

Mononucleosis infecciosa

Clasificación

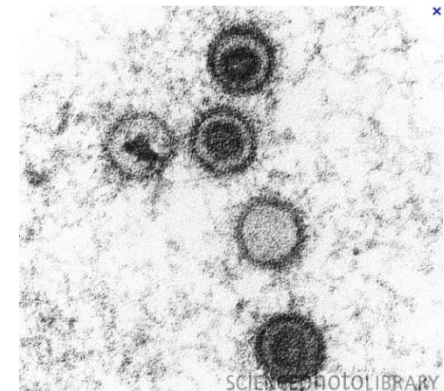
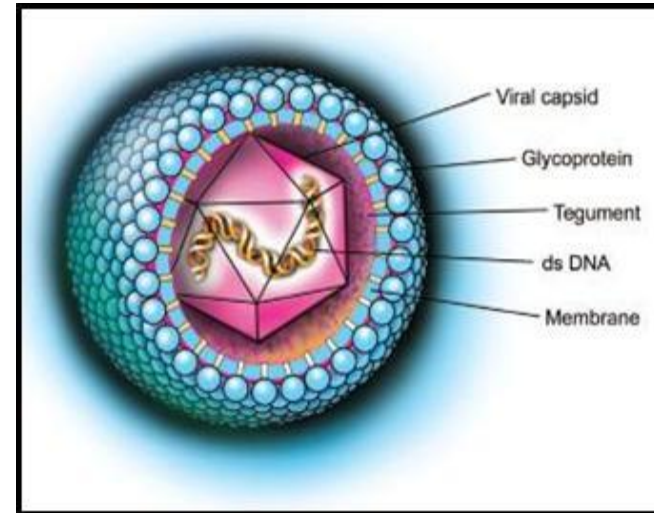
Orden Herpesvirales

Familia *Herpesviridae*

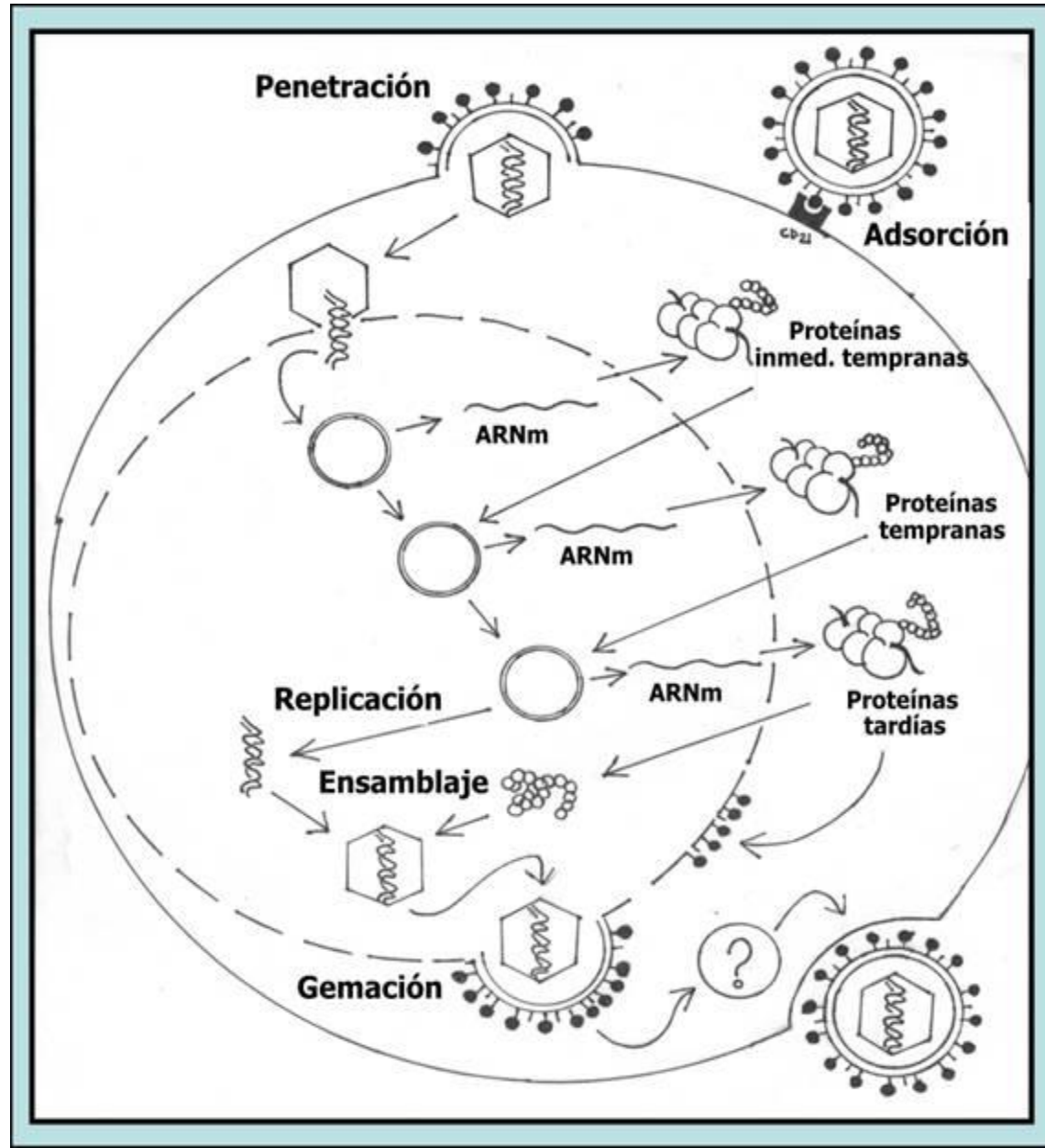
Alfaherpesvirinae	Simplexvirus	Human herpes 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2)
	Varicellovirus	Human herpes 3 (VZV)
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Human herpes 5 (CMV)
	Roseolovirus	Human herpes 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7)
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Human herpes 4 (EBV) Human herpes 8 (HHV-8)

