

Malattie da Herpesviridae

**Herpes simplex, Varicella-Zoster,
Epstein-Barr, Cytomegalovirus,
Human Herpes Virus 8**

HERPESVIRIDAE

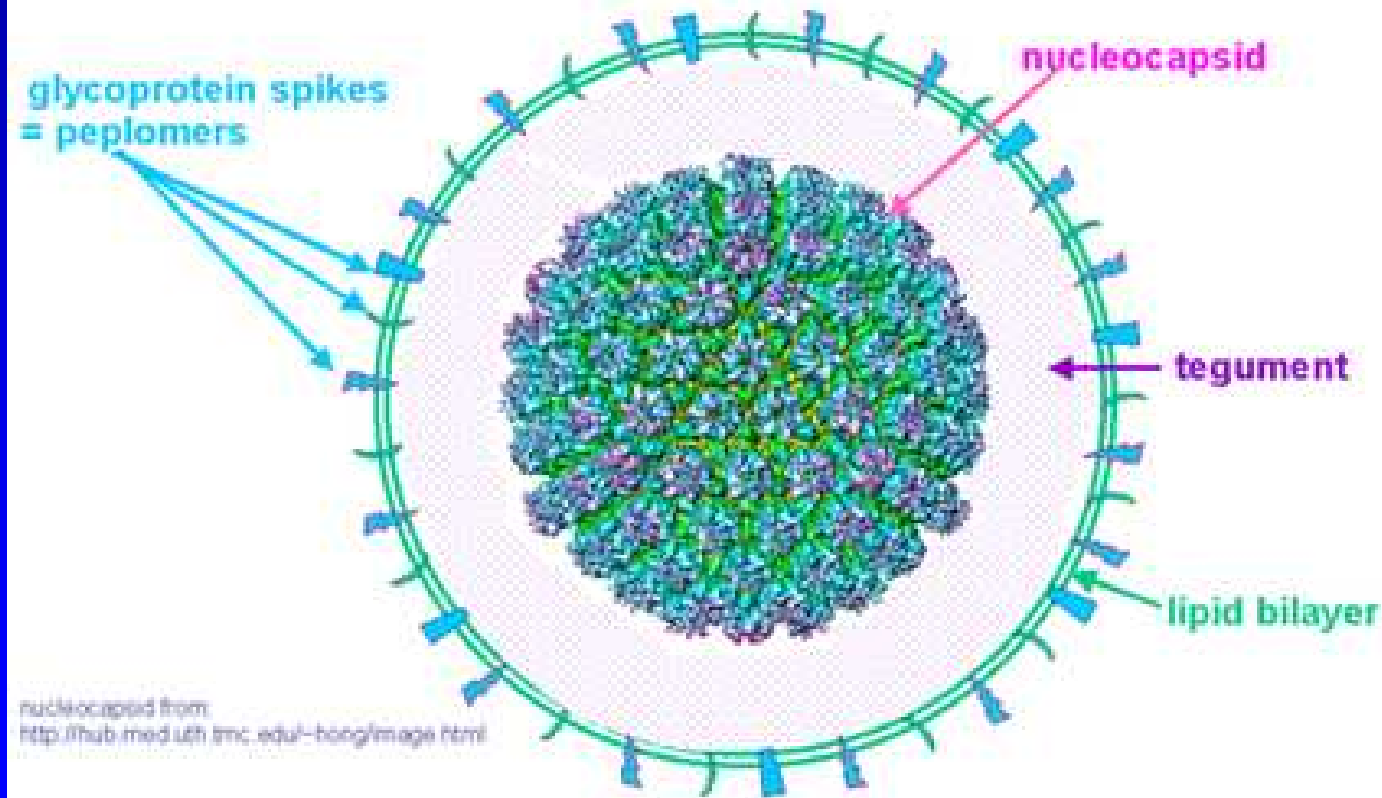
- **Famiglia di virus estesamente diffusi in natura**
- **Oltre 100 herpesvirus noti che infettano un ampio spettro di animali**
- **8 herpesvirus umani conosciuti**
- **Causano una infezione latente per tutta la vita con possibilità di riattivazioni ripetute**

Herpesviridae: caratteri generali

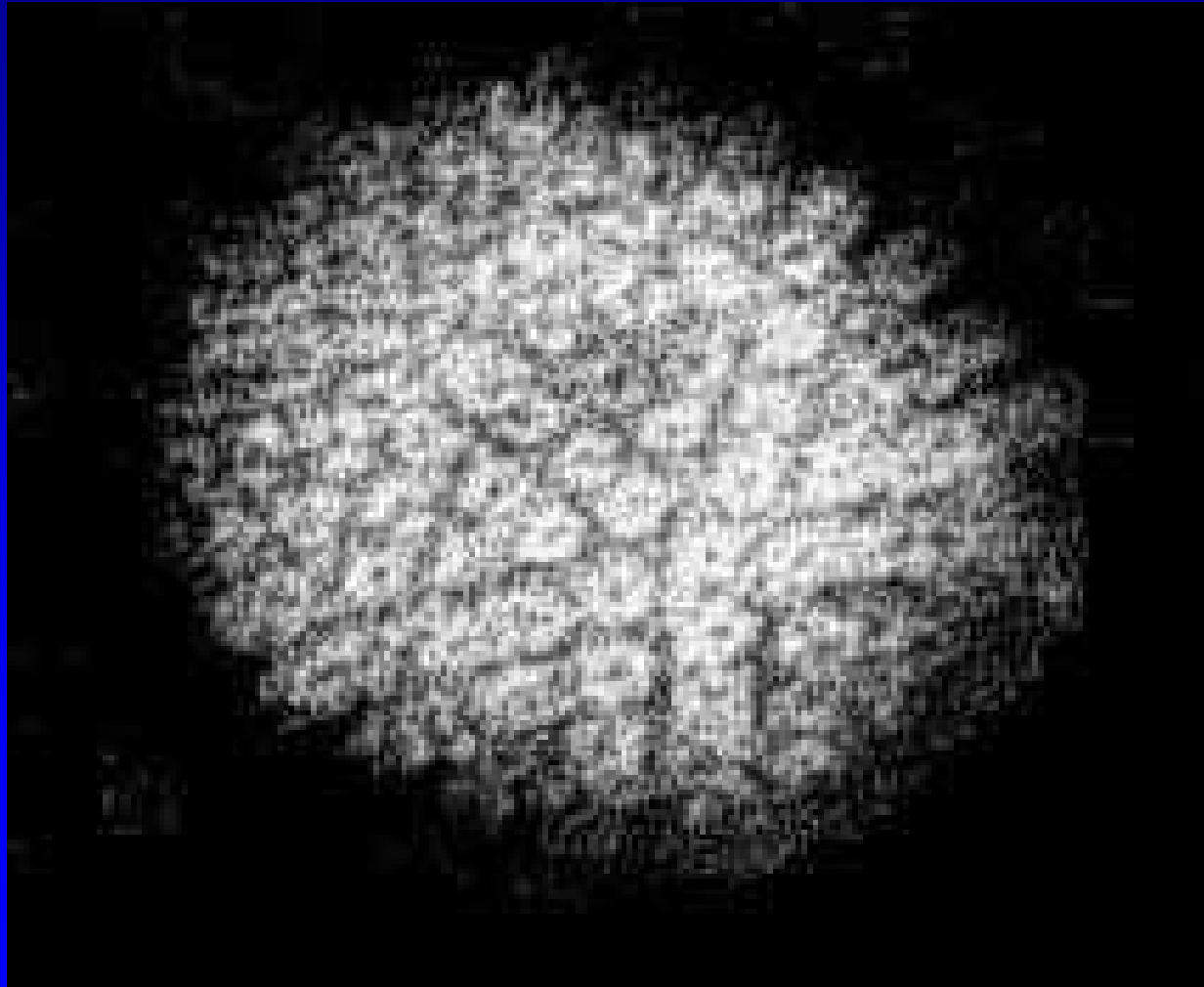
- **Dimensioni : 150-200 nm**
- **Nucleocapside: DNA doppia elica, capside icosaedrico, 162 capsomeri**
- **Tegumento: Proteine a codifica virale**
- **Envelope: deriva dalla membrana nucleare cellula ospite + glicoproteine virali che sporgono in superficie**

Herpesvirus

HERPESVIRUSES



Herpes virus : ME



Herpesviridae: sottofamiglie

- **ALFA Herpesviridae** (**HSV1, HSV2, VZV**) → crescita rapida, scarsa selettività cellulare (cellule epiteliali, fibroblasti), citopatici
- **BETA Herpesviridae** (**CMV**) → crescita lenta, selettività cellulare (fibroblasti), citopatici
- **GAMMA Herpesviridae** (**EBV, HHV6, HHV7, HHV8**) Crescita lenta in cellule linfoidi, immortalizzazione (Linfociti B, Linfociti T CD4+)

HERPES SIMPLEX VIRUS

MALATTIA ERPETICA - Quadri clinici numerosi, a variabile espressione sintomatologica, causati dai due tipi :

HSV1 e HSV2

- **Infezione primaria**
- **Infezione ricorrente o reinfezione**

Herpes Simplex Virus : eziologia

- **Omologia del 50% dei genomi di HSV1 e HSV2.** I due tipi virali differiscono per caratteristiche antigeniche, biochimiche e per la localizzazione prevalente nell'organismo
- **Tipo 1** isolato dall'orofaringe, lesioni cutanee della parte superiore del corpo (sopra il diaframma), dall'encefalo (encefalite)
- **Tipo 2** isolato dai genitali, lesioni cutanee metà inferiore del corpo (sotto il diaframma), dal liquor in corso di meningite sierosa.

Epidemiologia HSV1

- Ottimo adattamento virus-ospite : infezioni endemiche in tutto il mondo
- **HSV1** : infezione primaria tanto più precoce quanto inferiori sono le condizioni socio-economiche. Prima infanzia (1-5 anni)
- Adulti : anticorpi nel 40-90 %
- Trasmissione per contatto stretto tra due superfici corporee, tramite saliva e penetrazione attraverso soluzioni di continuo di cute o mucose.

