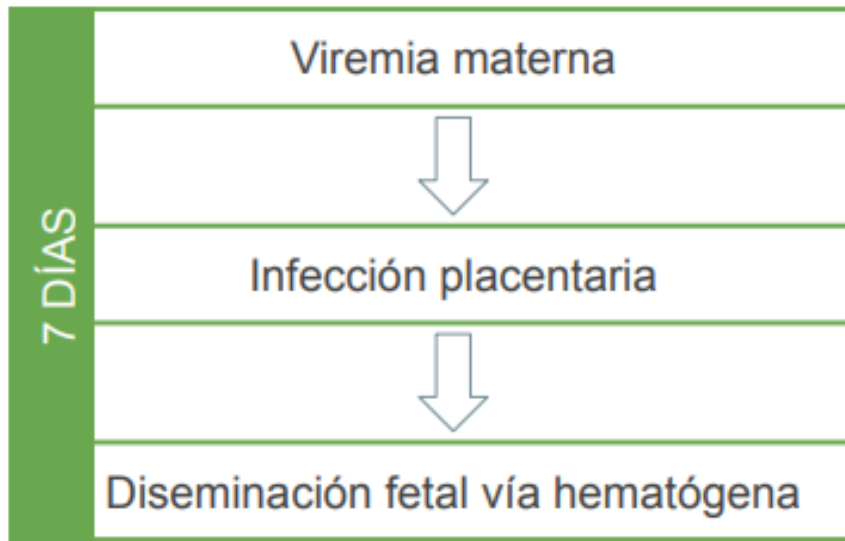
Infección congénita
0,5-1% de los RN

50-90% de personas infectadas



CMV: infección

Infección congénita



Transmisión vertical en **30-40%** de los casos

0,5%-1% del total de nacimientos

Mayor morbilidad en casos de **primoinfección materna** durante el 1r trimestre

Tasa de transmisión más alta durante el 3r trimestre (66%)



CMV: infección

Infección congénita

Recién nacidos

- 85-90% → asintomáticos
- **10-15% → Infección congénita por CMV sintomática**
 - **Mortalidad < 5%** durante el periodo neonatal
 - 50% efectos a largo plazo: sordera neurosensorial, discapacidad intelectual (IQ <70), microcefalia

Table 1. Clinical and Laboratory Findings in Infants With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection^a

Finding	Infants With Abnormality, %
Clinical findings	
Petechiae	76
Jaundice	67
Hepatosplenomegaly	60
Microcephaly	53
Intrauterine growth retardation	50
Chorioretinitis/optic atrophy	20
Purpura	13
Seizures	7
Laboratory findings	
Elevated AST (>80 U/L)	83
Conjugated hyperbilirubinemia (direct bilirubin >4 mg/dL)	81
Thrombocytopenia (<100 000/mm ³)	77
Elevated CSF protein (>120 mg/dL)	46

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; CSF, cerebrospinal fluid.

^a Data from Boppana et al [5].

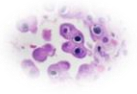
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257422/>



CMV. DIAGNÓSTICO

	Serology	Quantitative PCR [¶]	Antigenemia ^Δ	Culture	Histopathology [◇]	Resistance testing
Immunocompetent						
Acute or recent infection	IgM or fourfold increase of IgG	Plasma or whole blood				
Past infection	IgG					
Critically ill		Plasma or whole blood; consider BAL				
Immunocompromised						
Assessing risk of CMV disease	IgG					
Diagnosis of disease						
Viral syndrome		Plasma or whole blood	PBMCs			
Pneumonitis		Plasma or whole blood; consider BAL	PBMCs	BAL or lung tissue	BAL or lung tissue	
Gastrointestinal disease		Plasma or whole blood [§]	PBMCs [§]	Tissue	Tissue	
Central nervous system disease		CSF, plasma, whole blood				
Retinitis		Vitreous or aqueous fluid				
Decisions regarding preemptive therapy		Plasma or whole blood	PBMCs			
Monitoring response to therapy		Plasma or whole blood	PBMCs			
Treatment failure		Plasma or whole blood	PBMCs			Yes





La infección por CMV es una de las complicaciones más importantes en los receptores de trasplante

R.R. Razonable, A. Humar, Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, Clin. Transplant. 33 (9) (2019) e13512.

