

## TEMA 40: HERPESVIRUS: CITOMEGALOVIRUS Y VIRUS EPSTEIN-BARR

### CASO CLINICO

Estudiante universitario que acude a urgencias debido a un cuadro de fiebre, cefalea, faringitis y dificultades para deglutir, con fatiga intensa, de 10 días de evolución.

Antecedentes médicos sin interés.

Signos vitales: normales.

Exploración física: eritema faríngeo y aumento de tamaño bilateral de las amígdalas con exudado; linfadenopatía cervical posterior y hepatoesplenomegalia.

Analítica: linfocitos 52% (12% linfocitos atípicos); monocitos 28%; polimorfonucleares 8%.

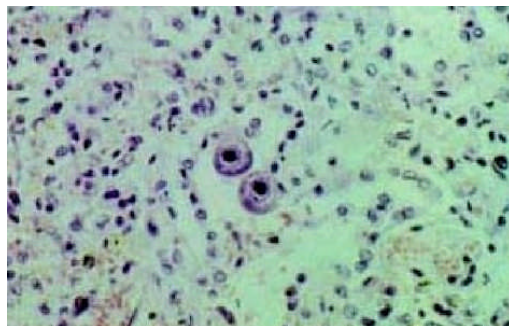
Estudios de imagen: ecografía abdominal con hepatoesplenomegalia. No se observan lesiones focales.

Se considera el diagnóstico clínico de Mononucleosis Infecciosa, se solicita al laboratorio la determinación de anticuerpos heterófilos que resulta positiva, confirmándolo (Etiología: Virus de Epstein-Barr).

### CITOMEGALOVIRUS

- En los tejidos a los que infecta aparecen células características de gran tamaño (**citomegalia**), con grandes inclusiones. La infección es frecuentísima pero la enfermedad es rara en los individuos inmunológicamente competentes. El interés del estudio del Citomegalovirus se debe sobre todo a su capacidad para producir enfermedad, que puede resultar muy grave, en dos tipos de pacientes:

1. **Recién nacidos, infectados congénitamente.**
2. **Receptores de trasplante y enfermos con SIDA.**



- Cuando el virus llega por primera vez al organismo humano establece su **latencia** no en ganglios nerviosos (como el VHS y el VVZ) sino en leucocitos (sobre todo linfocitos).

- Desde sus “sitios” de latencia puede reactivarse como todos los demás Herpesvirus. La reactivación debe ser un hecho frecuente pero no suele causar enfermedad en las personas sanas. Si embargo, puede ser un problema para los pacientes inmunodeprimidos y para el feto intraútero.

## ***A. Enfermedades producidas por Citomegalovirus***

### **1. ENFERMEDAD CONGENITA.**

La madre embarazada infecta al feto **intra-útero**. Actualmente el Citomegalovirus es la primera causa de infección congénita. Aproximadamente 1 de cada 100-200 niños nacen infectados congénitamente por el Citomegalovirus, aunque 80% de los infectados no sufre secuelas de ningún tipo. Sin embargo, el 20% restante puede desarrollar años después una enfermedad clínica como resultado de esa infección congénita, con diferentes grados de **sordera** y **retraso mental**. Excepcionalmente se produce un cuadro grave: **la enfermedad de las inclusiones citomegálicas**

### **2. ENFERMEDAD POSTNATAL.**

#### **EN PACIENTES INMUNOLOGICAMENTE NORMALES**

En este tipo de pacientes, **la enfermedad es rara, aunque la infección sea frecuente**. En niños pequeños se puede observar un cuadro que incluye un déficit en la ganancia de peso, a menudo acompañado de adenopatías generalizadas y un cierto grado de afectación hepática. En los niños mayores y adultos a veces se observa, después de transfusión sanguínea (de sangre reciente, no congelada), un **síndrome mononucleósico** con test de Paul-Bunnell negativo (ver más adelante, virus Epstein-Barr).

#### **EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS**

En los pacientes con déficit en la inmunidad celular (SIDA y los receptores de trasplante) la enfermedad por CMV es más frecuente y grave. En este caso, incluso la reactivación puede dar lugar a sintomatología clínica importante. Suele presentarse como un **síndrome febril**, a menudo acompañado de **hepatitis**, que puede simular e incluso estimular el **rechazo** del órgano trasplantado. A veces se observan **neumonitis** muy graves, incluso mortales. En los pacientes con SIDA son frecuentes, entre otras cosas, las **retinitis** por CMV, que conducen a la **ceguera**.

