

## **TEMA 39. HERPESVIRUS: VIRUS HERPES-SIMPLE Y VIRUS VARICELA-ZOSTER**

### **CASO CLINICO**

Mujer de 55 años que acude a urgencias con una historia de 3 días de evolución de dolor y quemazón en su antebrazo izquierdo. Los síntomas se iniciaron de forma abrupta al segundo día se desarrollaron en su antebrazo unas vesículas distribuidas en banda, que cada día incrementaban su número. El día que acude al médico empiezan a volverse violáceas. En ningún momento ha presentado fiebre.

Con anterioridad solo ha padecido las típicas enfermedades infantiles: sarampión, varicela y parotiditis.

Signos vitales: normales.

Exploración física: evidente exantema vesicular en el brazo derecho constituido por numerosas vesículas de un tamaño de 2 a 3 mm, con una base hemorrágica. Una de las vesículas ha formado una costra.

Pruebas analíticas: normales.

Estudios de imagen: no se realizan.

Basándose en las características de exantema se establece un diagnóstico de zóster, su etiología: Virus varicela-zóster (VVZ)

### **CARACTERISTICAS GENERALES**

- La familia *Herpesviridae* está integrada por ocho virus capaces de infectar a la especie humana:

**Virus Herpes simple tipo 1 (VHS-1)**

**Virus Herpes simple tipo 2 (VHS-2)**

**Virus Varicela-Zoster (VVZ)**

**Citomegalovirus (CMV)**

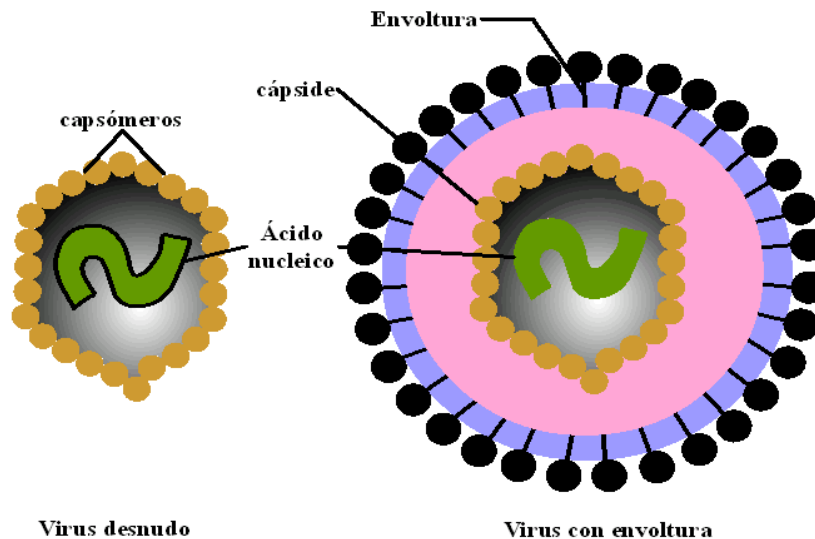
**Virus Epstein-Barr (VEB)**

**Herpesvirus humano 6 (HVH-6)**

**Herpesvirus humano 7 (HVH-7)**

**Herpesvirus humano 8 (HVH-8)**

- Son virus relativamente grandes, semejantes en su estructura y mecanismo de infección.
- Estan constituidos por una gran molécula de **ADN** lineal de doble cadena, recubierta por una “**cápside**” icosaédrica que está a su vez rodeada por la “**envoltura**”, una doble membrana rica en lípidos en la que se insertan, a modo de espículas, moléculas de varias glicoproteínas diferentes.



- Todos los Herpesvirus producen infecciones “**latentes**”: cuando infectan por primera vez al organismo humano (**primoinfección** o **infección primaria**) no son eliminados sino que persisten -aparentemente inactivos-, ocultos en determinadas células durante toda la vida del sujeto infectado, pudiendo “**reactivarse**” periódicamente dando lugar a infecciones “**recurrentes**”.
- En la práctica, distinguimos entre las enfermedades causadas como resultado de la primoinfección o de la reactivación. Como regla general, la enfermedad que eventualmente resulta de la primoinfección tiende a ser la más grave.
- Las enfermedades producidas por Herpesvirus suelen ser leves en las personas inmunológicamente normales, pero pueden ser graves en los pacientes inmunodeprimidos (cáncer, SIDA o receptores de trasplantes).