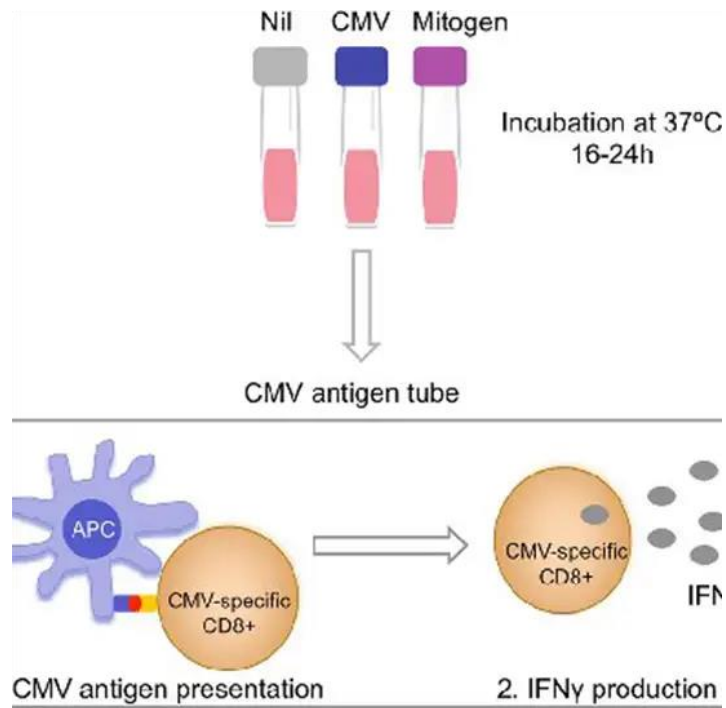
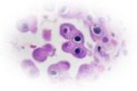


Técnicas que permitan predecir el riesgo de infección

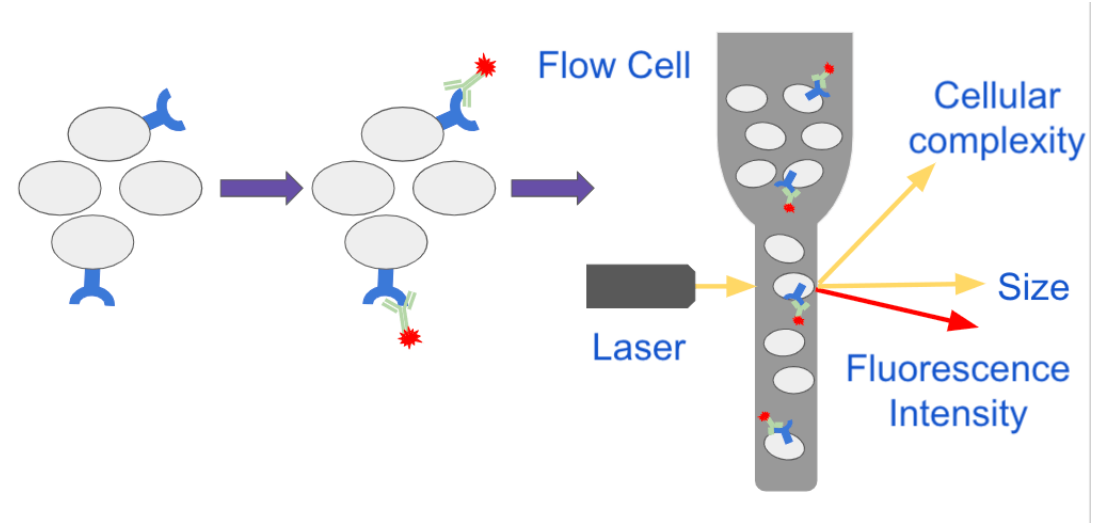


Cuantificación del IFN- γ producido por linfocitos T en presencia de antígenos del virus





Quantiferon CMV \rightarrow Qiagen/DiaSorin
ELISPOT assay



Flow cytometry





Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations



J. Torre-Cisneros ^{a,b,*}, J.M. Aguado ^{b,c,**}, J.J. Caston ^{b,d}, L. Almenar ^e, A. Alonso ^f, S. Cantisán ^a, J. Carratalá ^{b,g}, C. Cervera ^h, E. Cordero ^{b,i}, M.C. Fariñas ^{b,j}, M. Fernández-Ruiz ^c, J. Fortún ^{b,k}, E. Frauca ^l, J. Gavaldá ^{b,m}, D. Hernández ⁿ, I. Herrero ^o, O. Len ^{b,m}, F. Lopez-Medrano ^c, N. Manito ^p, M.A. Marcos ^q, P. Martín-Dávila ^k, V. Monforte ^r, M. Montejo ^s, A. Moreno ^t, P. Muñoz ^u, D. Navarro ^v, P. Pérez-Romero ^w, A. Rodríguez-Bernot ^x, J. Rumbao ^y, R. San Juan ^{b,c}, J.M. Vaquero ^z, E. Vidal ^{a,b}

for the Spanish Society of Transplantation (SET), the Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

