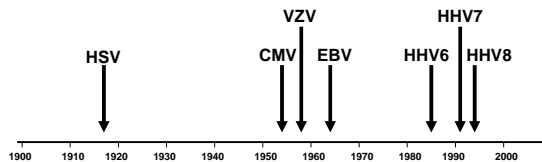


SCOPERTA DEGLI HERPESVIRUS



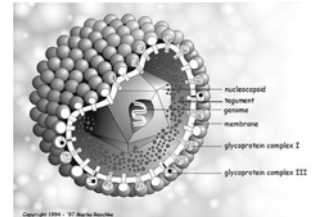
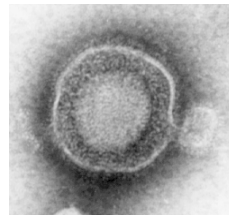
PROPRIETA' DEI VIRUS ERPETICI

•Dimensioni del virione 180 - 200nm

•Genoma 90 -145x10⁶ basi

•DNA lineare, a doppia elica

•Struttura icosaedrica provvista di envelope glicoproteico (i detergenti lo inattivano rapidamente)



HERPESVIRUS UMANI

■ α -herpesvirus

– Crescita rapida in numerosi tessuti, con distruzione delle cellule ospiti

■ β -herpesvirus

– Crescita lenta in un limitato numero di tipi cellulari

■ γ -herpesvirus

– Crescita lenta → immortalizzazione cellulare

HERPESVIRUS UMANI

Alpha herpesvirus	Beta herpesvirus	Gamma herpesvirus
Virus herpes simplex type 1 (HSV-1)	Citomegalovirus (CMV)	Virus di Epstein-Barr (EBV)
Virus herpes simplex tipo 2 (HSV-2)	Herpesvirus tipo 6 (HHV-6)	Herpesvirus tipo 8 (HHV-8)
Virus varicella-zoster (VZV)	Herpesvirus tipo 7 (HHV-7)	

VIRUS ERPETICI

- Crescente importanza clinica per:
 - Aumento della popolazione di pazienti immunodepressi
 - Associazione degli herpesvirus (sia quelli di vecchia che quelli di recente individuazione) con malattie ad eziologia non nota

HERPESVIRUS UMANI

- INFEZIONE PRIMARIA
- FASE DI LATENZA
- RIATTIVAZIONE (ricorrenze, recidive)
- REINFEZIONE

Virus	Infezione primaria	Riattivazione	Infezioni nell'immunodepresso	Sito di latenza	Associazione con tumori
HSV-1	Gengivostomatite, Cheratocongiuntivite, Herpes cutaneo, Herpes genitale, Encefalite	Herpes labiale, Cheratocongiuntivite, Herpes cutaneo, Encefalite	Gengivostomatite, Cheratocongiuntivite, Herpes cutaneo, Esofagite, Polmonite, epatite	Neuroni sensitivi	No
HSV-2	Herpes genitale, Herpes cutaneo, Gengivostomatite, Meningoencefalite, Herpes neonatale	Herpes genitale, Herpes cutaneo, Meningite asettica	Herpes genitale, Herpes cutaneo, Infezione disseminata	Neuroni sensitivi	Cancro cervice uterina (?)
VZV	Varicella	Herpes zoster	Infezione disseminata	Gangli nervosi sensitivi	No
CMV	Mononucleosi, Epatite, Malattia congenita	?	Epatite, Retinite, Polmonite, Encefalite, Colite, etc.	Monociti? Neutrofili?	No
EBV	Mononucleosi, Epatite, Encefalite	?	Sindromi linfoproliferative (mono- e policlonali)	B linfociti	Linfoma di Burkitt, linfoma SNC, altri linfomi, carcinoma nasofaringeo, etc.
HHV-6	Roseola infantum, Febbre e otite media, Encefalite	?	Polmonite? Encefalite?	Linfociti CD4?	Rari linfomi B-cellulari
HHV-7	Roseola infantum	?	?	Linfociti CD4?	No
HHV-8	?	?	Sarcoma di Kaposi	?	Sarcoma di Kaposi, M. di Castlemann, Linfoma cavità

Mononucleosi infettiva



MONONUCLEOSI INFETTIVA Epidemiologia

- Ubiquitaria; casi sporadici lungo tutto l'anno
- Infezione praticamente universale (soggetti adulti 90-95% EBV-sieropositivi)
- Età di acquisizione dell'infezione variabile (condizioni socio-economiche)
- Trasmissione mediante saliva, raramente col sangue
- Contagio per contatto stretto tra soggetto eliminatore e soggetto recettivo (EBV-sieronegativo)
 - Bacio (adolescenti/adulti)
 - Contatti all'interno della famiglia o negli asili (spesso attraverso oggetti: posate, piatti, bicchieri, giocattoli, etc.)