Características del Virión

- Tamaño 120 - 260 nm
- Doble cadena de ADN lineal
- Genoma 184 kpb
- Cápside icosaédrica: 162 capsómeros
- Envoltura con glicoproteínas en forma de espículas
- Tegumento: material amorfo entre la envoltura y cápside que contiene proteínas.
- Núcleo: forma toroideo

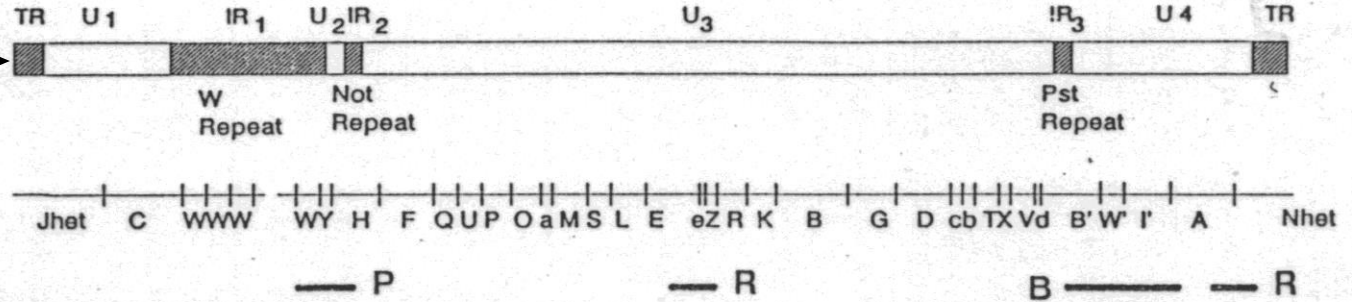


Ciclo replicativo

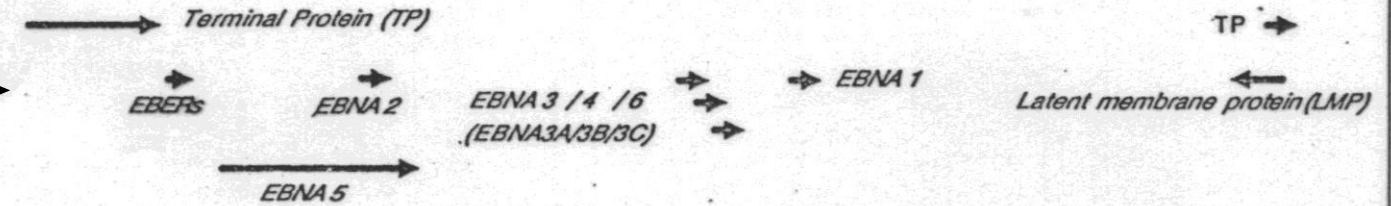


Organización del Genoma

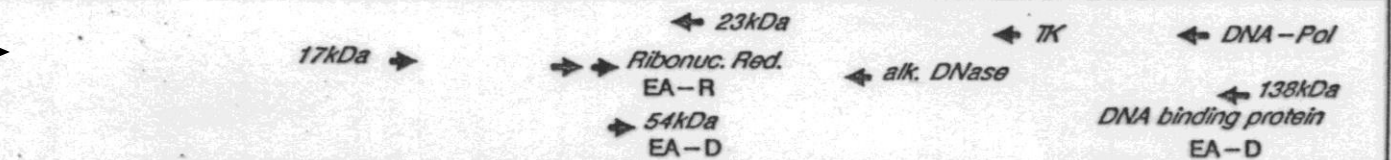
Genoma ADNdc



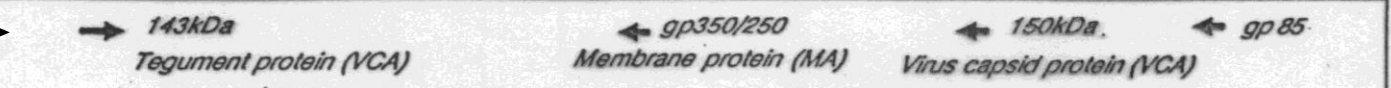
Proteínas de latencia



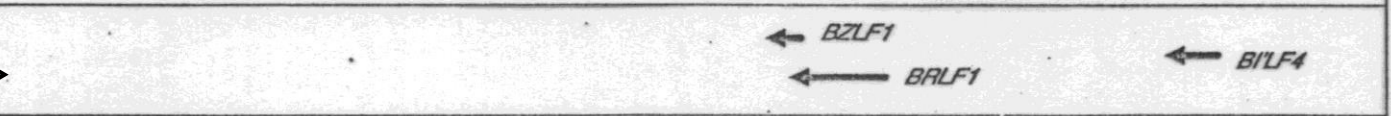
Proteínas tempranas



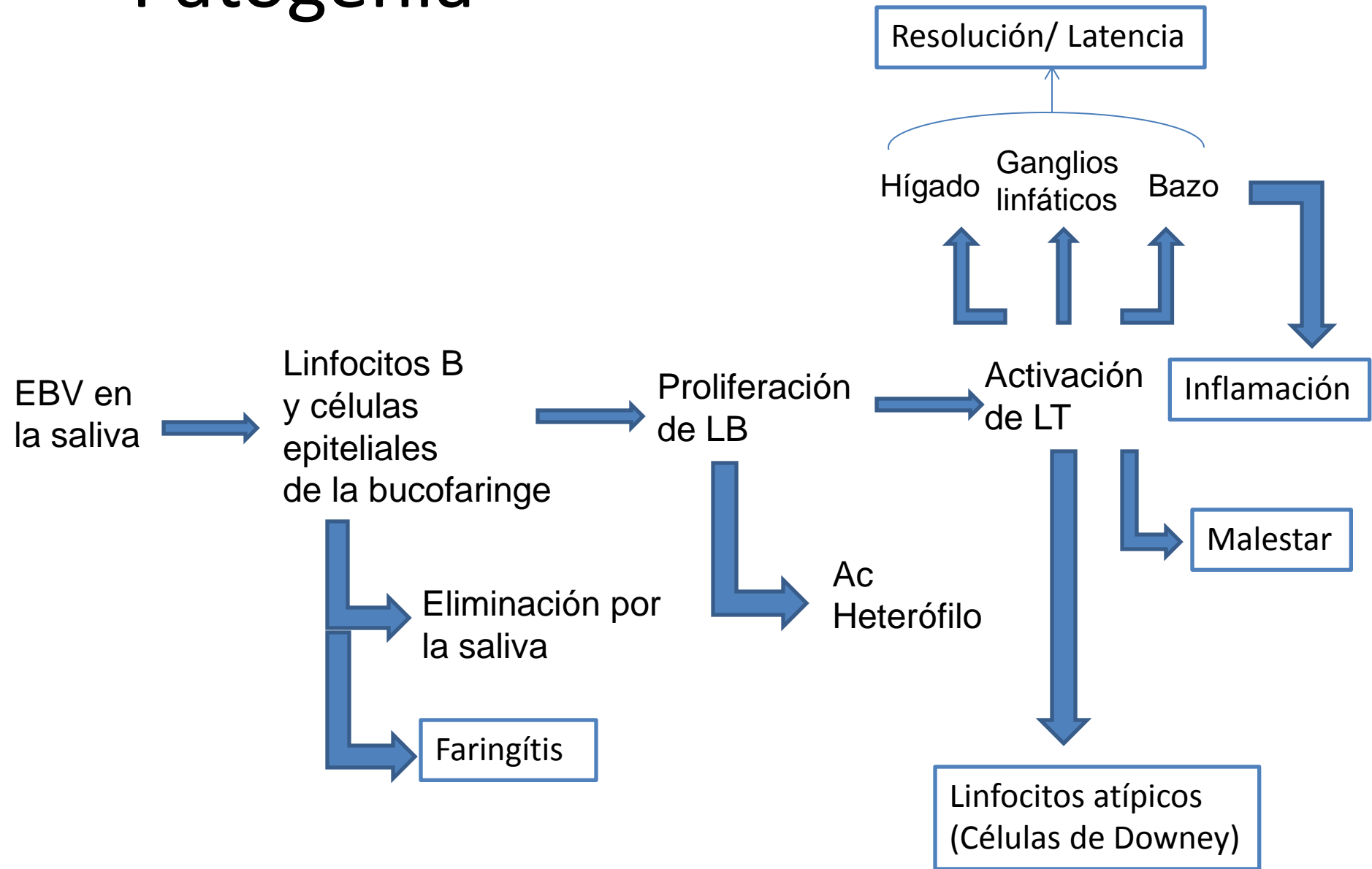
Proteínas tardías



Proteínas inmediatamente tempranas



Patogenia



Tipos de antígenos de EBV

Nombre	Abreviatura	Características	Asociación biológica	Asociación clínica
Antígeno Nuclear	EBNA	Nuclear	Antígeno no estructural; es el primero en aparecer y se une al DNA celular. Está en todas las células transformadas.	Ac-anti-EBNA se desarrollan tardíamente en la infección
Antígeno Temprano	AT-R	Citoplasma	AT-R aparece antes que AT-D. Es el primer signo de que la célula entra en estado lítico.	Aparece en L. de Burkitt.
	AT-D	Difuso: citoplasma y núcleo		Aparece en la MI.
Antígeno Cápside	VCA	Citoplasma	Es un antígeno tardío. Se detecta en las células productoras de virus.	IgM-VCA es transitoria. IgG-VCA es persistente