Grupo A: bajo riesgo (IMC-CMV positiva)

Grupo B: alto riesgo (IMC-CMV negativa)

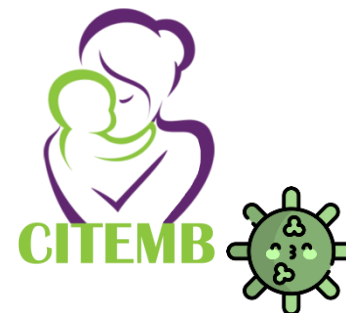
- Pretransplant CMV-specific cell-mediated immunity may be used together with serological testing to stratify the risk of CMV infection after transplantation. This approach has been shown to be particularly useful in R + recipients (weak, low).
- Posttransplant monitoring in intermediate-risk patients (R +) under preemptive therapy can be used to predict the occurrence of CMV infection or the spontaneous clearance of viremia without the need for antiviral prophylaxis (weak, low).
- Posttransplant monitoring of CMV-specific cell-mediated immunity in high-risk patients (D + /R -, prior use of T-cell-depleting antibodies) on antiviral prophylaxis can be used to predict the risk of late CMV infection (weak, low).



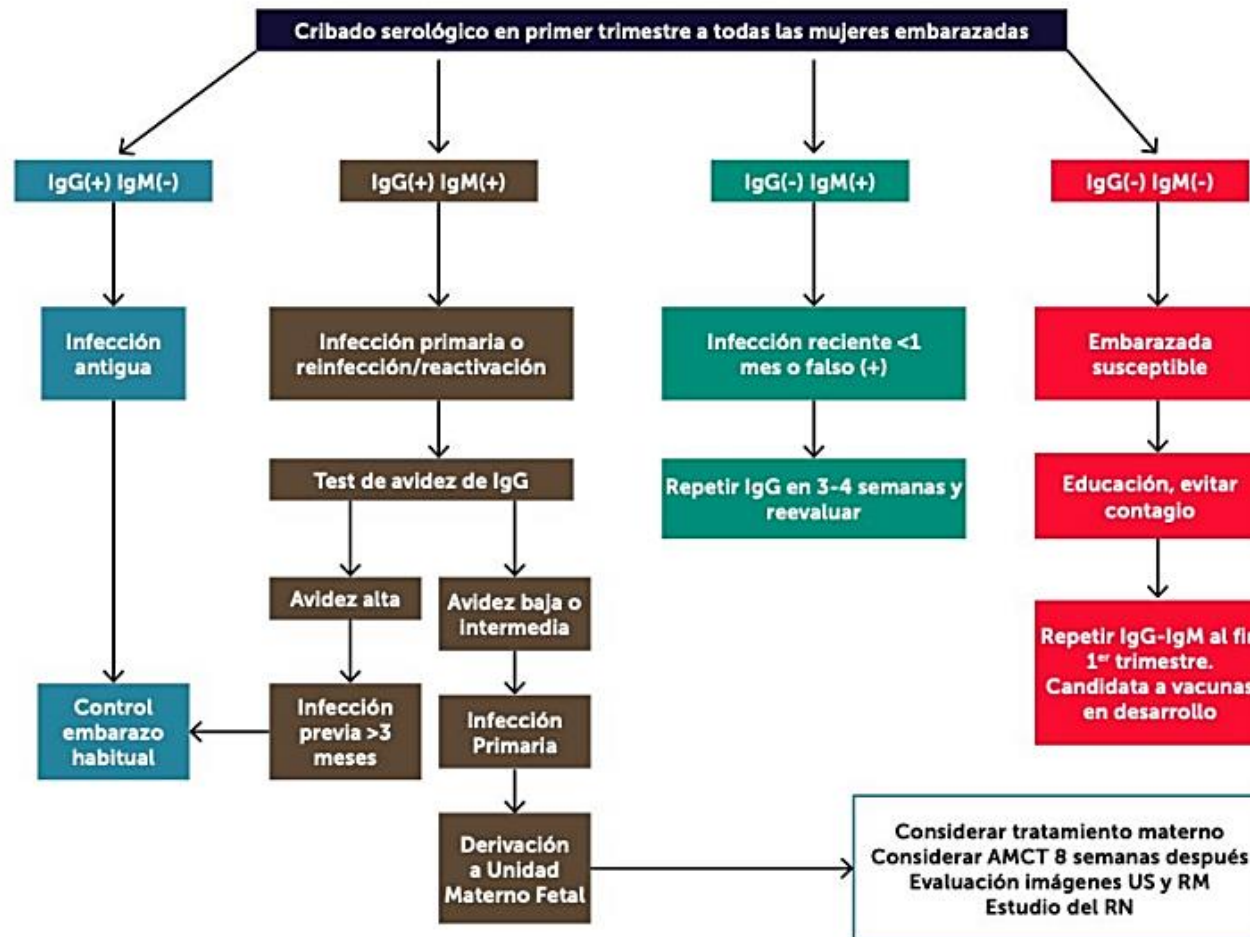
CMV. DIAGNÓSTICO EN EL EMBARAZO

Programa de cribatge universal d'infecció per citomegalovirus al primer trimestre de l'embaràs: estudi pilot multicèntric a l'àrea de barcelona (estudi CITEMB).

"Projecte realitzat amb el suport del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en la convocatòria corresponent a l'any 2022 de concessió de subvencions del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2022-24, modalitat Projectes de recerca orientats en l'àmbit de l'atenció primària, amb el codi d'expedient SLT021/21/000063"



CMV. DIAGNÓSTICO EN EL EMBARAZO



Abreviaturas: AMCT: amniocentesis; US: ultrasonografía; RM: resonancia magnética; RN: recién nacido.

Amniocentesis
PCR CMV en LA

[OBS-PM-044 Rev.2 INFECCIONS PERINATALS CONGENITES TORCH 2023.pdf](#)