Epidemiologia HSV2

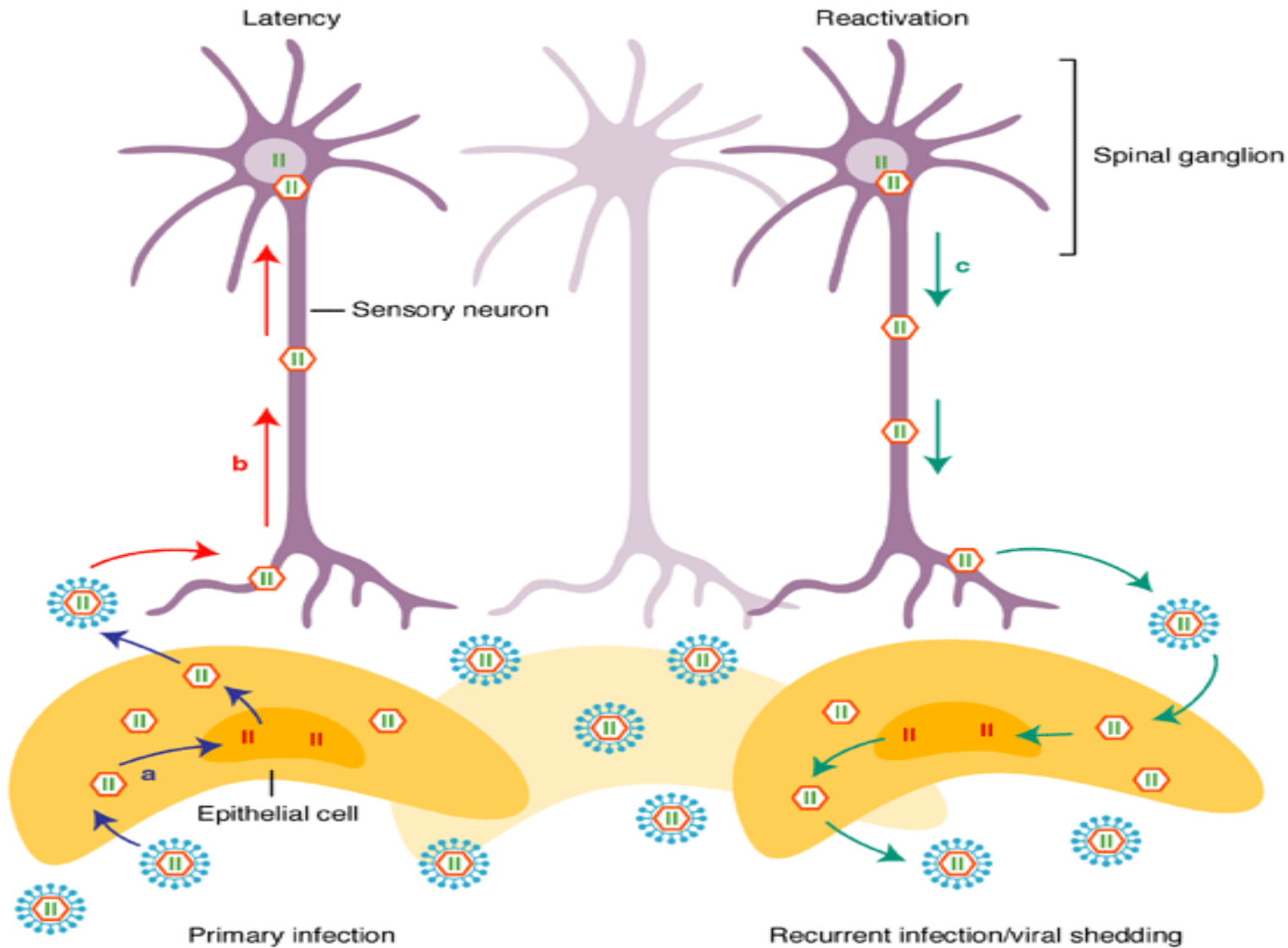
- **HSV2 : trasmissione per contatto sessuale. Età giovanile- adulta.**
- Inversamente proporzionale al livello socio-economico.
- Lesioni ai genitali o metà inferiore del corpo
- Feto: passaggio attraverso il canale del parto

HSV: Patogenesi

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

HSV:patogenesi

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

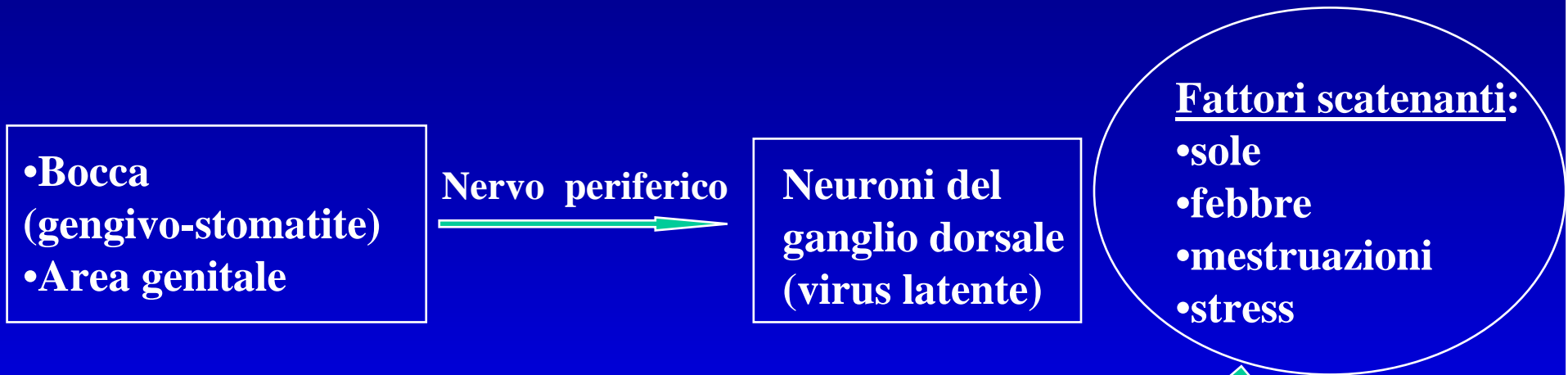


The herpes simplex virus life cycle

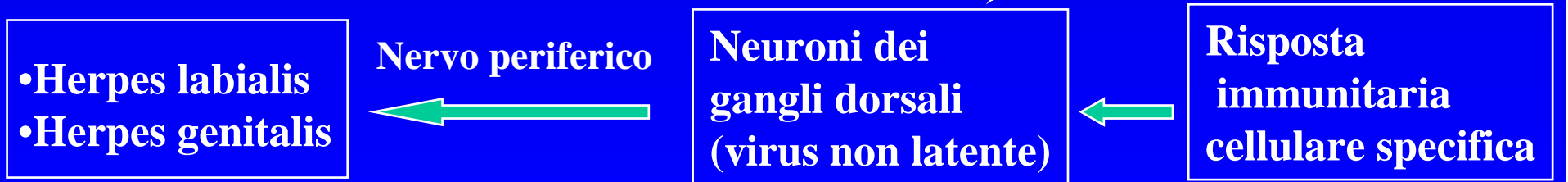
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Meccanismo dell'infezione erpetica latente

Infezione primaria



Infezione ricorrente



Malattia erpetica

- Nell'ambito della malattia erpetica occorre distinguere:
 - infezione primaria
 - infezione ricorrente, reinfezioni

Malattia erpetica: forme cliniche

- **INFEZIONE PRIMARIA**

- **gengivostomatite e faringite**
- herpes cutaneo, oculare, genitale
- herpes generalizzato
- **encefalite**

- **INFEZIONE RICORRENTE o REINFEZIONI**

- herpes labiale
- herpes genitale
- herpes oculare
- **encefalite**

HSV 1: Clinica

Infezione Primaria → Gengivostomatite e Faringite erpetica

- Inizio improvviso, febbre elevata, irrequietezza, faringodinia, eruzione vescicolare guance, lingua, palato, parete posteriore faringe, pilastri tonsillari. Scialorrea, disfagia, linfadenite consensuale. Guarigione in 15-20 giorni. Contaminazioni secondarie Rara nell'adulto
- DD Herpangina (Coxsackie A)