Eliminazione di EBV nella saliva

	Eliminatori %
Pazienti con mononucleosi infettiva	50-100%
Soggetti adulti sani EBV-sieropositivi	12-25%
Pazienti con leucemia, tumori solidi, linfomi, trapianto max renale, infezione da HIV	27-92%

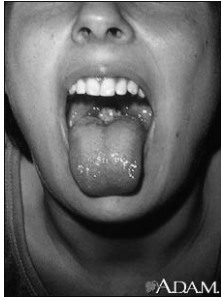
MONONUCLEOSI INFETTIVA Patogenesi

- Via di penetrazione: orofaringe
- Moltiplicazione nelle cellule epiteliali e nei linfociti B → linfonodi → sangue → sistema reticoloendoteliale
- Recettore cellulare per l'EBV
 - CR2, CD21: recettore per il C3d
 - Linfociti B, cell. epitelio nasofaringe, cellule dendritiche follicolari, cell. cervice uterina
- Il virus si attacca alle cellule bersaglio mediante le proteine dell'envelope gp350 e gp220

MONONUCLEOSI INFETTIVA Clinica

- Incubazione: non accertabile
- Esordio brusco
- FEBBRE 39°-40°C
- ANGINA (FARINGOTONSILLITE)
 - Gravità variabile (da eritematosa a pseudo-membranosa)
- LINFOADENOPATIA
 - Localizzata (laterocerv. ant. e post.) o diffusa (ascellare, inguinale, epitrocleare, profonda)
 - Linfonodi di dimensioni da pisello a noce, duro-elastici, mobili, lievemente dolenti, cute integra
- SPLENOMEGALIA
 - Circa 50% dei casi
 - Consistenza molle, friabile (rottura!)

Mononucleosi infettiva



Mononucleosi infettiva



Mononucleosi infettiva



MONONUCLEOSI INFETTIVA Clinica

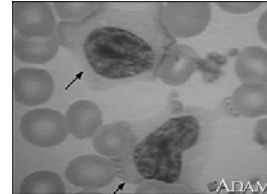
- Epatomegalia, ittero, esantema (da roseoliforme a petecchiale; max dopo ampicillina)
- Altre manifestazioni (rare):
 - Neurologiche (meningiti, meningoencefaliti, s. di Guillain-Barré)
 - Epatite grave, miocardite, sindrome emorragica (piastrinopenia), polmonite, nefrite
- Risoluzione
 - Febbre e angina: 10 giorni
 - Linfadenopatia: 15-20 giorni
 - Splenomegalia: diverse settimane

MONONUCLEOSI INFETTIVA Esami di laboratorio

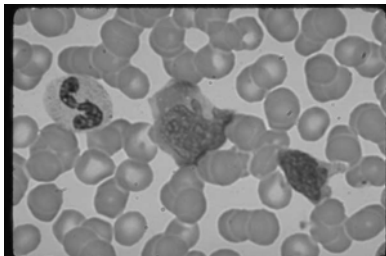
■ Emocromo

- Leucocitosi (globuli bianchi 12000-20000/ mmc) con linfomonocitosi (50-95%)
- Linfociti atipici (virociti)
- Anemia emolitica
- Piastrinopenia
- Aumento delle transaminasi (fino a 6-7 x V.N.)