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-candes-202-articulo-infeccion-congenita-por-citomegalovirus-nuevos-S0716864023000020>



CMV. DIAGNÓSTICO EN EL EMBARAZO

Infección congénita: diagnóstico prenatal

¿A quién?

- Mujeres con primoinfección por CMV durante el embarazo
- Infección por CMV indeterminada durante el primer trimestre de embarazo
- Hallazgos ecográficos sugestivos de infección congénita por CMV

Pruebas invasivas

Amniocentesis /cordocentesis

Pruebas NO invasivas

Examen ecográfico

Se descarta la cordocentesis por contaminación con sangre materna



CMV. TRATAMIENTO

Situaciones

ID



SNC



CORIORRETINITIS



EMBARAZO



VALACICLOVIR

CONGÉNITO



Toxicidad

Fracaso

Resistencias

Mutación



UL97 (protein-kinasa): GCV, ValGCV, Maribavir.

UL54(DNA polimerasa): FOS, GCV, ValGCV, CDV. R cruzada del GCV con otros antivirales

UL27: bajo nivel maribavir

UL56 (terminasa): Letermovir (LTV)



Virus VHH 6

Dos tipos **6A**

6B +++

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/2023>

Reservorio y Hospedadores

Humanos.

Transmisión: por saliva

Periodo de incubación: 1-2 semanas

Unión a región subtelomérica de cromosomas → transmisión congénita → inserción del genoma de por vida
“HERENCIA” (1%)

Infecta a céls. mononucleares de SP, glándulas salivares, endotelio, túbulo renal, hepatocitos y SNC



Virus VHH 6

Asintomático y autolimitada

Adulto: S. Mononucleósido

Exantema súbito (6ª Enfermedad exantemática, roseóla). También lo puede producir el VHH7



Fiebre elevada

Puede haber congestión nasal, enrojecimiento faríngeo y/o timpánico, conjuntival y adenopatías.

La fiebre desaparece bruscamente tras 3 o 6 días→

EXANTEMA: manchas confluentes de color rojizo o rosado en el tronco que se puede extender a la cara. 1-3 d