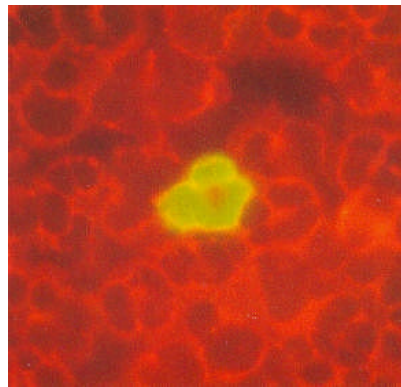
## ***B. Epidemiología de la infección por CMV***

En el curso de las reactivaciones el virus se elimina activamente por saliva, orina y diferentes secreciones corporales, incluidas las genitales. Como ya se ha dicho, el 0.5%-1% de los niños nacen **infectados congénitamente**, a partir del virus adquirido o, más frecuentemente, reactivado en la madre durante el embarazo. Algunos niños adquieren el virus **durante el parto**, a partir de las **secreciones vaginales** contaminadas de la madre. El virus está con frecuencia presente en la **leche materna** (de madres perfectamente sanas), de manera que por lo menos el 20% de los niños adquiere la infección ya durante la lactancia. En los años posteriores la infección tiende a adquirirse por contaminación con **saliva** cargada de virus o por relación sexual. La **transfusión de**

**sangre** o el **trasplante de órganos** de un individuo con infección latente (seropositivo) a otro no infectado (seronegativo) puede dar lugar a enfermedad clínica en el receptor. En estos casos, el virus se transmite con los **leucocitos** de la sangre (por eso se utilizan filtros que retienen leucocitos cuando se trasfunde a los prematuros) y el **órgano** del donante. En definitiva, el porcentaje de personas infectadas se incrementa con el tiempo y se aproxima al 100% hacia los 70 años. No existe vacuna.

### ***C. Diagnóstico de la infección por CMV***

El virus se puede encontrar en la sangre y en la orina. El cultivo en tubos especiales denominados “shell vials” junto al uso de anticuerpos inmunofluorescentes puede establecer el diagnóstico en 72 horas. También es posible detectar los ácidos nucleicos del virus por PCR. En la infección congénita puede ser útil la demostración de anticuerpos anti-CMV IgM en el suero del recién nacido.



El diagnóstico serológico de la infección latente tiene interés en los donantes de órganos.

### ***D. Tratamiento de la infección por CMV***

El **ganciclovir** y el valganciclovir se pueden utilizar en el tratamiento de la retinitis y de la neumonía por CMV.

El foscarnet en casos de resistencia.

Cidofovir: también es útil en el tratamiento de la retinitis por CMV

## **VIRUS de EPSTEIN-BARR**

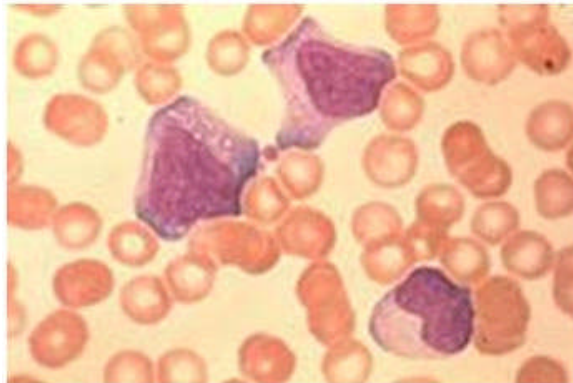
- El virus lleva el nombre de los investigadores que lo descubrieron en células del llamado **linfoma de Burkitt**. Inicialmente se pensó en la posibilidad de que el VEB fuera la causa del linfoma. Hoy creemos que es sólo un cofactor no imprescindible y lo que favorece que el linfoma de Burkitt sea especialmente frecuente en África puede ser la coincidencia de la infección por el VEB con el paludismo (malaria).
- El VEB está también relacionado con otro tipo de cáncer, el **carcinoma nasofaríngeo**, frecuente en el sur de China.

- Cuando la primoinfección (que suele ocurrir durante la infancia) se retrasa hasta la edad juvenil, algunos jóvenes desarrollan una enfermedad a la que conocemos como **Mononucleosis Infecciosa**.
- En los últimos años se ha hecho evidente que el VEB está también relacionado con muchos **síndromes linfoproliferativos** que se observan en pacientes inmunodeprimidos (SIDA, receptores de trasplante), sobre todo si son niños que sufren la primoinfección durante su periodo de inmunodeficiencia celular.