Antígeno de Membrana	LPM	Superficie celular	Glicoproteínas de envoltura	Se observa en las células transformadas y no productoras de virus

Latencia

- Tipos de latencia: relacionado con el N° de genes expresan en la célula latente
- Latencia en forma episomal

Latencia	Proteínas	Funciones	
I	EBNA 1 RNA EBERS	No es reconocido por LT, mantiene N° copias ADN viral en la replicación celular	+ la persistencia
II	EBNA 1 EBERS, BAMH1 LMP1 y 2	Proteínas que se dirigen a la membrana celular	
III	EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C EBERS, LMP1 y 2	Factores asociados a la transcripción de genes virales y celulares	+ la proliferación

Epidemiología

- Es un virus de distribución universal
- Único reservorio: humano
- El 90% de los adultos han sido infectados.
- Primoinfección:
 - países subdesarrollados → infancia, subclínica
 - países desarrollados → adolescencia (“enfermedad del beso”), con síntomas asociados.
- Existen dos subtipos EBV-1 y EBV-2 (≠ en genes de latencia)
- Transmisión: saliva, sangre, secreciones genitales

Mononucleosis Infecciosa

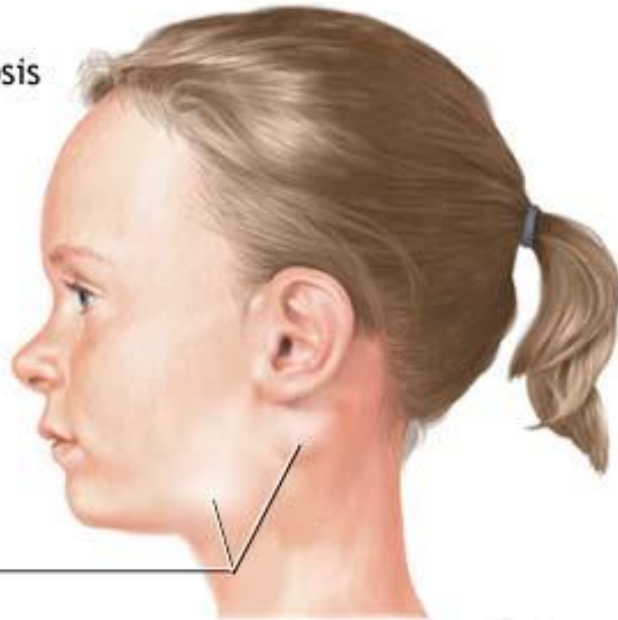
- Es la forma clínica típica de **la infección primaria por el EBV**.
- Niños infección leve o asintomática.
- Adultos o adolescentes cuadros sintomáticos de MI
- Período de incubación: 4 a 6 semanas