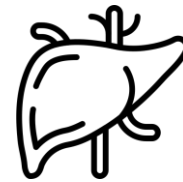
SNC



Convulsiones
Encefalitis



Miocarditis



Hepatitis

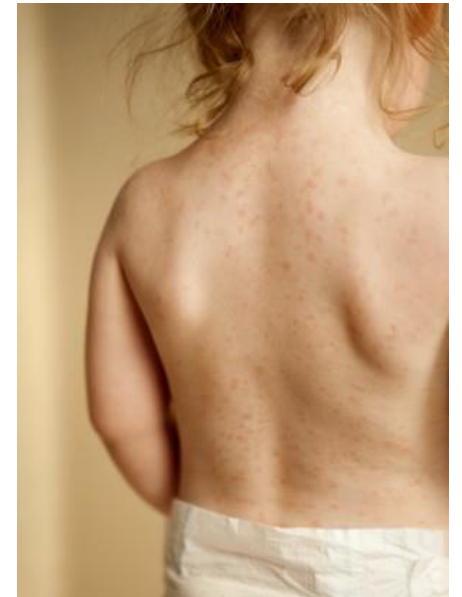
ID



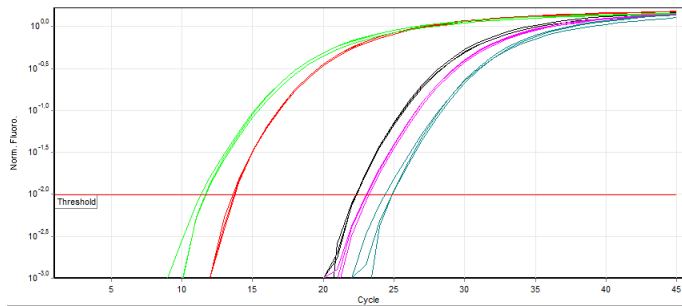
Reactivación en TPH y TOS

Viremia asintomática

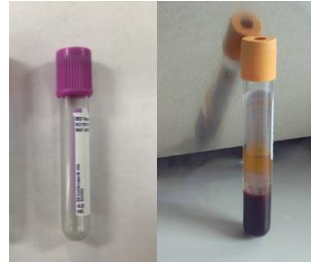
Fiebre, retraso en la implantación, EICH, hepatitis, neumonitis....iitis



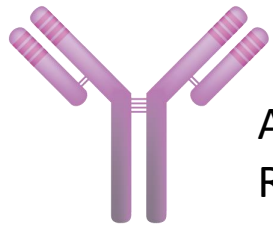
Diagnóstico



LCR (múltiplex)
BAL
CV (plasma) o suero



PCR+ no implica causalidad
(Inserción del genoma)
CV en sangre total (>100000 copias/mL)
<3000 copias/mL No valor clínico



Alta seroprevalencia.
Reacciones cruzadas con VHH7

CV en TPHA si replicación activa de CMV o EICH

Tratamiento

SNC



ID

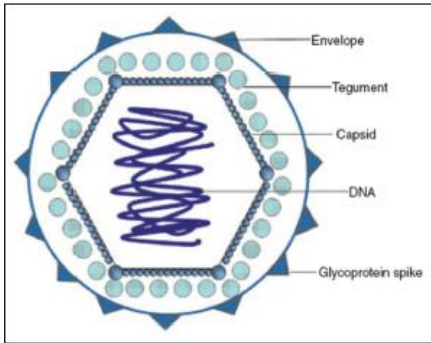


Primera línea con ganciclovir, cidofovir y foscarnet iv

TPHA, el tratamiento con ganciclovir tiene beneficios documentados y es el antiviral de elección sugerido



Virus VHH 8



Reservorio y Hospedadores

Humanos.

Transmisión: saliva, sexual, leche materna, parenteral

Replicación en células linfoblásticas → latencia en tejido linfoide como plásmido
% de células → replicación viral → liberación y lisis celular

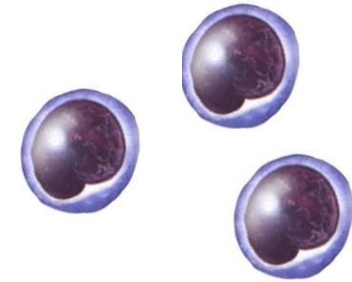
Clínica:

Asintomático

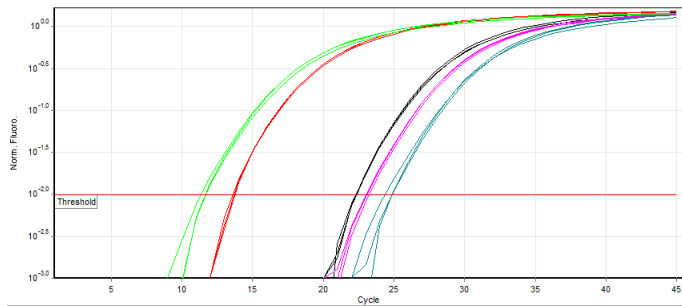
SK

Linfoma primario de cavidades

Enfermedad de Castelman multicéntrica



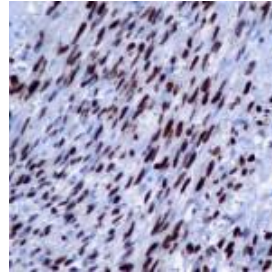
Virus VHH 8



CV (plasma)



Histología → inmunofluorescencia



Tratamiento

In vitro ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir...No útiles en neoplàsia
Mejorar la inmunosupresión. Control CV VIH
Anti-CD20, anti-IL6; o Anti-R-IL6+ganciclovir.