HSV 1: Infezione primaria

Gengivostomatite



HSV clinica

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

HSV: Herpes cutaneo



Herpes oftalmico

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

Cheratitis erpetica



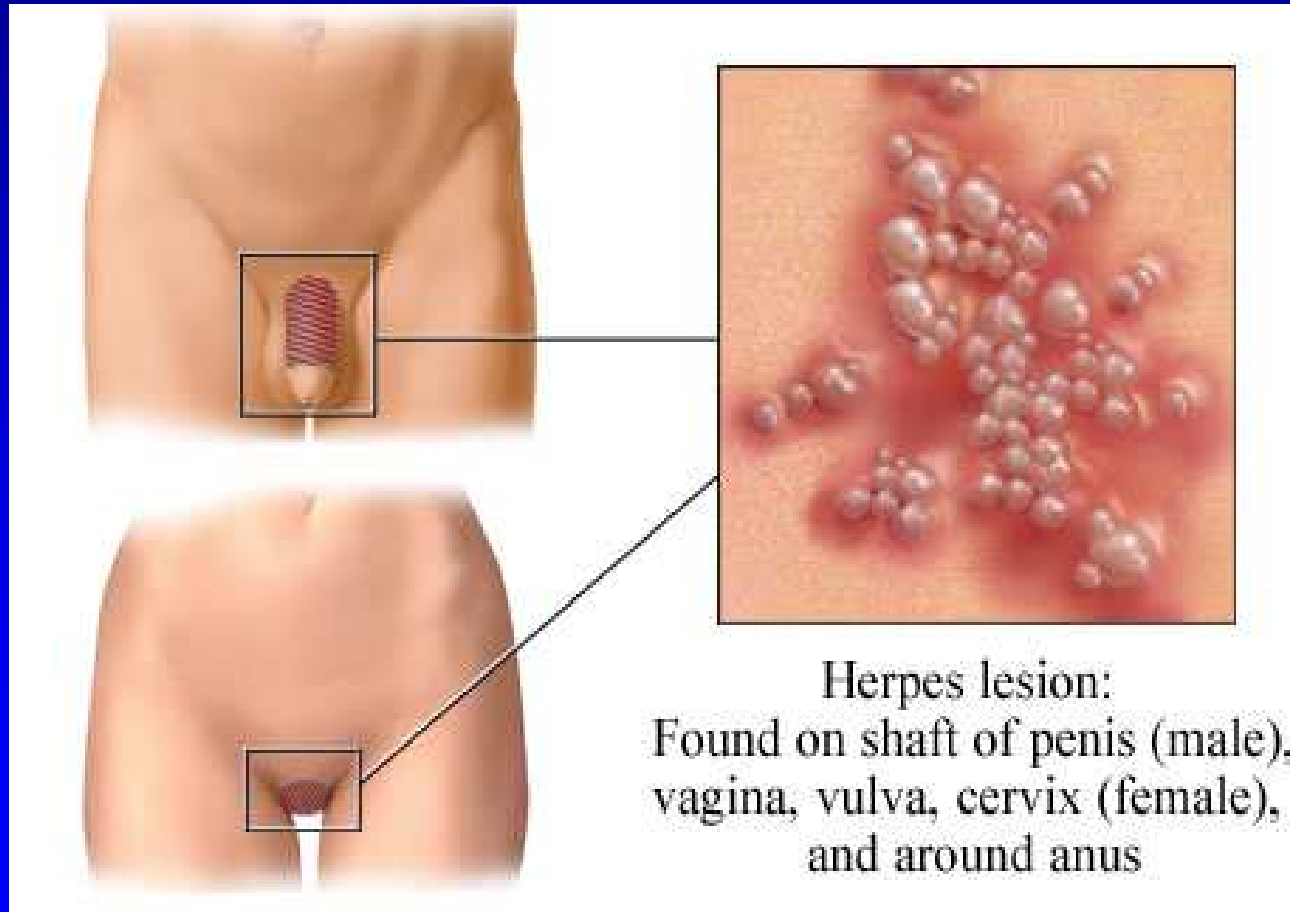
Herpes genitale

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

Herpes genitale

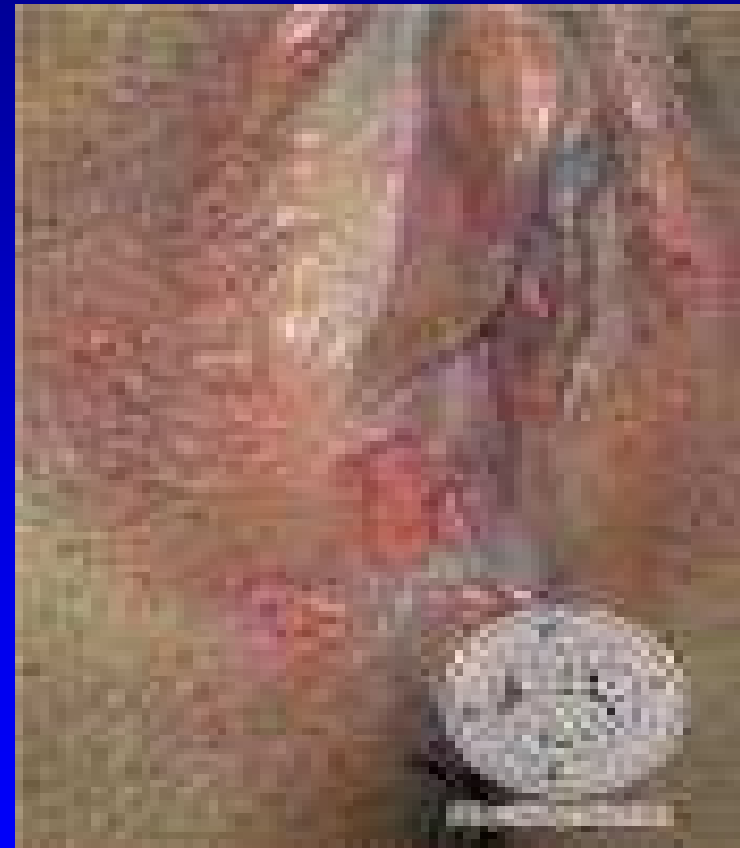
- Nella donna: cervicite, vulvovaginite con leucorrea, dispareunia, disuria.
- Le lesioni possono interessare la cute del perineo, delle natiche, delle cosce
- Nell'uomo : vescicole o ulcere sul glande, prepuzio, solco balano prepuziale, uretra, cute regione perineale.
- Maschi omosessuali cute perianale, proctite.

Herpes genitalis



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

Herpes genitalis



HSV 2 e SNC

- Complicanza → **Meningite sierosa**, mielite traversa, radicolite sacrale
- Inizio 3-13 giorni dopo la comparsa delle lesioni genitali
- Isolamento virale o PCR su liquor
- Evoluzione più protratta e decorso più grave negli HIV+
- Herpes cronico (> 30 giorni) → **diagnosi di AIDS**

Herpes genitalis in gravidanza

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

Herpes genitalis in gravidanza

Nel neonato:

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

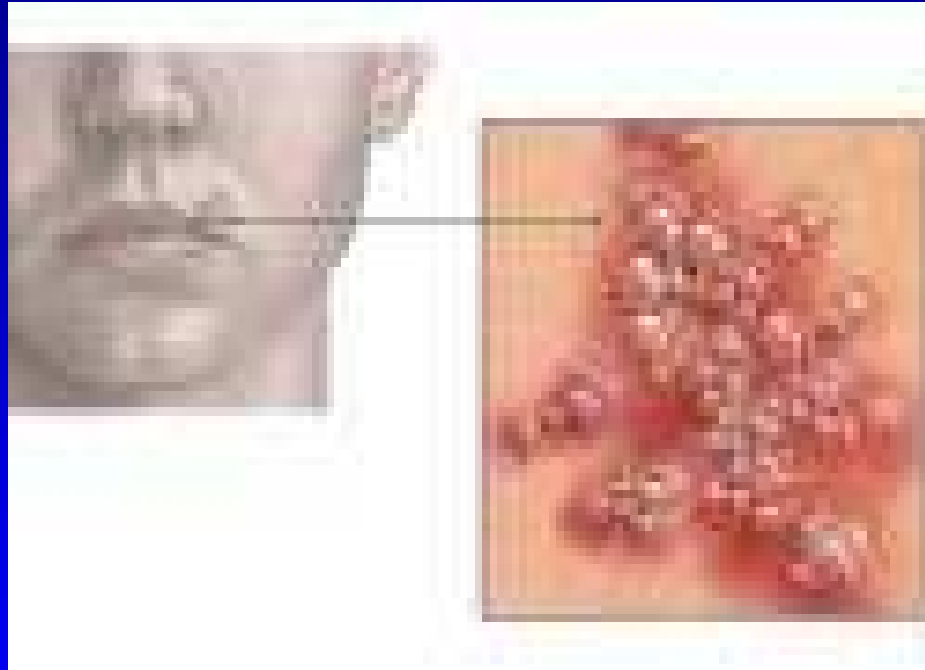
Herpes generalizzato

- In soggetti affetti da alterazioni congenite o acquisite dell'immunità cellulare, negli ustionati, malnutriti, neonati
- disseminazione ematogena → manifestazioni cliniche gravissime:
 - lesioni cutanee
 - compromissione epatica (ittero, splenomegalia)
 - possibile compromissione di polmone, esofago, stomaco, intestino, milza, cuore.

HSV: recidive

- **Le ricorrenze sono usualmente localizzate in un sito muco-cutaneo definito (mucocutaneo, genitale , oftalmico)**
- **Sintomi locali (dolore, edema) sono di intensità moderata o lieve, la durata breve**
- **Sintomi prodromici 1- 48 ore prima: tensione, calore , bruciore**
- **Possibili le riattivazioni sub-cliniche**

Herpes labiale



Herpes labialis



Herpes simplex : diagnosi

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

Terapia

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

Varicella ed Herpes Zoster

Varicella ed Herpes Zoster sono due forme cliniche causate dallo stesso agente eziologico : **Virus Varicella- Zoster (VZV)**

Varicella

- **Definizione:** infezione primaria da VZV, malattia acuta, **altamente contagiosa**, colpisce prevalentemente i bambini, è caratterizzata da febbre ed esantema vescicolare generalizzato

Herpes Zoster

- E' causato dalla **riattivazione** del virus presente nell'organismo in fase latente (gangli delle radici posteriori)
- Colpisce anziani o soggetti defedati, è caratterizzato da una **eruzione vescicolosa unilaterale, dolorosa, localizzata a uno o più dermatomeri ben localizzati.**

Varicella

Epidemiologia

- **Malattia altamente contagiosa, ubiquitaria, endemica, colpisce di preferenza i bambini (90% casi < 13 anni)**
- **L'uomo è l'unico serbatoio**
- **Incidenza stagionale: fine inverno, inizio primavera, con episodi epidemici ogni 2-3 anni**

Varicella: epidemiologia

- **Trasmissione per via aerea**
- **Liquidi biologici infettanti : secrezioni rino-faringee e liquido di vescicola**
- **Contagiosità molto alta**
- **Ammessa (ma rara) la trasmissione da un caso di zoster**

Varicella: patogenesi

- **Penetrazione → replica nei tessuti linfatici del capo e del collo (adenoidi e tonsille)**
- **Diffusione viremica dopo 4-6 giorni**
- **Successiva replica nel fegato, milza, → viremia → cute e mucose**

Varicella: clinica

- Incubazione : 10-23 giorni (in media 14)
30 % casi decorso in forma inapparente,
lieve o abortiva.
Astenia, febbre, mialgie → **non esiste il
periodo di invasione.**

Varicella: clinica

- Periodo esantematico: contemporaneamente alla febbre, compaiono sulla faccia e sul capo piccole **roseole** che si trasformano in **papule**, nel centro delle quali già dopo poche ore si formano le **vescicole**. E' interessata tutta la superficie corporea, rispettata la palma delle mani e la pianta dei piedi.
- Diffusione centrifuga
- Più colpito il tronco delle estremità.

Varicella:esantema

- Lesione elementare : vescicola matura ombelicata al centro circondata da alone eritematoso.
- **Gli elementi eruttivi non compaiono tutti insieme in una stessa zona, ma a gittate successive nell'arco di 2-4 giorni.**
- **Evoluzione asincrona degli elementi !**
- Il liquido delle vescicole è dapprima limpido, poi si intorbida e si essicca → **crosta**

Varicella: evoluzione lesioni

- **Roseola** → **Papula** → **Vescicola** → **Crosta**
(**crosta non infettante**)
- Evoluzione completa del singolo elemento richiede 2-3 giorni
- L'esantema dura 6-8 giorni, la caduta delle croste 7 giorni
- Interessamento mucose (palato, gengive, genitali)
- Modesti i sintomi generali: astenia, prurito, insonnia.