También se asocia con la leucoplaquia vellosa, una lesión blanquecina, no maligna, de la lengua vista especialmente en pacientes con SIDA.

### ***A. Enfermedades producidas por el VEB***

La **Mononucleosis infecciosa** es una enfermedad bastante común en los jóvenes, en la que después de un período de incubación prolongado (de 4-7 semanas) aparece fiebre, adenopatías generalizadas con esplenomegalia y faringitis, todo ello acompañado de malestar, anorexia y cansancio intenso. Con frecuencia se observan signos bioquímicos de afectación hepática. Es además muy característica la presencia de una intensa linfocitosis (“mononucleosis”) con linfocitos “atípicos” en sangre periférica. La enfermedad puede prolongarse durante varias semanas.



El VEB infecta inicialmente a las células epiteliales de la faringe e inmediatamente después a un tipo especial de linfocitos, los **linfocitos “B”** (los que se encargan de fabricar anticuerpos). Esta infección selectiva de los linfocitos B provoca en ellos la capacidad para **multiplicarse y proliferar indefinidamente** (se dice que son “inmortalizados”). La afectación faríngea y la proliferación linfocitaria explican la faringitis y la linfocitosis con adenopatías. Esta proliferación linfocitaria llega a ser de tal calibre que, para frenarla, tienen que entrar en juego los **linfocitos “T”** (“citotóxicos” y “supresores”: son los linfocitos “atípicos” que se observan en las extensiones de sangre). Normalmente lo consiguen y la clínica cesa.

Los cuadros linfoproliferativos que se observan en los pacientes inmunodeprimidos tienen que ver con la incapacidad de los linfocitos T (que son muy escasos y/o funcionan mal en estos pacientes) para detener la proliferación de los linfocitos B. En las personas normales siempre **persiste**, después de la proliferación abortada, un pequeño número de linfocitos B que no son eliminados y en los que el virus permanece en “**latencia**”.

De vez en cuando el virus se reactiva e intenta reiniciar el ciclo, pero el sistema inmune, si funciona correctamente, reacciona rápidamente interrumpiendo el proceso, que resulta totalmente asintomático. Sin embargo, en estos casos llega a producirse una cierta cantidad de virus que recontamina a las células faríngeas y es **eliminado a través de la saliva** (y puede así contagiar a otra persona no inmune).

### ***B. Epidemiología de la infección por VEB***

El virus latente en los linfocitos B se reactiva periódicamente de forma asintomática y se elimina con la saliva. El contagio se produce fundamentalmente por **intercambio de saliva** entre una persona con infección reactivada y otra no inmunizada (se conoce como la “enfermedad del beso”). Como ocurre con el resto de los Herpesvirus, el porcentaje de personas infectadas debe aproximarse al 100% conforme avanza la edad. Para la prevención no existen fármacos ni vacuna.

### ***C. Diagnóstico de la infección por VEB***

Se utiliza la prueba de **Paul-Bunnell-Davidson** basada en la presencia de anticuerpos “heterófilos” en estos pacientes. Una prueba positiva junto a una clínica compatible es suficiente para diagnosticar MI.

También es posible diagnosticar la enfermedad demostrando anticuerpos frente a la cápside vírica (VCA).

### ***D. Tratamiento de la infección por VEB***

No hay disponibles fármacos efectivos

## **HERPESVIRUS HUMANOS 6, 7 Y 8 (HVH-6, HVH-7 Y HVH-8)**

Recientemente descubiertos, los HVH-6 y 7 infectan y establecen **latencia** también en **linfocitos** y la infección es también prácticamente general en la población. La primoinfección tiende a producirse durante la infancia, probablemente por intercambio de saliva, y es con frecuencia asintomática, aunque ocasionalmente da lugar a enfermedad clínica. Se ha demostrado que **HVH-6** es la causa del “**exantema súbito**”, una enfermedad febril leve de los niños pequeños que cursa con un enrojecimiento característico de las mejillas. Además, tanto HVH-6 como HVH-7 pueden producir **cuadros febriles fugaces** y un síndrome clínico parecido a la Mononucleosis infecciosa. En los pacientes inmunodeprimidos pueden dar lugar a neumonitis.

Del HVH-8 sólo sabemos que se asocia a las células del **sarcoma de Kaposi** y también con determinados linfomas en pacientes con SIDA.