## **VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPOS 1 Y 2 (VHS-1 Y VHS-2)**

La distinción se establece por la diferencia en algunos componentes y porque tienden a producir enfermedades diferentes: VHS-1 lesiones en la **región oro- facial** y VHS-2 en la **genital**, aunque son posibles las excepciones.

### **A. Patogenia: mecanismo de producción de la infección primaria y recurrente por VHS.**

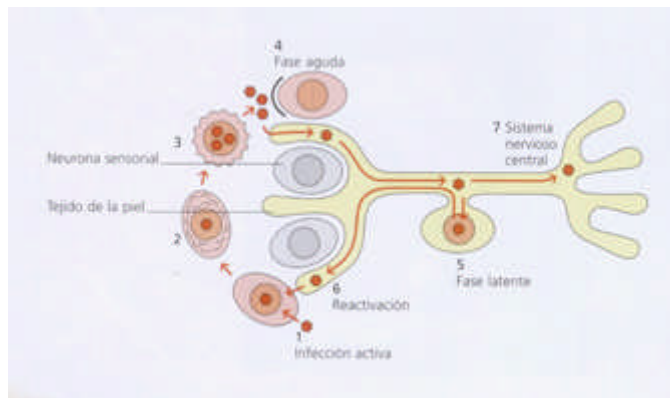
- La primoinfección por VHS-1 suele producirse durante la infancia en la mucosa bucal siendo **asintomática** en la **mayoría** de los casos. El virus no sólo infecta las células de la mucosa sino que, desde ellas, siguiendo el trayecto de los nervios que inervan la zona, llega hasta el **ganglio nervioso** correspondiente. Una vez alcanzado el **núcleo neuronal**, el ADN viral permanece allí en estado de “latencia”.



Los virus saben exactamente a qué ganglios tienen que retirarse durante su estado latente, el VHS-1 o virus Herpes simple, que es el principal responsable del herpes labial, se sitúa en el ganglio trigémino, en la zona de la sien. El VHS-2, un virus que provoca en los genitales una erupción acompañada de escozor, compromete el ganglio sacro, cerca de la médula espinal.

- En el caso del Herpes genital (por VHS-2), la primoinfección se produce en la edad de iniciación de la actividad sexual, las consecuencias y el mecanismo de infección son básicamente los mismos que VHS-1. Puede o no producirse una lesión característica en el área genital, pero el virus se localiza también en las neuronas de los ganglios nerviosos, de la zona del sacro, en los que establece su “latencia”.

Algunas circunstancias (fiebre, “stress” físico o emocional, menstruación, exposición a la luz UV, inmunodeficiencia brusca...) pueden “despertar” a los VHS de su “latencia” y desencadenar una infección recurrente. El virus “reactivado” hace el camino de vuelta desde alguna de las neuronas en las que reside, hacia más o menos la misma zona cutáneo-mucosa de la que partió (oral, conjuntival, genital...) y puede dar lugar a una enfermedad similar, aunque generalmente más leve, que la que eventualmente se produjo como consecuencia de la primoinfección.



Los pacientes que sufren una inmunodeficiencia intensa (SIDA, receptores de trasplante...) constituyen un grupo especial. En ellos, tanto las lesiones primarias como las recurrentes pueden ser especialmente graves y extensas y pueden tardar meses en curar.

**Concepto importante:** la reactivación, igual que la primoinfección, no implica necesariamente lesión cutáneo-mucosa. Puede ser completamente asintomática, lo que significa que VHS-1 puede estar intermitentemente presente en la saliva, o VHS-2 en la mucosa genital de personas sanas, sin lesiones visibles.