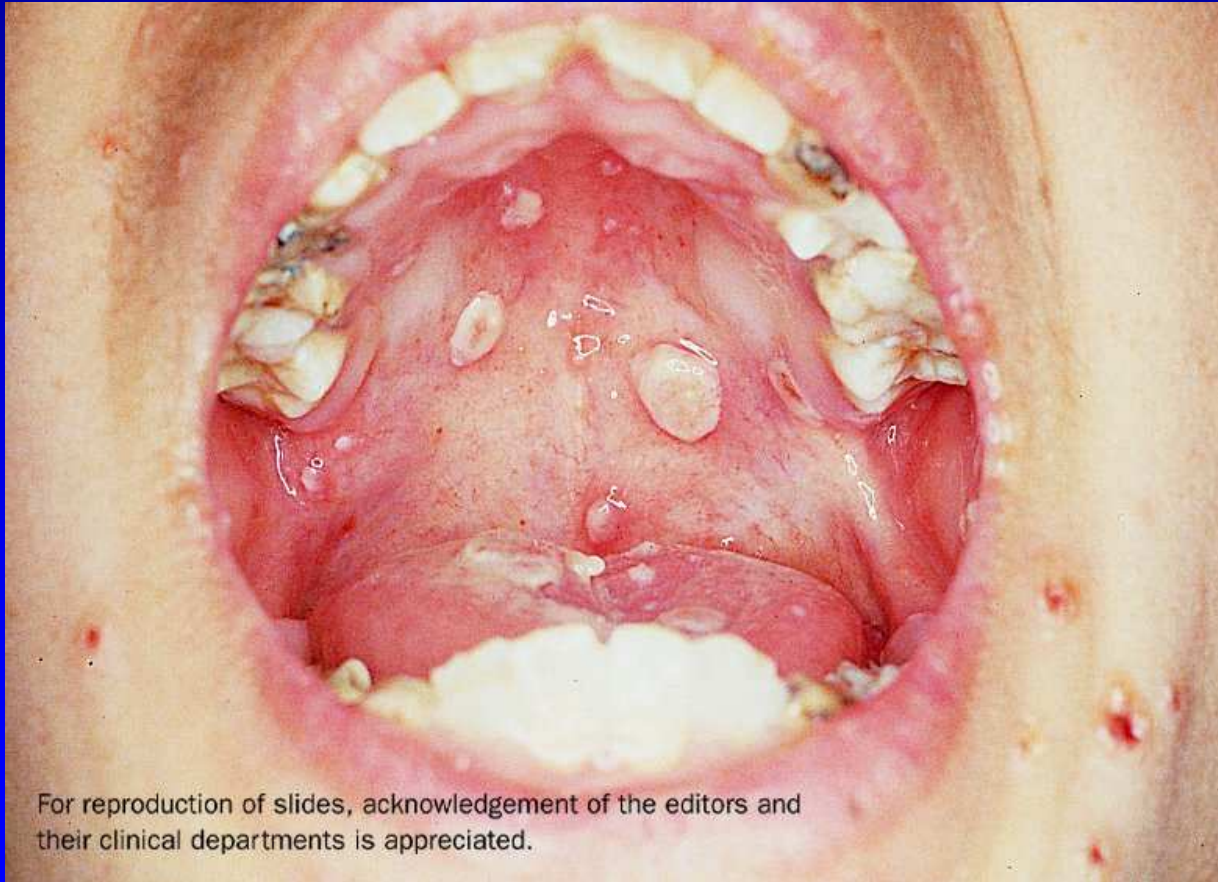
Varicella esantema



Varicella esantema



Varicella: enantema



For reproduction of slides, acknowledgement of the editors and their clinical departments is appreciated.

Varicella clinica

- Forme abortive
- Varicella bollosa : elementi più grandi delle comuni vescicole (1-2 cm)
- Nei soggetti con **alterazioni dell'immunità cellulo-mediata** (leucemie, linfomi, trapiantati, trattamenti immunosoppressivi, cortisonici, antitumorali) → forme gravi a decorso intenso, prolungato, con manifestazioni emorragiche, interessamento viscerale ed elevata letalità

Varicella:complicanze

- **Super infezioni batteriche** : suppurazione delle vescicole, erisipela, ascessi sottocutanei, otiti, sepsi.
- **Nevrassite** : **atassia cerebellare acuta** (1/4000 casi < 15 anni) compare 7- 21 giorni , **benigna**, risolve in 2 settimane; **encefalite, meningoencefalite** demielinizzante (0.1-0.2% dei casi) , letalità 5%, esiti permanenti 15%,
- **Polmonite interstiziale** da virus varicelloso : con opacità nodulari bilaterali.

Varicella in gravidanza

- Infezione materna nei primi 4 mesi di gravidanza: 2% neonati → alterazioni congenite (cicatrici cutanee, lesioni oculari, cerebrali, ipoplasie degli arti)
- Se contratta nei 15 giorni antecedenti al parto, 25% circa dei neonati presenterà l'esantema tipico.
- **Se la malattia materna si sviluppa tra il 5° giorno prima del parto e le 48 ore successive**, evoluzione grave per l'immaturità del sistema immune del bambino e l'assenza di anticorpi materni (**letalità 30%**)

Varicella: diagnosi

Essenzialmente clinica

Diagnosi microbiologica:

- Isolamento virale da liquido di vescicola (cellule HeP2, Vero, PEU). ECP in 5-6 giorni
- Identificazione con ab monoclonali
- IFA con ab monoclonali su materiale prelevato direttamente dalla lesione → identificazione diretta

Varicella: diagnosi e terapia

- Diagnosi sierologica su doppio campione (sieroconversione)
- Ricerca IgM (ELISA) su singolo campione
- Ricerca DNA su liquor mediante PCR nelle infezioni del SNC

Terapia:

- Sintomatica : antipiretici (non aspirina!), antistaminici
- Acyclovir (800 mg x 5/die po o valaciclovir (1g x 3/die po) nei soggetti immunocompromessi e nelle complicanze

Varicella: profilassi

- Immunoglobuline specifiche, possono prevenire la malattia, si somministrano per via im alla dose 125U ogni 10 Kg di peso fino ad un massimo di 625U ;
- **Vaccino : vivente attenuato (ceppo Oka)**
Dose unica ; via sottocutanea a bambini immunocompetenti induce comparsa di anticorpi nel 95% dei casi che rimangono per 6-10 anni
- Bambini immunodepressi (leucemici) risposta anticorpale nell'89-100% dei casi

Herpes Zoster

- Colpisce prevalentemente adulti , anziani, immunocompromessi (emopatie sistemiche, neoplasie, HIV+)
- Sporadico, non causa epidemie
- Riattivazione endogena del virus, molti anni dopo l'infezione primaria varicellosa

Herpes Zoster : patogenesi

- Durante l'infezione primaria il virus migra dalla cute lungo le fibre nervose fino ai **gangli spinali e cranici** dove rimane allo stato latente nelle **cellule satelliti dei neuroni**
- Diminuzione difese organiche → riattivazione virus → flogosi dei gangli sensitivi → migrazione (via nervosa) verso la cute ove causa l'eruzione vescicolosa.

Herpes Zoster: clinica

- Malessere, febbre, dolore , precedono esantema
- maculo, papula, vescicola, crosta
- **Fuoco di sant' Antonio** → **dolore urente**
- Evoluzione delle lesioni è rapida, vescicole possono permanere per 2-4 settimane, per il susseguirsi di nuove gittate eruttive
- **Distribuzione metamERICA corrispondente al territorio di distribuzione delle fibre afferenti ai gangli colpiti**
Regioni intercostali e lombari
- Manifestazioni più intense e protratte negli anziani

Herpes zoster :clinica

- Deficienze immunitarie congenite e acquisite possono favorire la disseminazione ematogena del virus a cui consegue una eruzione generalizzata anche con interessamento viscerale



Herpes zoster



Herpes zoster : varianti cliniche

- **Zoster otico** : (latenza dal ganglio genicolato)
eruzione a carico del **padiglione auricolare, meato acustico esterno, orecchio interno**.
- Dolore a carico dell'orecchio, perdita del gusto nei $2/3$ anteriori della lingua dal lato della lesione, frequente interessamento della mucosa geniena, palato molle.
- Può esserci **paralisi del faciale, vertigini, deficit dell'udito**

Zoster otico



Herpes zoster

- **Zoster oftalmico** : infiammazione delle palpebre superiori, interessamento della sclera, cornea e iridociclite
- **Zoster disseminato** 2-5% dei casi
l'eruzione può generalizzarsi
(morbo di Hodgkin, leucemia linfatica)

Zoster oftalmico



Zoster oftalmico



Herpes zoster : clinica e terapia

- **Grave nei pazienti con deficit immunità cellulo-mediata**
- **Persone anziane possono sviluppare **nevriti post-zosteriane** con dolore intenso urente nella zona colpita che dura mesi, anni**

Terapia :

- **Aciclovir 800 mg x 5/die per os per 7-10 giorni**
- **Valaciclovir 1000 mg x 3/die per 7 giorni .**
- **Pz. immunocompromessi : ospedalizzazione**
- **Aciclovir 10 mg/kg/ ev 3 volte al di per 10-15 giorni**

Mononucleosi infettiva

- **Malattia infettiva acuta , scarsamente contagiosa, ad eziologia virale, caratterizzata da febbre, angina, linfadenopatie, splenomegalia, leucocitosi e presenza in circolo di linfomonociti atipici e anticorpi eterofili anti emazie di montone.**

Epstein-Barr Virus

- EBV (Epstein-Barr virus) virus DNA a doppia elica, famiglia Herpesviridae (gamma herpesvirus), caratteristiche simili agli altri membri della famiglia
- **EBV è associato inoltre a diverse neoplasie (linfomi cerebrali primitivi in HIV, linfoma di Burkitt, carcinoma rinofaringeo anaplastico)**

Infezione da EBV

- In vitro infetta linfociti B o cellule epiteliali rinofaringee dell'uomo e di primati superiori.
- Non ha effetto citopatico. DNA presente nelle cellule infettate in forma episomica o integrata.
- Dopo infezione le cellule che contengono il genoma (forma episomica o integrata) di EBV possono essere coltivate indefinitivamente
“**Immortalizzazione**”

Mononucleosi : epidemiologia

- Malattia endemica, casi sporadici senza evidente catena di contagio.
- Massima incidenza di malattia : 13-25 anni
Paesi sviluppati
- Paesi in via di sviluppo circolazione del virus nei primi anni di vita in forma sub-clinica.

Mononucleosi:epidemiologia

- Circolazione del virus ampia, frequenti la forme sub-cliniche
- Negli Stati Uniti e in Europa : 90% adulti > 30 anni, ha anticorpi anti EBV (IgG anti capside virale) in assenza di dati anamnestici di malattia pregressa.

Mononucleosi:epidemiologia

- Infezione nella prima infanzia → sintomi scarsi o assenti
- Infezione negli adulti → quadro clinico tipico
- **Dopo l'infezione il virus persiste a lungo nell'organismo e viene eliminato con la saliva in grandi quantità > 1 anno**
- **Eliminazione saltuaria per il resto della vita**

EBV:epidemiologia

- Il virus può essere isolato nel 15-20% di tutti i soggetti sani
- anti EBV positivi → sorgente di infezione
- Trasmissione attraverso la saliva “ **malattia del bacio**”,
- indiretta attraverso oggetti (stoviglie),
- rapporti sessuali, sangue.