- Signos y síntomas: escalofríos, cansancio, **fiebre**, malestar general, debilidad generalizada, anorexia, mialgias, dolor de cabeza, vómitos, artralgias, tos, Rash
- **La tríada de faringitis, fiebre y linfadenopatías.**
- **Hepatomegalia, esplenomegalia**

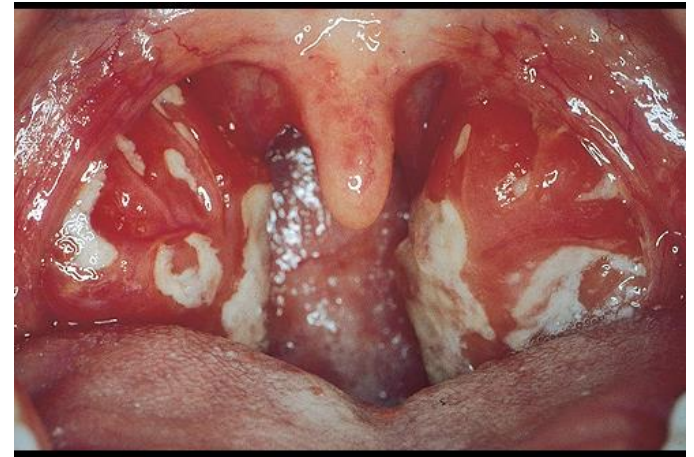
- Evolución: remisión espontánea a las 3 o 4 semanas.

La mononucleosis causa:

- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de garganta
- Glándulas linfáticas hinchadas



ADAM.



Hipertrofia de las amígdalas,
con exudado puntáceo

COMPLICACIONES

Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia
Respiratorias	Faringitis estreptocócica, obstrucción laringe, neumonía, pleuritis, etc.
Esplénicas	Ruptura
Hepáticas	Hepatitis, necrosis hepática masiva
Dermatológicas	Rash asociado a ampicilina, acrocianosis
Renales	Nefritis intersticial, glomerulonefritis, etc
Neurológicas	Síndrome Guillan-Barre, S. Reye, Mielitis trasversa, Encefalitis
Inmunológicas	Anergia, hipogamaglobulinemia
Cardiacas	Miocarditis, pericarditis

Enfermedades malignas asociadas a EBV

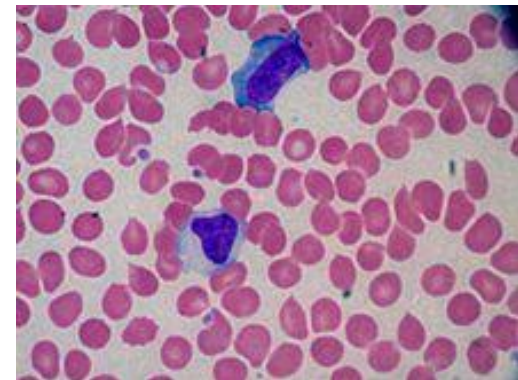
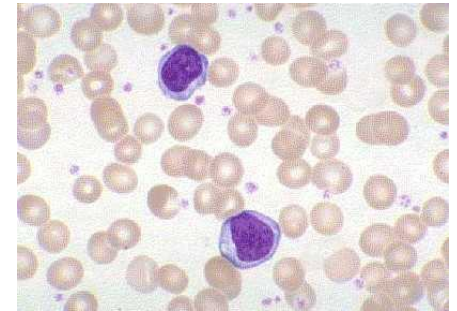
Tumor	Subtype	Typical latent period ^a	EBV association (%) ^b	EBV antigen expression ^c	Latency
Burkitt's lymphoma	Endemic	3–8 y post-EBV	100	EBNA1	I
	Sporadic	3–8 y post-EBV	15–85		
	AIDS-associated	3–8 y post-HIV	30–40		
Gastric carcinoma	UCNT	>30 y post-EBV	100	EBNA1, LMP2	I/II
	Adenocarcinoma	>30 y post-EBV	5–15		
Nasopharyngeal carcinoma	Nonkeratinizing	>30 y post-EBV	100	EBNA1, [LMP1] LMP2	I/II
	Keratinizing	>30 y post-EBV	30–100		
T-cell lymphoma	VAHS-associated	1–2 y post-EBV	100	EBNA1, [LMP1] LMP2	I/II
	Nasal NK and T-cell	>30 y post-EBV	100		
Hodgkin's disease	Mixed cell, lymphocyte depleted	>10 y post-EBV	60–80	EBNA1, LMP1, LMP2	II
	Nodular sclerosing	>10 y post-EBV	20–40		
PTLD-like lymphoma	Immunodeficiency	<3 mo post-EBV	100	EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C, -LP, LMP1, LMP2	III
	Posttransplantation	<1 y posttransplantation	>90		
	AIDS-associated	>8 y post-HIV	>80		
Leiomyosarcoma	Immunodeficiency	?<3 y post-EBV	?100	?	?
	Posttransplantation	?<3 y posttransplantation	?100		
	AIDS-associated	?<3 y post-EBV	?100		

Diagnóstico diferencial

- Citomegalovirus (CMV)
- Herpesvirus humano-6 (HHV-6)
- Herpes Simplex 1
- Rubéola
- HBV
- HIV
- *Toxoplasma gondii*