## **B. 1. Enfermedades producidas por el virus VHS- 1**

### **1. GINGIVOESTOMATITIS HERPICA**

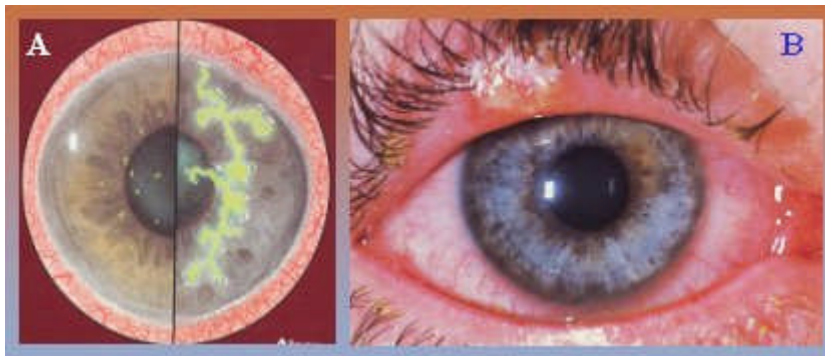
Vesículas y úlceras (“aftas”) que aparecen en mucosa bucal y encías, con fiebre que persiste varios días y adenopatías cervicales. Suele verse con más frecuencia (aunque no exclusivamente) en los niños, como consecuencia de la primoinfección.

### **2. HERPES LABIAL RECURRENTE**

Muchísimas personas manifiestan esta enfermedad recurrente, son las conocidas “boqueras” en la zona de los labios o en las aletas de la nariz.

### **3. CONJUNTIVITIS Y QUERATITIS HERPÉTICA**

Problema grave que puede dar lugar a úlceras corneales muy dolorosas. Además, las recurrencias repetidas pueden dejar cicatrices que opacifigan la córnea y pueden provocar ceguera (es una de las indicaciones del trasplante de córnea).



### **4. PANADIZO HERPETICO**

La lesión suele desarrollarse en los dedos y se parece a un panadizo estafilocócico, aunque el exudado es seroso más que purulento.

### **5. ENCEFALITIS HERPETICA**

Rara, pero muy grave. Se presenta bruscamente con fiebre, confusión mental y cefalea. Se afectan sobre todo los lóbulos cerebrales temporales, que llegan a necrosarse por efecto directo de la multiplicación del virus. Incluso con tratamiento, bastantes casos pueden ser mortales y en otros quedan secuelas importantes. Probablemente, el virus llega al cerebro por vía hematogena o por vía neuronal desde la boca o desde su “sitio” de latencia (ver más adelante).

## **B. 2. Enfermedades producidas por el virus VHS- 2**

### **1. HERPES GENITAL**

Infección de transmisión sexual que se manifiesta con la aparición en áreas genitales de grupos de pequeñas vesículas que posteriormente se ulceran. En la infección primaria se observan a menudo ganglios inguinales aumentados de tamaño.

### **2. HERPES NEONATAL**

La madre, que padece herpes genital coincidente con el parto, transmite la infección al feto. La transmisión puede producirse intraútero, o durante el alumbramiento. Por esta razón, si se comprueban lesiones sospechosas en la parturienta en los días que preceden

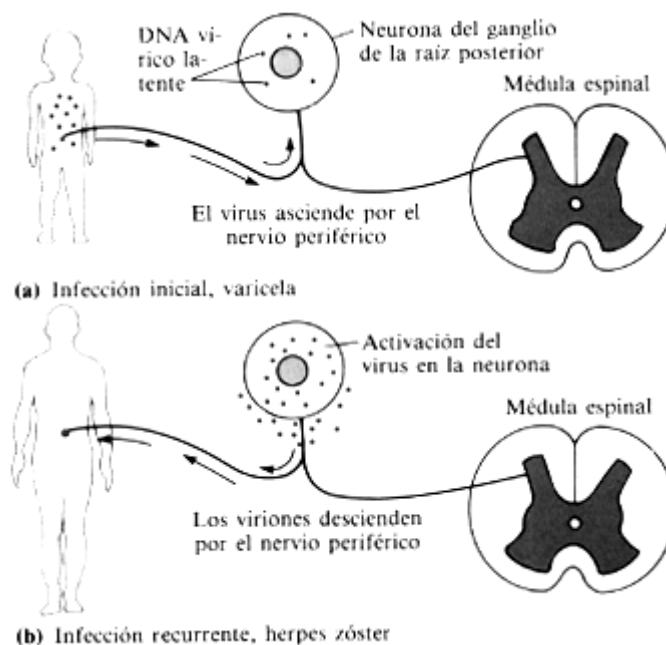
al parto o durante el parto debe practicarse cesárea. Los recién nacidos afectados tienen un elevado índice de mortalidad.