EBV: patogenesi

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

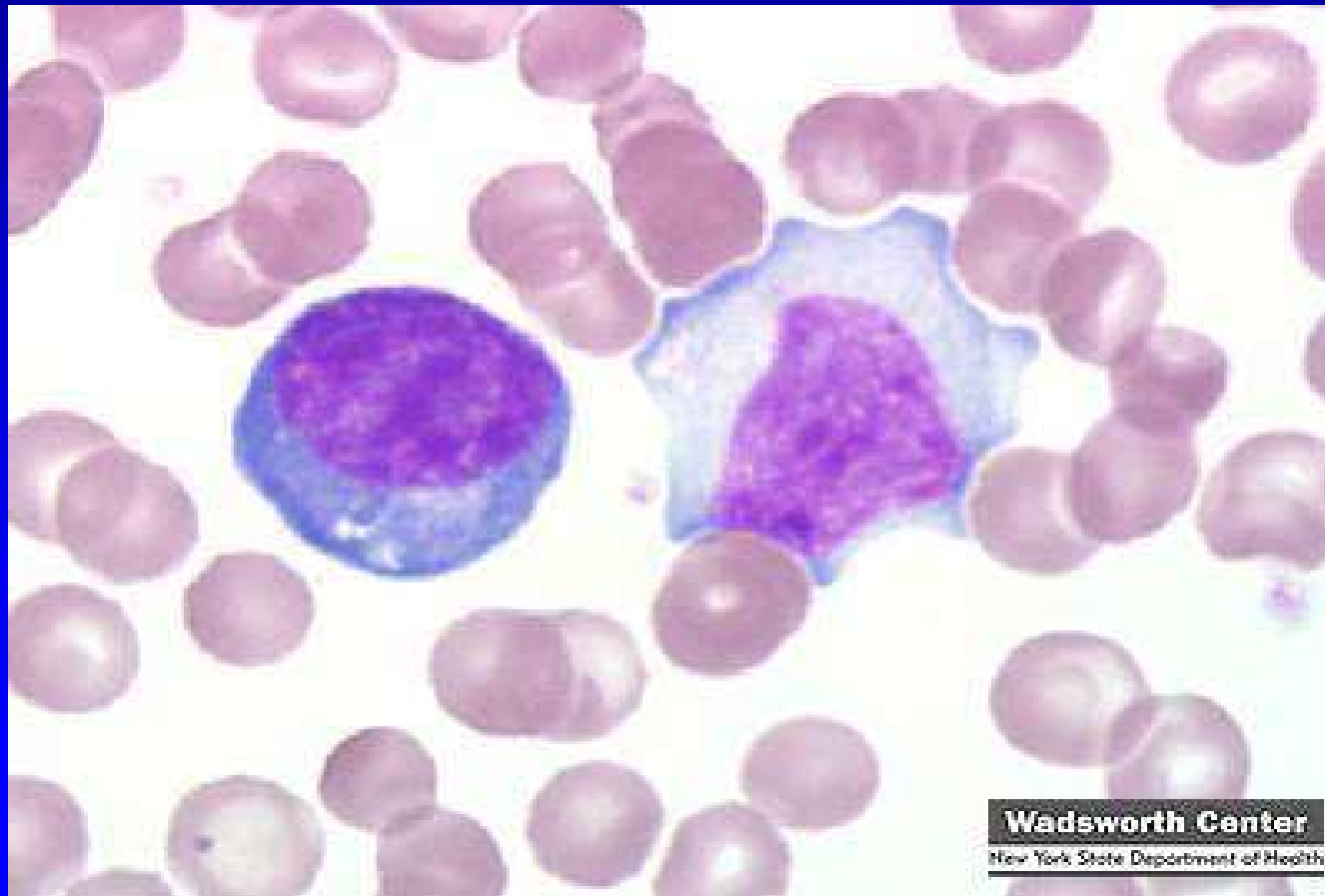
EBV : patogenesi

- Il virus si diffonde nell'organismo attraverso il sistema reticoloendoteliale
- La reazione linfomonocitaria (mononucleati atipici) che caratterizza la mononucleosi infettiva è causata dai linfociti T “suppressor” e citotossici che eliminano le cellule B infettate e immortalizzate da EBV tenendo la malattia sotto controllo.

EBV: virociti

- I linfomonociti atipici caratteristici della malattia “**virociti**” sono linfociti T citotossici attivati
- Forma e dimensioni variabili, citoplasma basofilo, vacuolizzato, schiumoso, nucleo voluminoso reniforme o lobulato
- Quadro “**variopinto**” → **rilevanza diagnostica**

Virociti



EBV: anatomia patologica

- **Interessamento generalizzato del sistema reticolo endoteliale**
- Fegato, milza, linfonodi, midollo osseo
- Reticoloendotelite: proliferazione di linfomonociti atipici, comparsa di cellule istiocitarie a nidi
- Fegato spazi periportali : infiltrato di mononucleati, iperplasia delle cellule di Kupfer, non fenomeni degenerativi

EBV: anatomia patologica

- Milza aumentata di volume, infiltrazione di cellule mononucleate della capsula e le trabecole, assottigliate e indebolite

→ rischio di rottura dell'organo

Linfonodi iperplasia follicolare,
proliferazione di elementi mononucleati,
sovvertimento dell'architettura dell'organo

- dd con i linfomi maligni

Mononucleosi: clinica

- **Incubazione lunga : 30-50 giorni**
- **Malessere generale, febbre, cefalea, mialgie**
- **Edema sovra-orbitario bilaterale**
- **I sintomi aumentano di intensità in 5-7 giorni**

Mononucleosi: clinica

- *Angina* (70-80%) : tonsillite, eritematosa, follicolare, essudativa, pseudomembranosa (dd. forme streptococciche, difteriche)
- Notevole aumento di volume delle tonsille → serie difficoltà alla deglutizione e alla respirazione
- Talvolta (30%) lesioni eritemato petecchiali, circoscritte, a carico del palato molle (**segno di Holzel**)

Mononucleosi: angina



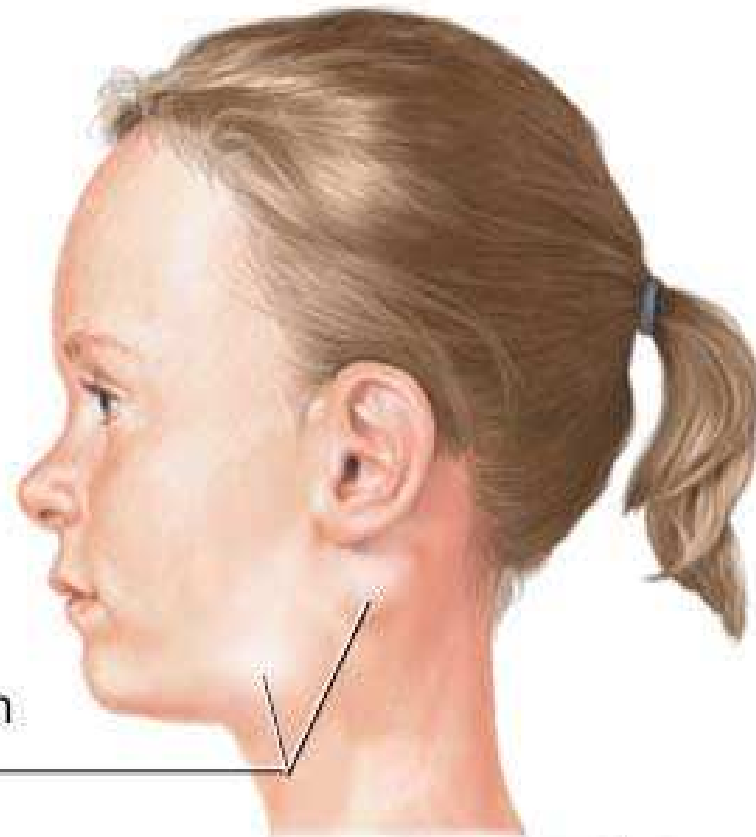
Mononucleosi: clinica

- **Linfoadenopatie:** (~ 100 %): Compaiono 2-7 giorni dopo l'inizio della febbre
- Linfonodi cervicali, nucali, ascellari, inguinali, mediastinici, mesenterici...
- Sedi insolite : davanti al trago, cavo del poplite, epitrocleari. Consistenza duro elastica, dolenti, ben distinti l'uno dall'altro, mobili, dimensioni da una noce a un uovo di piccione
- Possono persistere tumefatti per mesi dopo la regressione dei sintomi clinici

Mononucleosi

Mononucleosis
causes:

- Fever
- Fatigue
- Sore throat
- Swollen lymph glands



Mononucleosi:clinica

- ***Splenomegalia*** : 50% casi splenomegalia, consistenza molle
- ***Epatomegalia*** : quasi costante , fegato dolente alla palpazione, segni di epatite (rialzo transaminasi), ittero non frequente (9%)
- ***Esantema maculo papuloso*** (10%): *morbilliforme, rubeoliforme*, Frequente dopo assunzione di penicilline semisintetiche

Complicanze

Complicanze :

- anemia emolitica autoimmune (ab anti eritrociti) (0.5-3%),
- piastrinopenia su base autoimmune
- rottura della milza → evitare traumi!
- Pericardite, miocardite, orchite (rare)
- Complicanze neurologiche (1%):
meningite, encefalite, S. Guillan-Barrè

