

Classificação dos herpesvirus humanos

Família: Herpesviridae

HHV-6

Vírus muito comum (ubiquitários), apresentam uma prevalência alta.

A soroprevalência do herpes simples tipo II não é tão alta (chega a 40-50%).

A primeira vez que esse vírus foi isolado foi por acaso: estava-se cultivando células mononucleares do sangue periférico de pcts com AIDs ou outra desordem (6 pcts). Células in vitro com IL-2: as células apresentavam efeito citopático (a célula apresentava forma alterada). NO ME viu-se partículas semelhantes ao herpes: um vírus que não tinha sido detectado: vírus linfotrópico para célula B humana (HBLV). Depois viram que ele tinha mais afinidade pelo célula T.

O herpes tipo 6 podem ser divididos em duas variâncias:

Sugere-se que esses herpes sejam divididos em espécies diferentes (dos 150 herpes, 8-9, são patogênicos).

O 6B parece ser mais comum do que o 6^a.

HHV6A:

HHV6B

Soroprevalência para herpes 6 (também para herpes 7 porque não existe teste que os diferenciem) > 95% (70-100%). Muito alta no mundo todo.

Tropismo: quantidade de células possíveis que ele pode infectar. Slide.

Outro vírus que tem espectro grande de células possíveis é o citomegalovírus.

Como é um roseolovírus (herpes 7 também causa isso) causa exantemas.

Distribuição tecidual entre as variantes A e B: o A não é detectado em glândulas salivares então não se sabe ao certo como que ele é transmitido. Acredita-se que seja por secreções orais.

A saliva é a principal forma de transmissão, mas não a única.

O HHV6 é o que tem o maior neurotropismo conhecido.

Soro de paciente com exantema súbito: encontra-se a variante B mas não a A. Ou seja, não há doença atribuída a variante A.

A VARIANTE A NÃO ESTÁ ASSOCIADA A NENHUMA DOENÇA.

Doença associada: em algumas situações clínicas encontram-se o vírus, o que não significam que os vírus sejam a causa da doença.

Infecção primária:

Se dá principalmente no primeiro ano de vida, especialmente dos 6M aos 2 anos. Não é comum a infecção em adultos.

A transmissão mais importante se dá pela saliva. Depois de um período de incubação de 1-2 sem o pct pode não apresentar sintomas, ou apresentar doença febril ou um exantema súbito (doença comum e facilmente identificada pelo pediatra). A criança apresenta uma febre que logo após ser abaixada cede lugar ao exantema (daí o nome de súbito).

Transmissão.

Único vírus que pode levar à uma infecção congênita, sendo transmitido pela células (sptz ou óvulo) já integrado ao cromossomo. Também há a infecção congênita que é bastante comum.

Uma vez que a criança é infectada existe um período de incubação de uma a duas semanas e depois há a febre. O vírus infecta gls e vai para outros órgãos (muitos tropismos – pq há mtas células permissivas à replicação viral).

A criança apresenta febre maior ou igual a 40 graus que dura mais ou menos 3 dias. Quando resolve a febre, abaixa a temperatura e aparece exantema.

O vírus é responsável por 13% dos casos de convulsão.

1/3 de todas as crianças com menos de dois anos que apresentam convulsão febril vão ser causadas por esse vírus.

A infecção é rara em adultos e crianças maiores. Se acontecer ocorre doença febril indeterminada ou uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa (também pelo epstein bar e pelo citomegalovírus).

Uma vez infectado o vírus causa infecção persistente: na forma de latência verdadeira, ou seja, sem estar se multiplicando.

O vírus pode estar em latência verdadeira, sem estar se replicando, mas como reservatórios em células do sistema imune.

E outros tecidos onde o vírus está em replicação crônica: ele se replica em baixas proporções.

Infecção em imunossuprimidos: a maioria dos casos que se encontra é por reativação. Ou seja, detecta-se em uma porcentagem maior nesses indivíduos por reativação. O risco em transplante de medula óssea é maior porque a imunossupressão é maior.

Existe a possibilidade de se dar o vírus como causa em casos de infecção secundária: na situação de imunossupressão em que se encontra o HHV6 encontra-se comumente o citomegalovírus. Possibilidade de encontrar o HHV6 e não o CMV causando essas doenças de infecção primária ou secundária... tem-se que estudar eles separados e juntos. Não se sabe então se o HHV6 causa essas síndromes, porque pode ser o CMV.

HHV6A

Não se sabe a idade de infecção primária, acredita-se que seja depois do B e não existem doenças associadas.

Diagnóstico

1. co-cultivo: pega o vírus circulando. Separa célula do pct (mononucleares) e faz um cultivo com células já estabelecidas em laboratório: o vírus da célula do paciente infecta células do laboratório. Vê-se o efeito citopático do vírus.

2. Sorologia: o método mais seguro é o IF. Pode pesquisar IgM que indica infecção primária (ele pode ser produzido quando há reativação do vírus – ocorre também no CMV – então é uma limitação). Pode fazer também pesquisa de sorovoneração e de avidéz (já comentada).

3. Biópsia:

4. PCR: o problema da PCR qualitativa é insensível para distinguir infecção latente de ativa (mesmo para CMV). Quantitativa é melhor.

Algumas combinações podem ser melhores:

PCR sangue total : Vpredictivo: 57%

PCR (+) e IgG (-):

DNA no plasma

Aumento da carga viral.