### C. Epidemiología de la infección por VHS-1 y VHS-2.

La infección por VHS-1 se inicia desde el nacimiento y todas las personas tienden a ser infectadas más pronto o más tarde, de manera que la prevalencia de anticuerpos (infección latente) en los ancianos debe aproximarse al 100%. La frecuencia real de la infección por VHS-2 (herpes genital) en España es desconocida. El contagio se produce de persona a persona, generalmente por contacto con lesiones herpéticas o con la saliva (ej.: besos), en el caso de VHS-1, o por relación sexual en el caso de VHS-2.

## VIRUS VARICELA-ZOSTER (VVZ)

La **varicela** – enfermedad muy común de la infancia – es consecuencia de la “**primoinfección**”; el **Zoster** – que se observa con más frecuencia en personas mayores y ancianos – es el resultado de la “**reactivación**”. Como Herpesvirus que es, el VVZ no desaparece del organismo una vez curada la varicela, sino que persiste en “latencia” también en **ganglios nerviosos**. Cuando se reactiva, a menudo más de 50 años después, suele hacerlo a partir de alguno de los ganglios nerviosos en los que puede estar oculto. En este caso, e igual que ocurre con el VHS, el VVZ hace el camino de vuelta a la piel aprovechando el trayecto del nervio sensitivo, dando lugar a lesiones vesiculosas **en banda** que afectan sólo a una “**metámera**” o “**dermatoma**” cutáneo (justo la zona de piel inervada por ese nervio sensitivo). La reactivación del virus da lugar a la enfermedad que conocemos como **Zóster** (o Herpes Zóster).



### A. Enfermedades producidas por el VVZ

## 1. VARICELA.

Enfermedad febril de la infancia con un exantema vesicular característico. El virus está presente en la **faringe**, se disemina por la sangre y llega a órganos internos y también, en grandes cantidades, aparece en el **líquido vesicular**. La enfermedad puede ser extraordinariamente grave, incluso mortal, en niños inmunodeprimidos (leucemia, SIDA...) Una complicación rara pero muy grave es la encefalitis, que puede presentarse en niños previamente sanos. La varicela durante la edad adulta es más grave que durante la infancia: puede desarrollarse una neumonía viral con calcificaciones pulmonares persistentes. En embarazadas, durante el primer trimestre pueden aparecer graves malformaciones y retraso psicomotor en el niño. También la varicela materna dentro de los 5 días que preceden al parto puede dar lugar a una enfermedad grave en el recién nacido.

## 2. ZOSTER.

Lesiones a menudo **dolorosas**, con vesículas parecidas a las de la varicela, que contienen un líquido transparente cargado de virus y evolucionan hasta la formación de costras. En los pacientes inmunodeprimidos se puede producir reactivación simultánea a partir de varios ganglios (Zóster generalizado). Si la reactivación se produce a partir del ganglio del trigémino, las lesiones pueden afectar también al ojo.

### ***B. Epidemiología y profilaxis de la infección por VVZ.***

La **Varicela** es una enfermedad **muy contagiosa**, con características **epidémicas**, más frecuente a finales del invierno y comienzos de la primavera. Se transmite por **vía respiratoria**, por las gotitas de saliva de los pacientes cargadas de virus, que contaminan la mucosa oral o nasal de las personas susceptibles. El virus puede también transmitirse a partir del líquido que contienen las vesículas cutáneas.