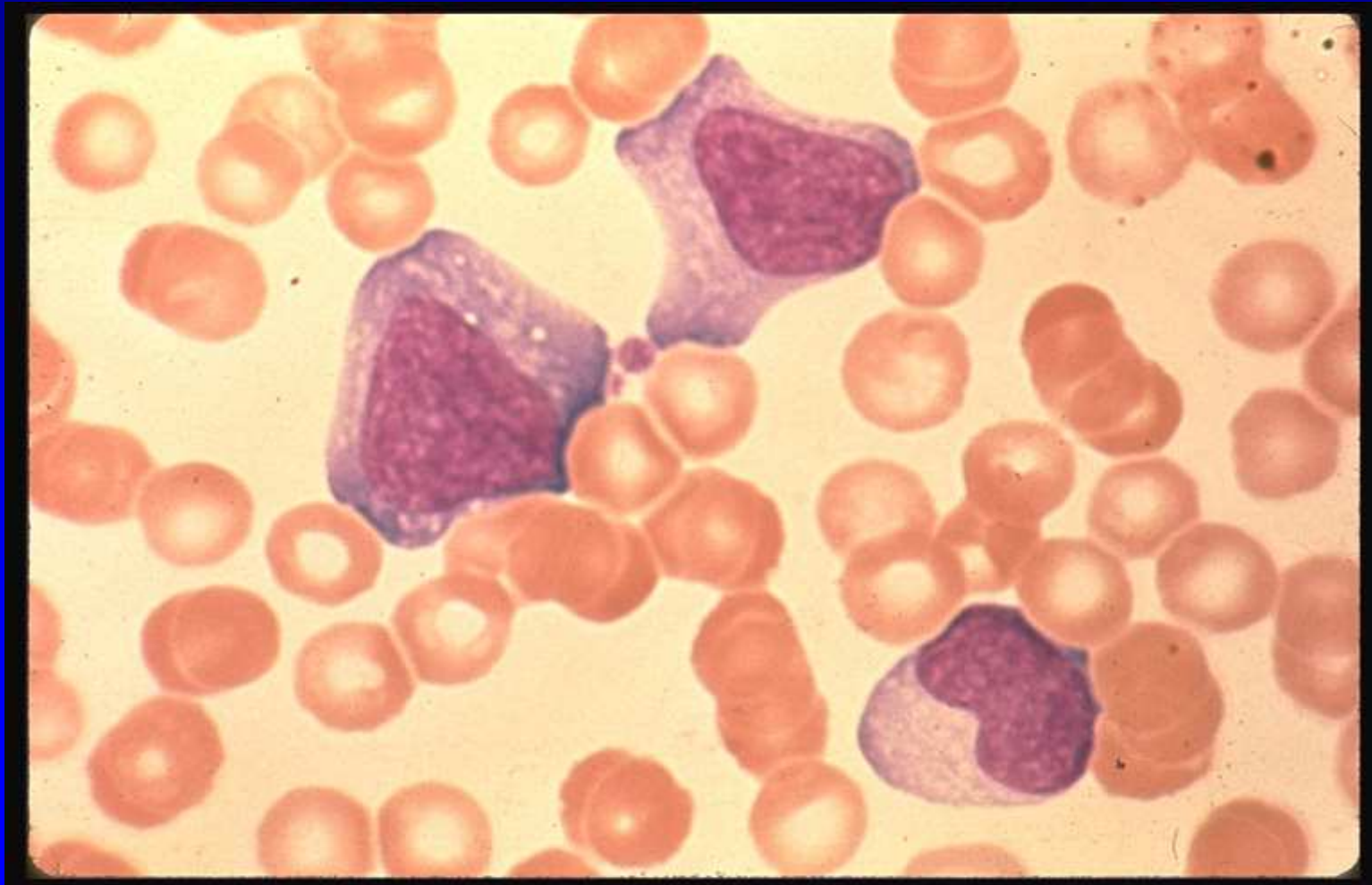
Mononucleosi :decorso

- **Durata della febbre : ~10 giorni**
- Durata linfadenopatie > 2-3 settimane
- Prognosi favorevole
- **Sindrome di Duncan (alterata regolazione della immunità cellulare legata al cromosoma X) : sindrome leucemica**

Mononucleosi: laboratorio

- **Leucocitosi (10.000-30.000/mm³)**
- **linfocitosi, monocitosi**
- Presenza in circolo di grande quantità di elementi mononucleati 50-60% di cui il 10-20% atipici (**virociti**)
- Piastrinopenia
- Ipertransaminasemia
- Raramente iperbilirubinemia
- Persistenza delle alterazioni ematologiche per 4-8 settimane

Virociti



Mononucleosi: diagnosi

Sierologia

- Anticorpi anti-VCA(ViroCApside) di tipo IgM tipici della fase acuta
- Anti-VCA di tipo IgG: picco in 3°- 4° settimana di malattia, persistono per tutta la vita
- Anti-EBNA(Epstein-Barr Nuclear Antigen): comparsa tardiva (6 mesi) da infezione, persistono tutta la vita
- **Reazione di Paul Bunnell** (ab eterofili anti emazie di montone > 1:56)
- **PCR** utile in casi selezionati (linfomi SNC)

Malattia da CMV: definizione

- Ampio spettro di quadri clinici a seconda dell'età del soggetto e dell'efficienza del suo sistema immunitario
- Spesso infezione asintomatica
- eziologia: virus della subfamiglia *Betaherpesvirinae*

EPIDEMIOLOGIA

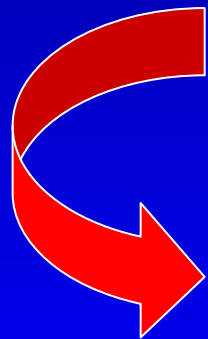
nell'immunocompetente

- ✓ Titoli anticorpali significativi nel 12% dei bambini al 12° mese di vita
- ✓ Dopo il 35° anno di età più del 50% della popolazione presenta segni di avvenuta infezione per lo più decorsa in maniera asintomatica

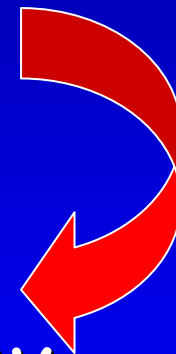
EPIDEMIOLOGIA

nell'immunodepresso

DEFICIT IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

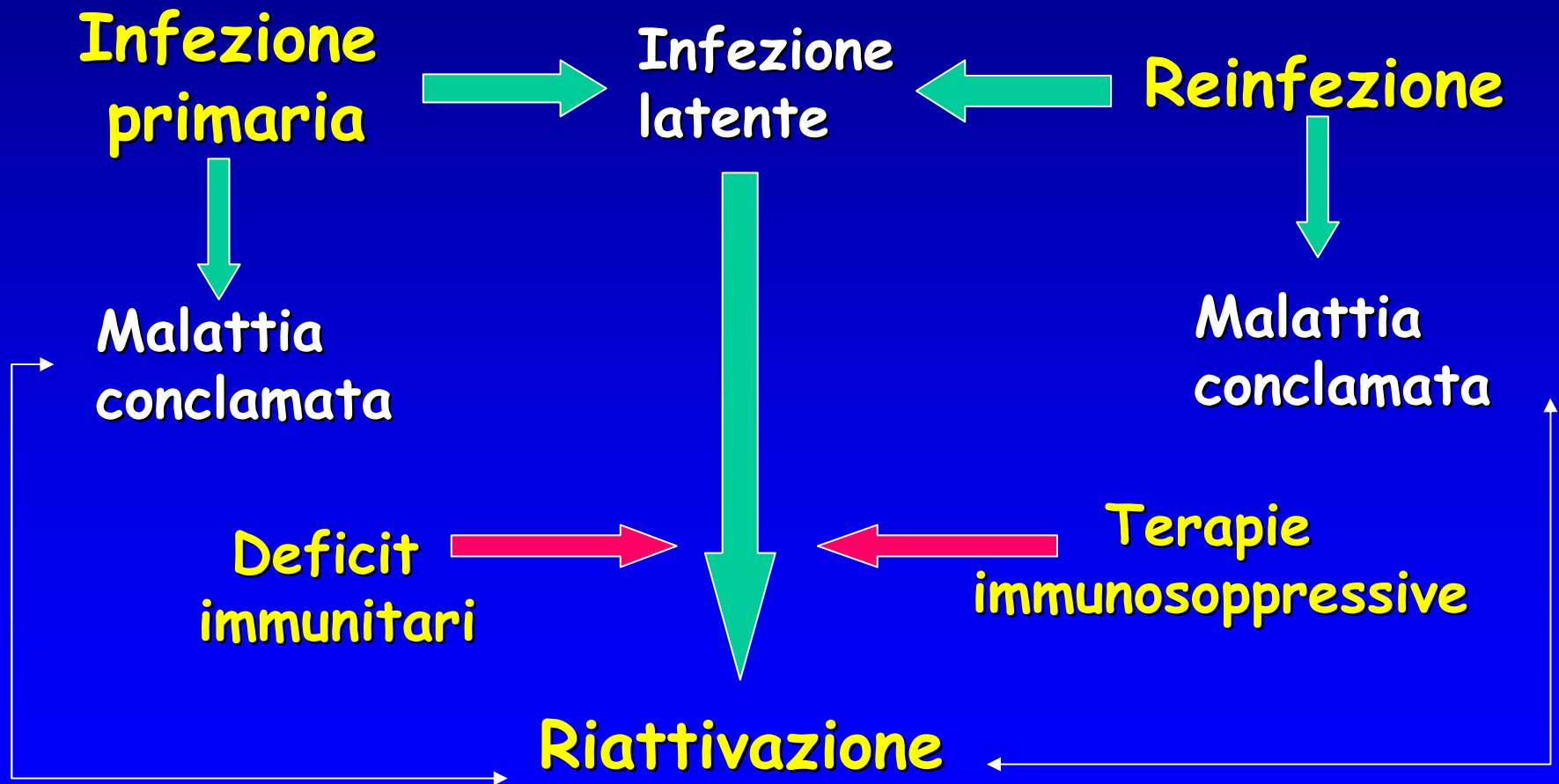


Terapia
immunosoppressiva
Infezione da CMV
complicanza più
frequente e temibile
nel **trapiantato**



HIV/AIDS
Infezione da CMV
interessa 80-100% dei
pazienti
in **fase tardiva o**
terminale

STORIA NATURALE DELL' INFEZIONE



Modalità di trasmissione

<ul style="list-style-type: none">♦ trasmissione transplacentare (durante la viremia materna da infezione primaria)	congenita
<ul style="list-style-type: none">♦ passaggio nel canale del parto (donne con cervicite da CMV)♦ exanguinotrasfusione♦ allattamento	acquisita del neonato
<ul style="list-style-type: none">♦ contatto diretto o semidiretto<ul style="list-style-type: none">-saliva-urine-goccioline di Flugge	acquisita del bambino e dell'adulto
<ul style="list-style-type: none">♦ trasmissione per via sessuale♦ trasfusioni♦ trapianti	acquisita dell'adulto

Forme cliniche

Congenita

- ◆ epatosplenomegalia
- ◆ ittero
- ◆ sindrome emorragica
- ◆ anemia
- ◆ microcefalia e calcificazioni cerebrali
- ◆ alterazioni oculari
- ◆ sordità
- ◆ polmonite interstiziale
- ◆ anomalie congenite

Immunocompetenti

- **sindrome mononucleosica**
- ◆ epatiche e respiratorie
- ◆ cardiache
- ◆ neurologiche
- ◆ ematologiche

