



Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus

I. Tinoco Racero, N. Caro Gómez, C. Rodríguez Leal y E. López Tinoco

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

Palabras Clave:

- Virus de Epstein-Barr
- Mononucleosis infecciosa
- Citomegalovirus

Keywords:

- Epstein-Barr virus
- Infectious mononucleosis
- Cytomegalovirus

Resumen

La infección por el virus de Epstein-Barr es la causa más frecuente de la mononucleosis infecciosa. Describimos su diagnóstico y los distintos patrones serológicos que se pueden presentar, así como sus principales complicaciones, relación con el desarrollo de neoplasias, síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes. No existe un tratamiento efectivo. El citomegalovirus es la segunda causa de síndrome mononucleósido, la primera de infección congénita en nuestro medio y presenta gran morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente trasplantados de órganos sólidos, médula ósea e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Su tratamiento se basa en los antiviricos, sobre todo ganciclovir y valganciclovir. Describimos su manejo, efectos adversos, principales alternativas, nuevos fármacos y profilaxis.

Abstract

Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus

Infections by Epstein-Barr virus is the most common cause of infectious mononucleosis. We describe the diagnosis and different serological patterns, as well as its major complications related to the development of malignancies, lymphoproliferative disorders and autoimmune diseases. There is no effective treatment. Cytomegalovirus is the second cause of mononucleosis syndrome and the first of congenital infection in our environment. It has a high morbidity and mortality in immunocompromised patients, mainly solid organ transplants, bone marrow and coinfection by human immunodeficiency virus. Its treatment is based on antivirals, mainly ganciclovir and valganciclovir. We describe its management, adverse effects, new drugs and prophylaxis.

Infección por el virus de Epstein-Barr

Concepto

El virus de Epstein-Barr (VEB) fue descrito en el año 1964 en cultivos celulares que provenían de muestras del linfoma de Burkitt africano¹. En países desarrollados, sobre todo en poblaciones de alto nivel socioeconómico, la mitad de la población tiene la enfermedad entre el primer y el quinto año de vida, cursando de forma asintomática o como cuadros víricos inespecíficos de corta duración; el 90-95 % de los adultos han pasado la infección². La mejora en las condiciones

sociosanitarias conlleva un retraso en la edad de aparición de la primoinfección por el VEB; según aumenta la edad, la posibilidad de que la infección sea sintomática es mayor y de mayor gravedad³⁻⁵. La mononucleosis infecciosa (MI) es el síndrome clínico más frecuentemente asociado con la infección primaria por el VEB.

Etiopatogenia

El VEB o virus herpes humano tipo 4 es un virus perteneciente a la familia *Herpesviridae* dentro de la subfamilia *Gam-*

maherpesviridae, prototipo del *genus Lymphocryptovirus*. Tiene una doble cadena de ADN de 172 Kb, encapsulada en una cápside isocáedrica de unos 100 nm, que protege la información genética y se rodea de una envoltura proteolípida compleja, con al menos 6 proteínas necesarias para asegurar la infección de las células diana y el ensamblaje y salida de los nuevos viriones^{2,6}. Se han identificado 2 tipos de VEB, el VEB-1 y VEB-2; en Europa y Estados Unidos es 10 veces más frecuente el tipo VEB-1, pero están equitativamente distribuidos en otros entornos como África.

Su vía de contagio habitual es a través de la saliva, aunque está descrita también la transmisión sexual y por hemoderivados, y se ha aislado el virus en la leche materna⁷. Más del 90 % de los pacientes no recuerdan contacto con una persona enferma, pues el virus puede permanecer durante meses en la orofaringe de pacientes que ya han pasado la enfermedad.

A través de la saliva, llega al epitelio orofaríngeo y glándulas salivares donde infecta a las células epiteliales. Se multiplica, estableciendo procesos líticos. Los viriones infectan a los linfocitos B que transitan en la proximidad o directamente en las criptas tonsilares. La entrada del virus en la célula linfocítica es un proceso muy complejo, se inicia con la unión de la glicoproteína vírica gp 350/220 al receptor de superficie de los linfocitos B CD21, que es el receptor para el componente C3d del complemento, también llamado receptor tipo 2 del complemento (CR2). La entrada del virus en la célula ocurre por endocitosis. Cuando el virus entra en el citoplasma se produce un proceso de decapsidación y transporte del ADN al núcleo. En el momento en que esta molécula de ADN alcanza el núcleo adquiere una morfología circular y forma un episoma. Después de la infección, los linfocitos B comienzan el ciclo celular y proliferan continuamente en un proceso denominado transformación o inmortalización, dando lugar a líneas de células linfoblastoides inmortalizadas, pudiéndose propagar *in vitro* indefinidamente.