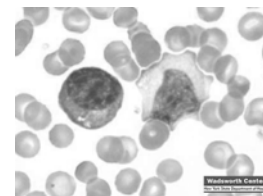
Mononucleosi infettiva



Mononucleosi infettiva



Mononucleosi infettiva



MONONUCLEOSI INFETTIVA Diagnosi sierologica

- Reazione di Paul-Bunnell
 - Agglutinazione di emazie di montone da parte del siero di pazienti con mononucleosi da EBV
 - Reazioni falsamente positive per
 - Ab eterofili
 - nei soggetti normali (sensibilizzazione all'ag di Forssmann)
 - nei soggetti che hanno ricevuto sieroterapia con siero eterologo

MONONUCLEOSI INFETTIVA Diagnosi sierologica

- Modificazione di Davidsohn: pre-adsorbimento del siero su rene di cavia (adsorbe gli ab eterofili dei soggetti normali e sieroterapizzati, ma non dei soggetti con mononucleosi) e su emazie di bue (adsorbe ab eterofili dei soggetti con mononucleosi e sieroterapizzati, ma non dei soggetti normali)
- Positività: titolo almeno di 1:40

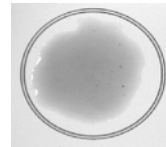
MONONUCLEOSI INFETTIVA Diagnosi sierologica

MONOSPOT

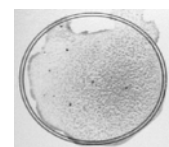
Usa emazie di cavallo, che sono più sensibili all'azione degli anticorpi anti-EBV rispetto agli anticorpi aspecifici



MONONUCLEOSI INFETTIVA Diagnosi sierologica



TEST
NEGATIVO

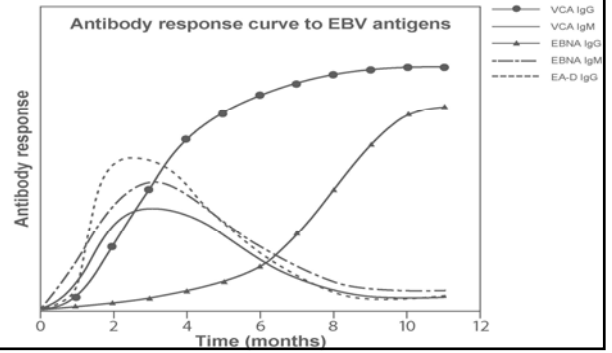


TEST
POSITIVO

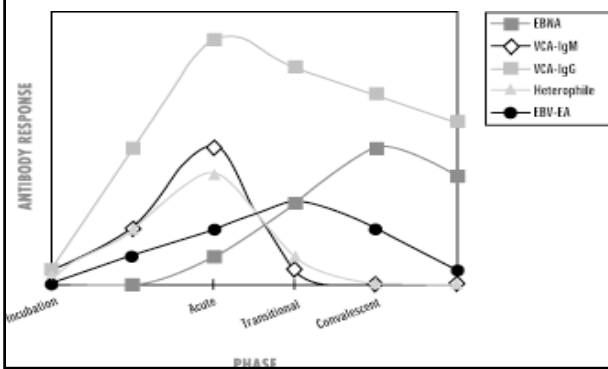
MONONUCLEOSI INFETTIVA Diagnosi sierologica

- Ricerca ab specifici anti-EBV
 - Anti-VCA (Viral Capsid Antigen) IgG e IgM
 - Anti-EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen)
 - Anti-EA (Early Antigen)

Anticorpi specifici anti-EBV



Anticorpi specifici anti-EBV



MONONUCLEOSI INFETTIVA Profilassi

- Nessuna
- Non esiste vaccino

MONONUCLEOSI INFETTIVA

Terapia

- **Terapia antivirale: non considerata utile!**
 - I sintomi della mononucleosi compaiono molto tempo dopo l'infezione primaria
 - I sintomi della mononucleosi sono causati dalla risposta umorale policlonale indotta dall'EBV piuttosto che dalla replica virale
- **Terapia cortisonica (prednisone 40-80 mg/die)**
In caso di:
 - Ostruzione vie aeree
 - Piastrinopenia grave
 - Anemia emolitica
 - Nevrossite, miocardite, pericardite

FINE

MONONUCLEOSI INFETTIVA

- Virus di Epstein-Barr (EBV, HHV-4)
- Gamma-herpesvirus
- 180-200 nm, DNA doppia elica
- 2 tipi principali (A e B; 1 e 2)