Immunodepressi

- ◆ Esofagite
- ◆ colite
- ◆ corioretinite
- ◆ encefalite
- ◆ polmonite

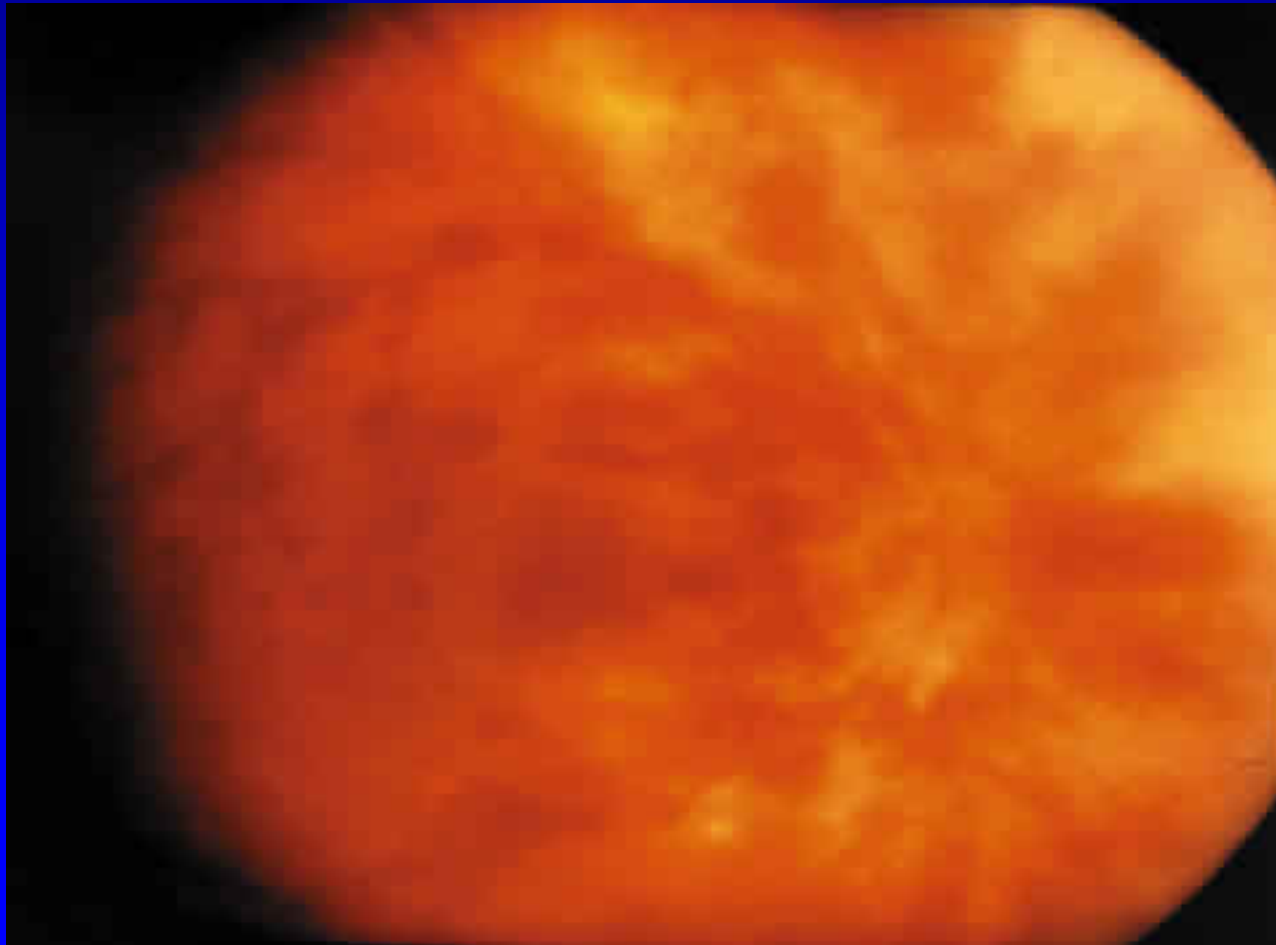
CLINICA

- Di regola asintomatica nel bambino (dopo il periodo neonatale) e nell'adulto immunocompetente
- sintomatologia più frequente:
sindrome simil-mononucleosica
- raramente:
 - compromissione epatica (virus epatitico minore)
 - miocardite, pericardite, cardiomiopatie
 - meningiti, meningoencefaliti
 - anemia emolitica, porpora trombocitopenica

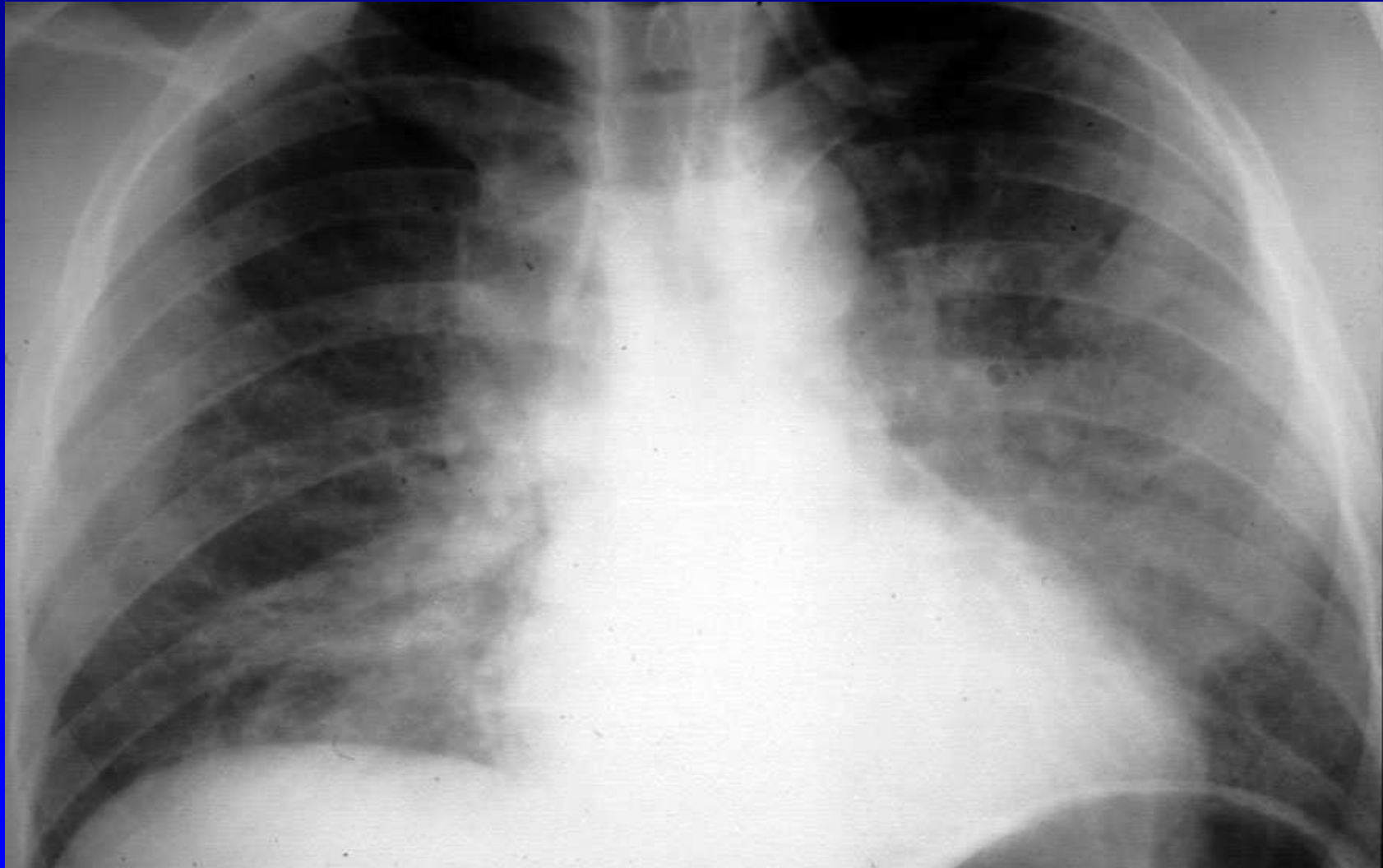
CLINICA: ospite immunocompromesso

- **riattivazione di infezione latente, raramente infezione primaria**
- **importante complicanza dei trapianti d'organo**
- **in malattia da HIV frequente se CD4 <50-100/mmc**
- **ampio spettro di quadri clinici**
- **l'interessamento multisistemico della citomegalovirosi disseminata rappresentava una frequente causa di morte in AIDS**

CMV:RETINITE



CMV: polmonite interstiziale



CMV: ulcere gastrointestinali

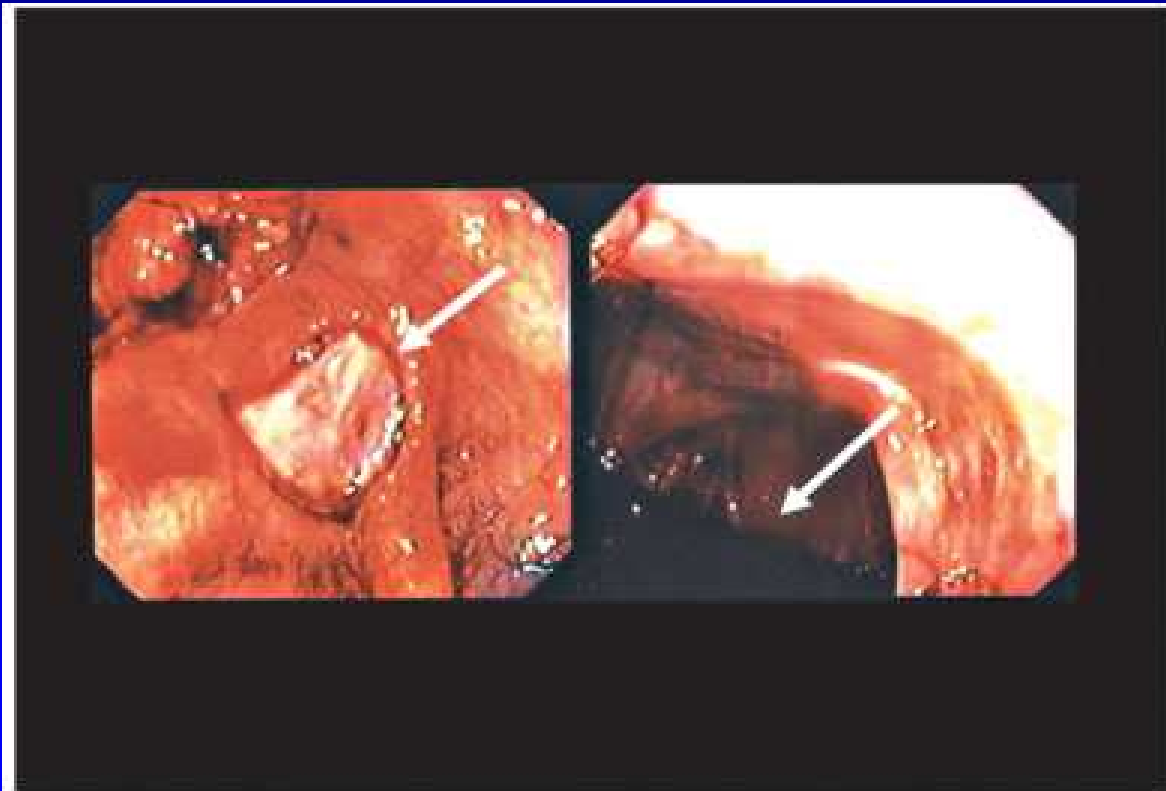
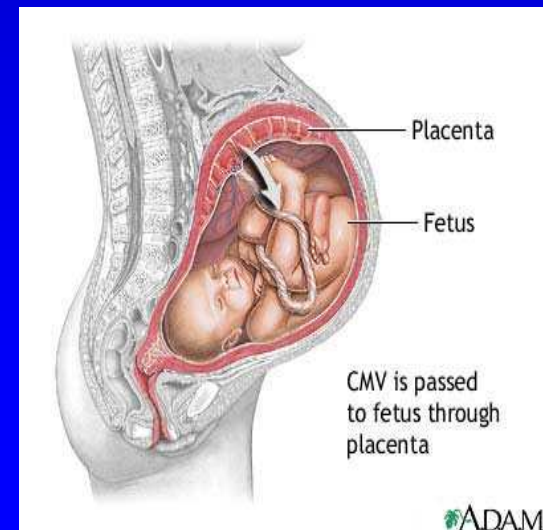


Figure 1 - Colonoscopy showing a bleeding ulcer on the left (arrow) and blood in the intestinal lumen on the right (arrow).