Diagnóstico

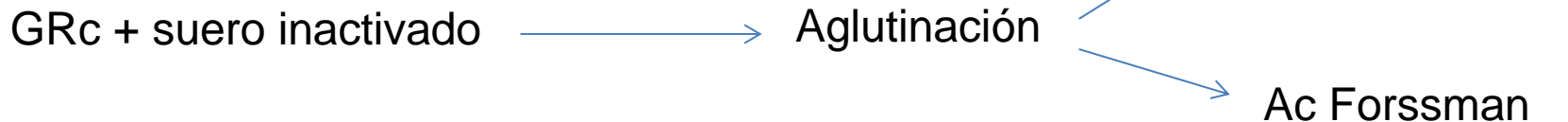
- Características clínicas
- Características hematológicas:
Linfocitosis: $L > 50\%$ leucocitos
Linfocitos atípicos (LT CD8) $> 10\%$
- Serología: - Ac inespecíficos
- Ac específicos



Ac Heterófilos

- **Ac Heterófilos no Forssman:** IgM anti-Ag-GR-ovejas, caballos, bovinos
- No son específicos, pero se los detecta en MNI

1. **Rn Paul Bunnell:**



2. **Rn Davidson:** reacción diferencial, elimino Ac Forssman

GRc + suero inactivado y absorbido (con células de riñón de cobayo)

Comparar título con PB

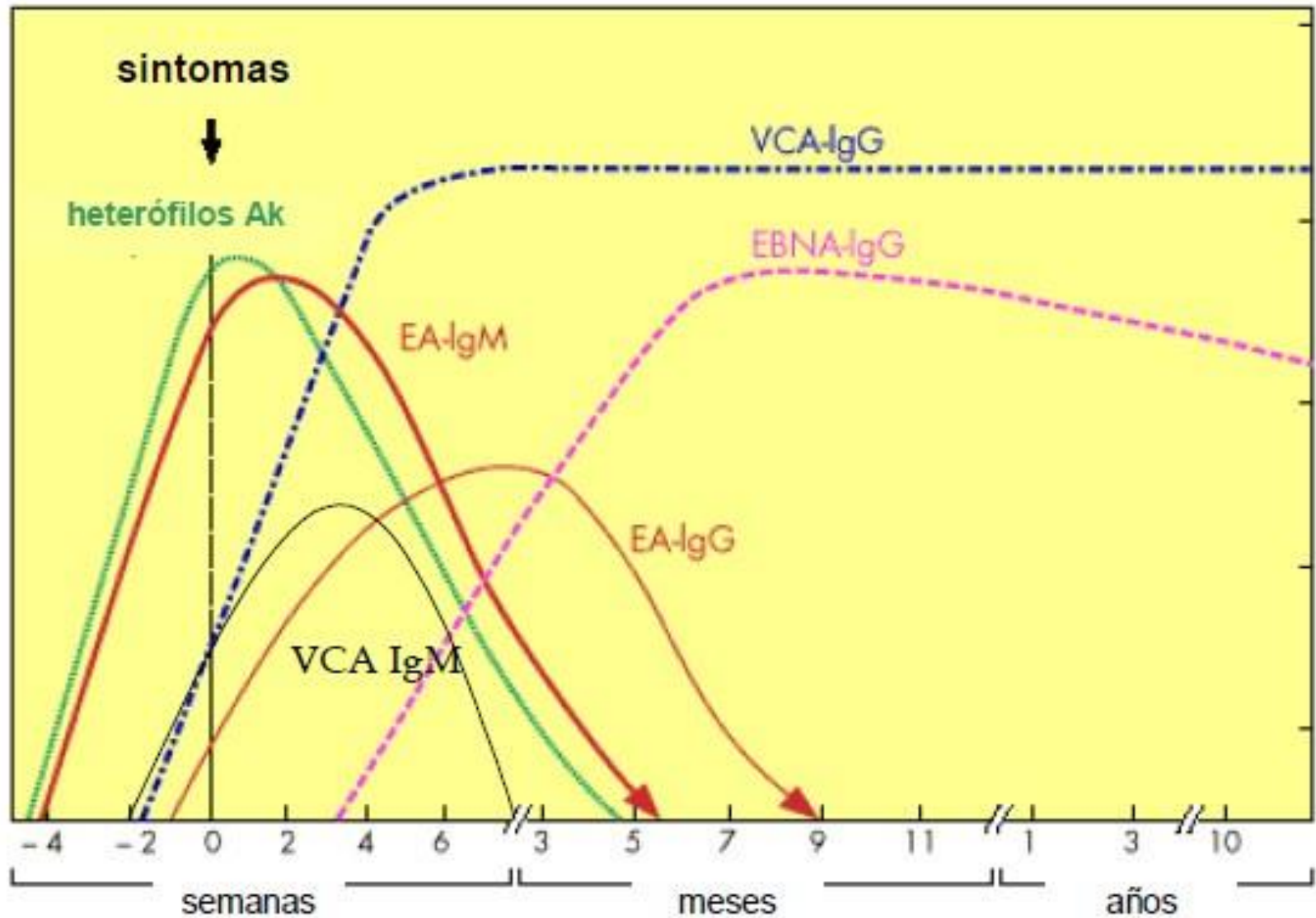
3. **Monotest:** aglutinación en placa

Sensibilidad: GR oveja < GR caballo < GR bovino

Pacientes con MI por EBV	Ac Heterófilos Positivos	Ac Heterófilos Negativos
Adultos	85 -90 %	10 – 15 %
Niños	< 50 %	> 50 %