La infección de los linfocitos B por el VEB se caracteriza por un estado de latencia vírica, en el cual y debido a la acción de enzimas celulares del huésped sobre el episoma se producen *in vitro* una serie de moléculas, destacando las siguientes: proteínas de membrana de infección latente (LMP1 y LMP2), antígenos nucleares (EBNA), dos pequeños fragmentos de ARN no codificantes (EBER), así como otras moléculas de ARN que pudieran codificar proteínas (BART)^{6,8}. La proliferación y expansión de los linfocitos B infectados junto con las células T reactivas dan lugar al crecimiento del tejido linfocítico.

El virus se propaga a través de la sangre. Durante la fase de infección aguda por el VEB, más de 1 de cada 100 linfocitos B de sangre periférica están infectados; sin embargo, tras la infección primaria, el VEB sólo se detecta entre 1-50 linfocitos circulantes/millón, que gracias a la expresión restringida de los antígenos de latencia son capaces de perdurar, a pesar de la vigilancia inmune.

La infección por el VEB provoca una respuesta tanto celular como humoral, predominando la primera en el control de la infección. En la fase inicial de la infección, la acción combinada de células NK (*natural killer*) y linfocitos T (CD4+ y CD8+) controlan la proliferación de los linfocitos B infectados. En las primeras fases de la infección hasta el 50

% de los linfocitos circulantes son activos frente a los antígenos del ciclo lítico del virus, demostrándose anticuerpos específicos contra los antígenos de la cápside viral (VCA) y antígenos tempranos (EA). Posteriormente, cuando la infección latente se ha establecido, la respuesta inmune se dirige contra los antígenos de latencia, especialmente EBNA3. El VEB ha desarrollado múltiples estrategias para eludir esta respuesta inmune: produce la proteína BCRF1, con una similitud del 70 % con la citosina inmunomoduladora interleucina 10, intentando así inhibir la síntesis del interferón γ ; y la proteína BARF1 que interfiere en la expresión del interferón α por los monocitos. La hiperproducción de bcl-2 previene la apoptosis de las células del huésped. Finalmente ha desarrollado una estrategia para persistir en el compartimento de los linfocitos B de memoria, manteniendo las células que expresan únicamente EBNA1, que es resistente a la degradación por el proteosoma celular y elude ser presentado como antígeno⁶.

Manifestaciones clínicas

Mononucleosis infecciosa

Es la manifestación clínica más frecuente y mejor conocida del VEB. Su presentación difiere en función del rango de edad en el que se presenta. El grupo de edad más afectado está entre los 10 y 20 años con tasas de incidencia de 6-8 casos por 1000 habitantes/año.

El periodo de incubación varía entre 4 y 6 semanas y está precedido por unos pródromos (astenia, febrícula, mialgias) de 1-2 semanas. A continuación se desarrolla el cuadro típico, con fiebre, odinofagia y datos exploratorios de inflamación faríngea y linfadenopatías. Los ganglios laterocervicales son los más afectados. Esta tríada típica se presenta en más del 50 % de los pacientes. Otras manifestaciones se indican en la tabla 1. Los hallazgos exploratorios más frecuentes, además de los mencionados, son enantema palatino (5-13 %), esplenomegalia, habitualmente detectada por ecografía (50-63 %), hepatomegalia (6-14 %) y *rash* macular o maculopapular que aparece en un 5 % de los pacientes, incrementándose hasta más del 70 % en los que toman penicilinas o amoxicilina; la prevalencia del *rash* tras betalactámicos es muy inferior en estudios más recientes⁹. Existen formas "glandulares" en las que predominan las linfadenopatías, prácticamente sin síntomas faríngeos y formas "sistémicas", casi sin molestias faríngeas ni adenopatías^{3,6,10} (tabla 1).

La evolución es generalmente buena. La mayoría de las manifestaciones desaparecen al final de la cuarta semana, aunque las adenopatías y la astenia se resuelven más lentamente. Hay síntomas como la astenia y la hipersomnia que se pueden prolongar en el tiempo (hasta un 10 % lo presentan 6 meses después de la enfermedad)^{2,11}. Su asociación con el síndrome de fatiga crónica está cuestionada.

Se pueden presentar diversas complicaciones, en ocasiones potencialmente fatales. Las complicaciones hematológicas se observan en más del 25 % de los casos y son habitualmente leves. Incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico y coagulación in-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3805807>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3805807>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)