INFEZIONE CONGENITA

- contagio fetale quasi esclusivamente in corso di **infezione primaria materna**
- forme cliniche più gravi se l'infezione materna avviene nei primi mesi di gestazione



INFEZIONE CONGENITA

- l'infezione da CMV si verifica nell'1% delle gravide sieronegative \Rightarrow la trasmissione al feto si verifica nel 45% circa dei casi
 - raramente aborto spontaneo o nascita di feto morto
- tra i neonati infetti:
- 5-10% infezione sintomatica
 - 90% asintomatici ma con possibilità di sequele tardive

INFEZIONE CONGENITA

- Ittero con splenomegalia marcata
- porpora piastrinopenica
- ritardo psicomotorio
- calcificazioni cerebrali
- sordità
- alterazioni oculari (corioretinite, strabismo, atrofia ottica, microftalmia, cataratta)
- anomalie congenite (cardiovascolari, genito-urinarie, gastrointestinali, ecc)

INFEZIONE CONGENITA

- prognosi severa nelle infezioni gravi (letalità del 20-30%)
- forme meno impegnative: guarigione con reliquati (ritardi mentali e di crescita, difetti uditivi o visivi)

INFEZIONE CONNATALE

- contagio al passaggio attraverso il canale del parto
- in genere non provoca malattia acuta
- eliminazione del virus per mesi o anni (soprattutto con urine e secrezioni faringee)

Tecniche diagnostiche

✓ Isolamento virale da

- Sangue
- Prelievi bioptici
- BAL
- Urine
- Saliva

✓ Ricerca antigeni virali

✓ Diagnosi Sierologica

✓ Ricerca DNA genomico

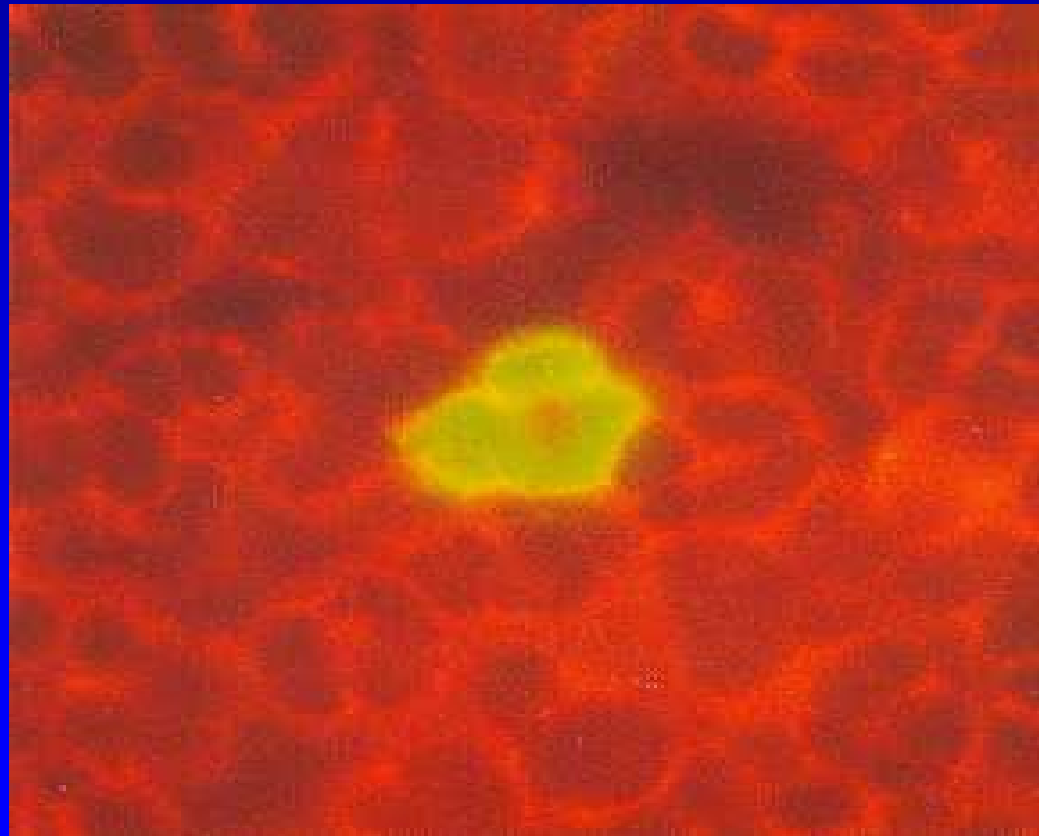
- Ibridazione molecolare
- PCR

✓ Identificazione diretta alterazioni citologiche indotte dal virus nei tessuti

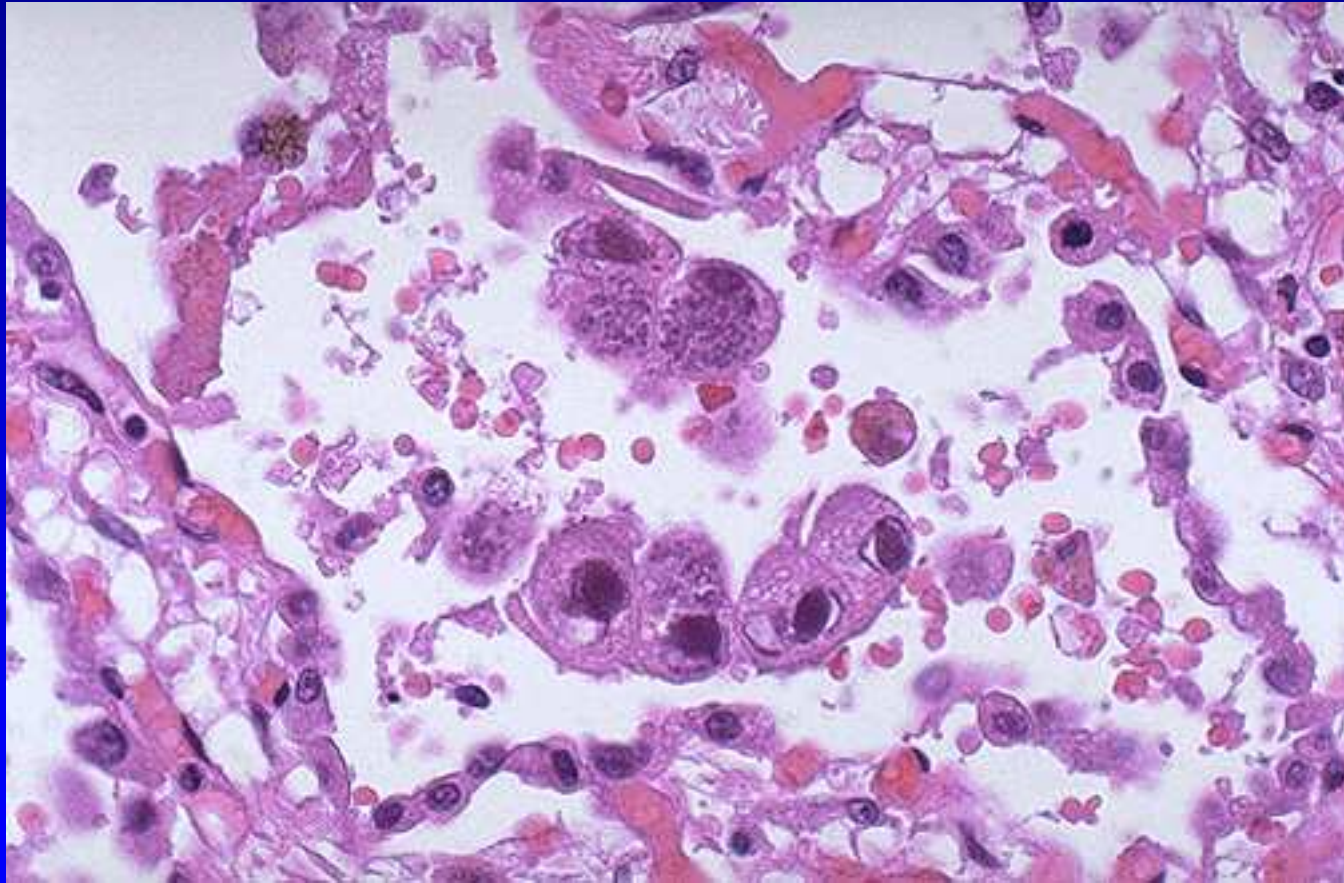
DIAGNOSI

- l'escrezione virale nei liquidi biologici può persistere per mesi
- la **dimostrazione della viremia** è più indicativa
- identificazione di antigeni immediati-precoci nel sangue: diagnosi più veloce, utile in immunocompromessi
- Ricerca diretta ag pp65 nei PMN antigenemia pp65)
- infezioni del SNC: PCR su liquor

HCMV antigenemia pp65



CMV: citologia



5 volte meno sensibile della coltura

Terapia

Negli immunocompetenti: non necessaria

Negli immunodepressi:

Foscarnet (90 mg/kg ogni 12 ore ev)

Ganciclovir(5 mg/kg ev ogni 12 ore)

Cidofovir (retiniti)(5 mg/kg ev/sett)

Valganciclovir(profarmaco del ganciclovir) 8900 mg
bid os

Pre-emptive therapy nei pz. con PCR o Ag pp65
positiva

Human Herpes Virus 8

- Virus associato al Sarcoma di Kaposi (KSHV)
- Associato a linfomi primitivi (linfoma primitivo delle cavità sierose), Malattia di Castleman multicentrica (iperplasia linfoide generalizzata) in pz. immunocompromessi.
- Prevalenza di ab anti HHV8 nei donatori di sangue (USA, Europa) 0-4%.
- Prevalenza nei pazienti HIV + con S. di Kaposi 80-90%; 13% in OM HIV-, 35% in OM HIV+
- Linfociti B periferici, saliva, sperma.

Sarcoma di Kaposi

- Sarcoma di Kaposi: proliferazione di cellule fusate e irregolare neoformazione dei vasi. Infiltrato infiammatorio (linfociti, macrofagi)
- Localizzazioni cutanee, viscerali (App. gastroenterico, polmone); disseminazione linfatica.

Kaposi sarcoma



Kaposi sarcoma

Cutaneous



Visceral