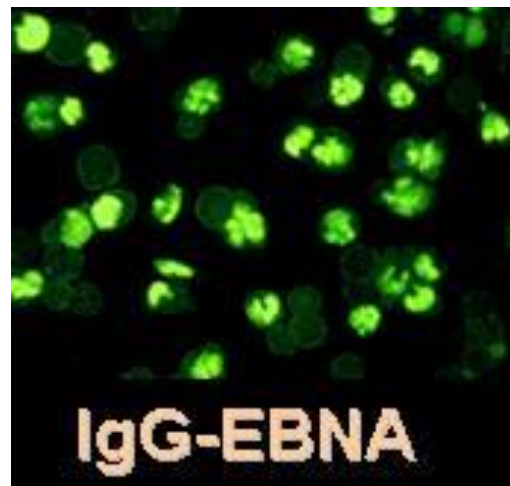
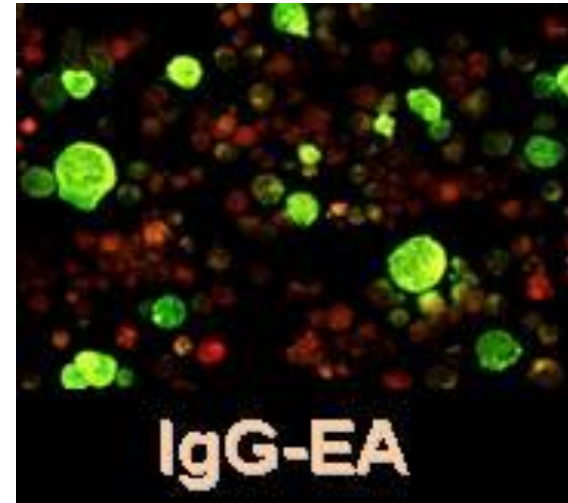
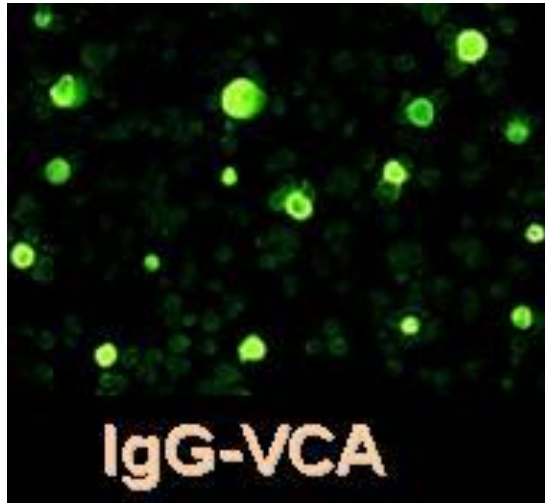
Falsos positivos: Leucemias, linfoma, hepatitis virales

Curso serológico de la infección por EBV



	Susceptible	Infección Primaria	Convalecencia	Infección pasada	Reactivación
VCA IgM	-	+	+/-	-	-
VCA IgG	-	+	+	+	+
EA IgG	-	+/-	+	-	+
Ac EBNA	-	-	+/-	+	+

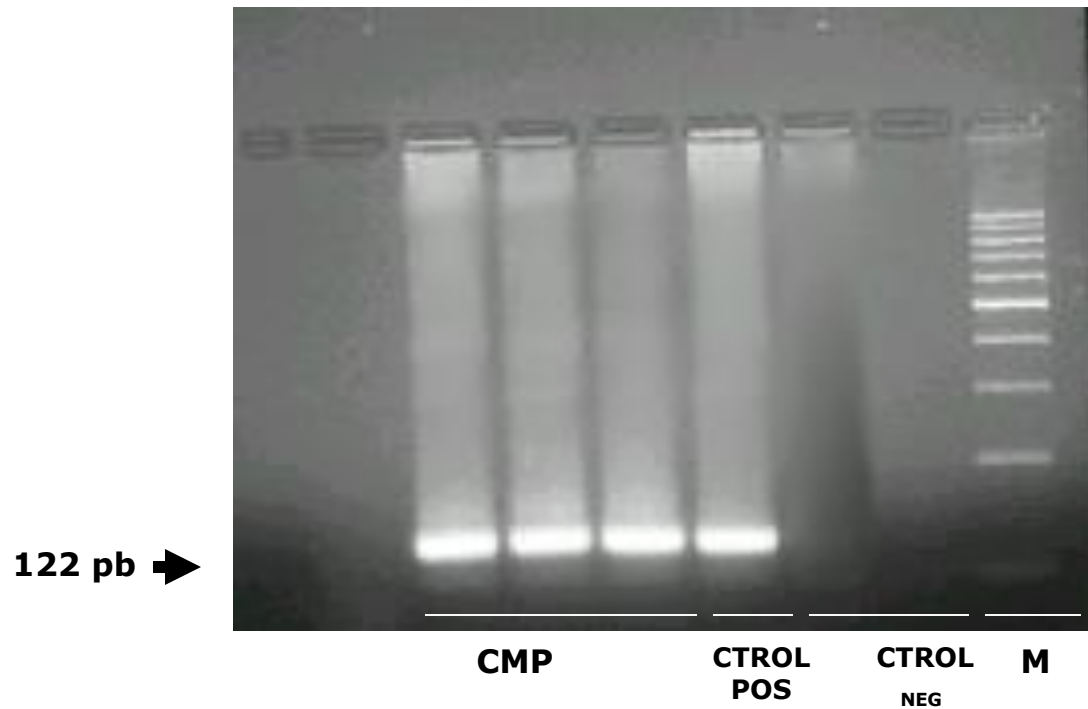
IFI



Anti-complemento
ACIF

Detección del genoma

Muestra: Células Mononucleares Periféricas (CMP)



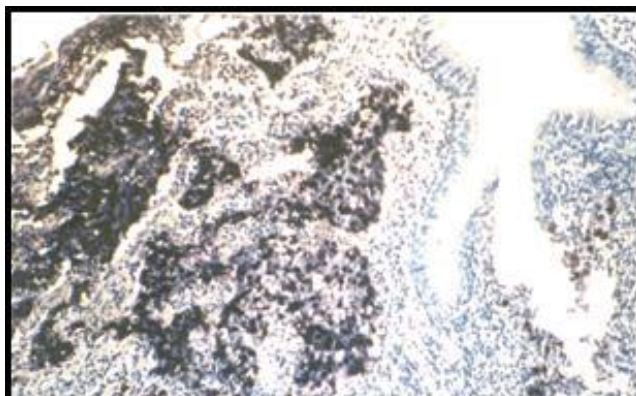
Otros agentes

- CMV - HHV-6
- Detección de IgM
- Seroconversión de IgG
- Técnicas : ELISA, IFI

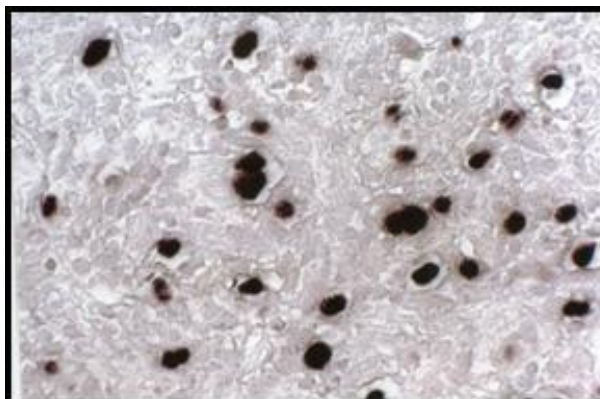
- CMV
- Directo: muestra: Orina, secreciones respiratorias, sangre