El **Zóster** es una enfermedad producida por **reactivación endógena** del virus. Debe entenderse que no se transmite la enfermedad (Zóster), pero sí el virus: un paciente con Zóster no contagia la enfermedad (Zoster) a otro, pero puede transmitir el virus a una persona susceptible (por ejemplo, del abuelo al nieto, que sufrirá una varicela), por contacto con el líquido de las vesículas.

El modo principal de prevención es la **vacuna** que contiene virus atenuado (cepa OKA), aprobada por la FDA en 1995 y disponible en España. Se recomienda una dosis en niños de 1-12 años de edad. Los adolescentes y adultos que no han pasado la enfermedad deberían recibir dos dosis.

También disponemos de una **gamma-globulina humana hiperinmune purificada**, rica en anticuerpos contra el VVZ, está especialmente indicada en los pacientes inmunodeprimidos susceptibles, en los que la infección por el VVZ puede suponer un grave riesgo. Proporciona una **“inmunidad pasiva” temporal**, sólo durante algunas semanas (hasta que los anticuerpos suministrados pasivamente desaparecen) y no evita necesariamente que un paciente susceptible contagiado desarrolle la enfermedad, pero tiende a hacerla más leve.

## **DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES POR HERPESVIRUS**

Cuando los Herpesvirus provocan lesiones mucocutáneas visibles (VHS y VVZ) el diagnóstico de laboratorio no es necesario si las lesiones son suficientemente características. Si las lesiones son atípicas o no visibles, la ayuda del laboratorio es imprescindible.

1. La **“infección latente”** por cualquiera de los Herpesvirus se pone de manifiesto **demostrando la presencia de anticuerpos** (en el caso de los Herpesvirus, la existencia de anticuerpos indica la persistencia del virus “latente”). Esta prueba se emplea, por ejemplo, para saber si el órgano de un donante puede transmitir el Citomegalovirus al receptor. Otro ejemplo de interés es la presencia o ausencia de anticuerpos frente al virus Varicela-Zoster en un niño inmunodeprimido: la ausencia indica susceptibilidad a la varicela, que debe ser evitada a toda costa.
2. En cuanto al diagnóstico de **“infección activa”** (con virus demostrable, por primoinfección o reactivación) estudiaremos brevemente cada caso en particular.

**LAS MUESTRAS PARA CULTIVO NO SERAN NUNCA CONGELADAS Y SE TRANSPORTARAN RAPIDAMENTE AL LABORATORIO.** Si no es posible el transporte inmediato, se mantendrán refrigeradas a 4°C no más de 24 horas.

#### DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIRUS HERPES SIMPLE 1 y 2

La mejor técnica para el diagnóstico es el **cultivo** de las lesiones mucocutáneas. Las posibilidades de éxito son máximas si existen todavía vesículas, que deben romperse cuidadosamente con una aguja para recoger el líquido vesicular con torunda y enviarla al laboratorio en un medio de transporte especial para virus. Si no hay vesículas, pasar con insistencia la torunda prehumedecida en el medio de transporte por la superficie de la lesión

#### DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIRUS VARICELA-ZÓSTER

La mayoría de los diagnósticos se hacen clínicamente. Es posible el cultivo. El diagnóstico serológico de la varicela es posible, pero es retrospectivo. En el diagnóstico del zoster hay que tener en cuenta que los títulos de anticuerpos suelen ser ya elevados en la primera muestra.

### TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR HERPESVIRUS

#### TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VHS-1 Y VHS-2

- **Aciclovir: inhibidor de la DNA-polimerasa del virus.**
- **Valaciclovir: éster de aciclovir (p.o.)**
- **Penciclovir : análogo a aciclovir**
- **Famciclovir: profármaco de penciclovir (p.o.)**

Gingivoestomatitis: aciclovir oral, famciclovir o valaciclovir

Encefalitis: aciclovir IV

Herpes labial: penciclovir tópico o valaciclovir oral

Herpes mucocutáneo en inmunocomprometidos: valaciclovir, famciclovir o aciclovir IV

Herpes genital: valaciclovir, famciclovir o aciclovir

Herpes neonatal: aciclovir IV

Infecciones oculares: trifluridina tópica

#### TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VVZ

El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir se pueden utilizar en pacientes con zoster