5. antígenemia

Imunossuprimido

Tratamento:

Mesmas drogas para o CMV. Nenhuma dessas drogas foi testada para o HHV6. In vitro não acharam atividade para o aciclovir, mas acharam in vivo. Aciclovir não é eficaz para o CMV.

Também há a terapia pré-emptiva (ou pré-sintomática): utiliza o teste para monitoramento do CMV ou seja a antígenemia. Ai você entra com o TTM. O problema é: o quanto isto está indicado. A reativação do 6 é comum a reativação para o CMV.

HHV7

Encontrado em pcts saudáveis. Células T eram estimuladas in vitro com anticorpos anti-cd3 e IL-2 foi isolado então o HHV7.

É um vírus ubquitário como todos os outros.

Homologia...

Latência...

Infecção primária: um pouco depois da pelo 6. Ocorre entre 5-6 anos e não se sabe porque (já que também é um vírus também eliminado pela saliva).

Embora um grupo do rio que trabalhou com soro de pcts com doença exantemática. (Existe um programa para diferenciar entre sarampo, rubéola e parvovírus) com negativo para essas doenças entre parênteses e os pesquisadores da Fiocruz detectaram o HHV7 como causa da doença exantemática. Relatou a infecção pelo herpes 7 numa idade anterior à que é conhecida.

Tranmissão, cronicamente eliminado como o 6.

Igual ao 6 pode ser assintomática e doença febril indeterminada e exantema súbito (ES). Ou seja o 6 e 7 podem dar exantema súbito.

Gráfico

No começo da doença não foram detectados anticóps nem contra o tipo 6 nem contra o tipo 7. foi feito diagnóstico com base no antígeno.

1 mês dps houve soroconversão (ac em títulos alto) para o 6.

Diagnóstico

1. Sorologia: IF que difere 6 do 7.

Pesquisa de avides para saber se é uma infecção primária.

2. PCR

3. Isolamento

EBV HHV4

Faz parte da família Gama...

A primeira doença associada a ele foi o linfoma de burkitt que já foi descrito um século atrás.

Em 64, Epstein e Barr pegaram célula de paciente com o linfoma de Burkitt e observaram em ME partículas semelhantes ao vírus Epstein.

Soros de pcts com mononucleose infecciosa também reagiram com aquele vírus.

Ou seja o Epstein-barr vírus estavam associada com o linfoma e também com a mononucleose infecciosa (faringite – também com exsudato esbranquiçado que não é bactéria -, linfadenopatia, febre).

Também está associado com o carcinoma de nasofaringe, com o linfoma não-hodgkin, leucoplasia pilosa oral (indicativo de que o paciente tem AIDS. É encontrado também pacientes transplantados e imunossuprimidos por outras causas), linfoma de células T, doença de hodking.

Soroprevalência: altíssima. 90% da população mundial.

Tranmissão: preferencialmente pela saliva.

A maioria dos pcts tem infecção assintomática. Se a infecção for retardada até a adolescência pode ocorrer a doença do beijo – mononucleose (precisa de contato íntimo). Aí causa infecção latente.

Patogênese do vírus

Modelo estabelecido. Ainda é muito discutido.

Modelo para vírus entrando em fase de latência: adquire infecção por meio de saliva de idv infectado. Na orofaringe infecta células B naive (virgens). Entrando nessa célula estimula essa célula B: na infecção inicial depois da infecção a célula B naive o vírus não faz a infecção lítica. Quando o vírus entra em fase latente ele tem 3 programas de latência (começa ao contrário III-II-I) o vírus infecta RNAm e proteínas.

III: proteínas associadas EBNA (usada em diagnóstico). Existem EBNA 1, 2 e 3. Antígeno nuclear do Epstein-barr vírus (significado). Proteínas: Proteína latente de membrana (LMP 1 2) e LP e Proteína de RNA que não é codificada (EBER).

A célula migra para o centro germinativo do folículo linfóide e diferencia para célula de memória.

II: para de expressar a proteína líder (LP) e a EBNA 2 e 3. Isso na célula de memória de repouso. Essa célula vai para a circulação periférica expressa o programa de latência 1:

I: escape pq a célula deixa de expressa LMP1 e só expressa EBNA1.

Essa célula da circulação periférica pode retornar para orofaringe e fazer replicação lítica.

Na mononucleose infecciosa sugere-se que ele infectada diretamente células do centro germinativo e células epiteliais.

Síndromes clínicas

Reação de Paul-Bunnell detecta a presença de acs heterófilos. Como nem sempre esses acs estão presentes então a melhor maneira de fazer um diagnóstico de um paciente com mononucleose infecciosa. Então pede-se IgM e IgM para EBNA e VCA.

Diagnóstico o método mais eficiente é o método de ELISA para pesquisa de IgG e IgM.

Drogas antivirais não são eficientes.

Tem-se tentado a imunoterapia: transfunde-se no paciente linfócitos T citotóxicos que sejam imunodominantes (mais prevalentes no controle da infecção para aquele antígeno que vai predominante para o vírus).

Vacina ainda não está estabelecida. Como o vírus é de infecção latente o ideal é antes que o indivíduo seja infectado (como para varicela).

HHV8

Último vírus associado a tumor.

Encontrado na saliva, sêmen e transplante. Não é encontrado com tanta facilidade na secreção cervical: assim a transmissão da mulher para o homem é mais difícil.

É o único herpes vírus que não tem uma distribuição mundial (ubiquitária).