- Antigenemia pp65
- Shell Vial
- PCR

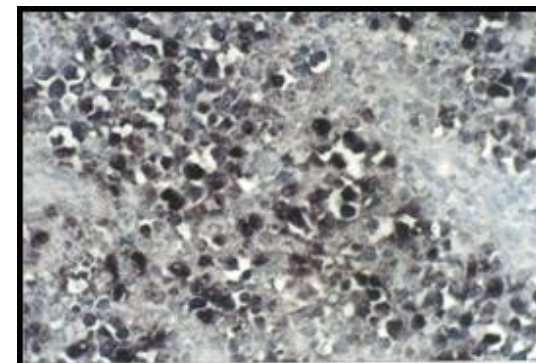
Hibridización *in situ* para EBERs



Carcinoma nasofaríngeo

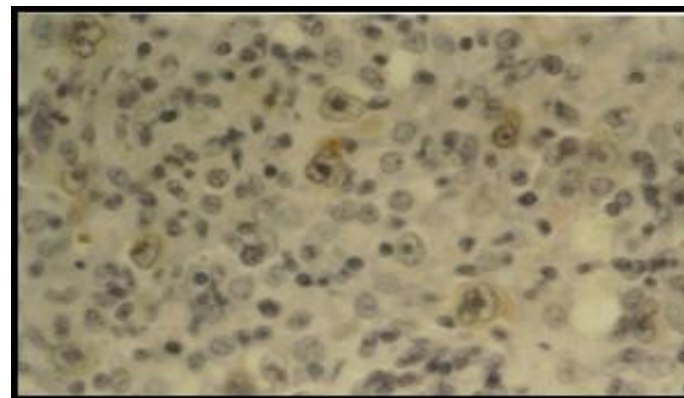
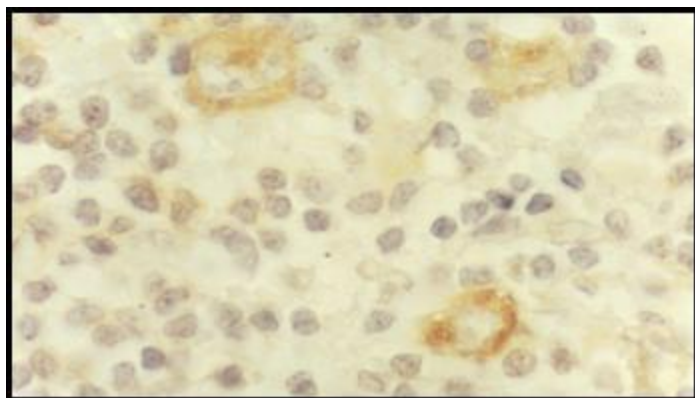


Linfoma de Hodgkin



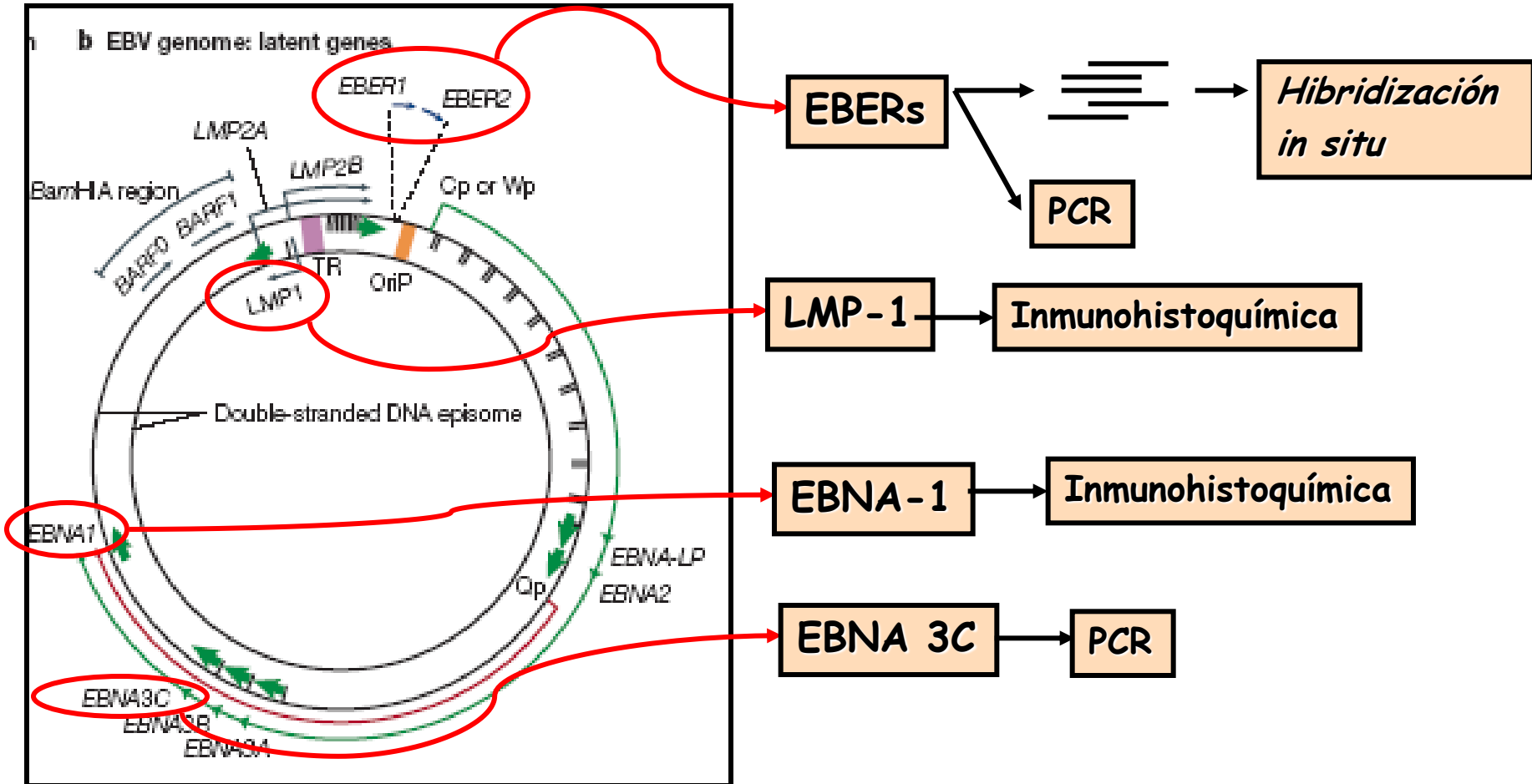
Linfoma anaplásico a grandes células T

Inmunomarcación de antígenos virales



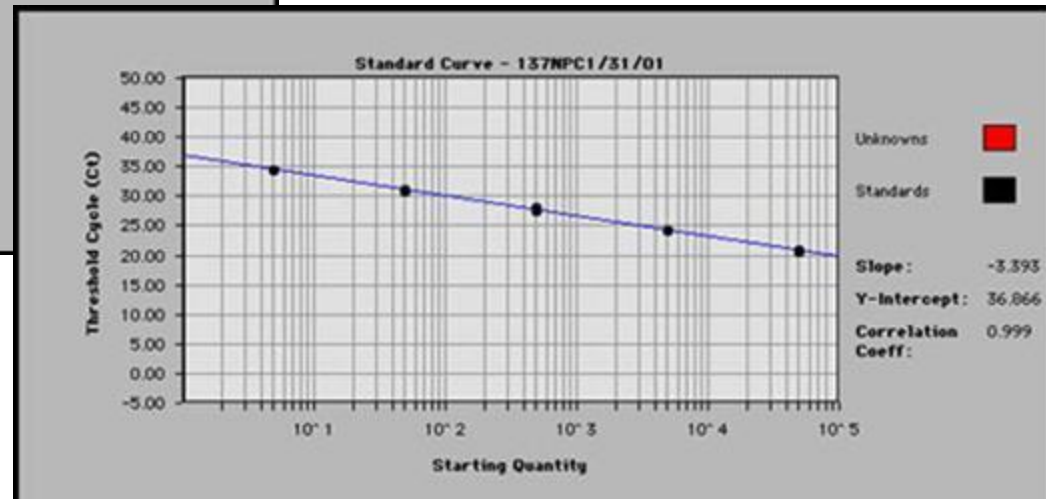
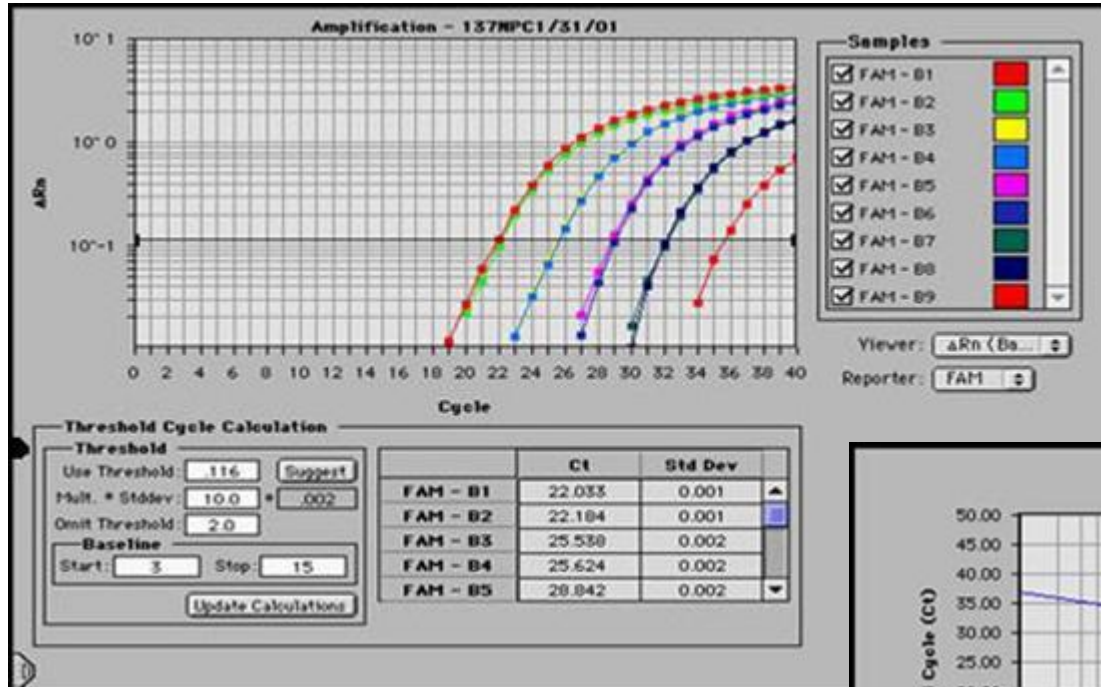
Linfoma de Hodgkin LMP-1+

Epstein Barr Virus



EBV

PCR en tiempo real



- ✓ PTLD
- ✓ Carcinoma nasofaríngeo
- ✓ Linfoma de SNC HIV+