**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E
INMUNOLOGÍA. II CÁTEDRA.**

Profesor Titular: Dr. Norberto Sanjuan

RESUMEN DEL SEMINARIO
"ENFERMEDADES VIRALES EXANTEMÁTICAS"

EXANTEMAS Y ENANTEMAS

Los exantemas pueden definirse como erupciones que se dan en la piel, mientras que los enantemas ocurren en las mucosas. A menudo una enfermedad de etiología viral presenta ambos cuadros y, entonces, se la denomina "enantemo-exantemática". Conviene recordar que, en términos generales, los exantemas pueden tener máculas (manchas), pápulas (sobreelevaciones localizadas como las observables en las picaduras de insectos), maculopápulas (la combinación de ambas), vesículas (lesiones ampollares con contenido líquido y menores a 0,5 cm de diámetro) y pústulas (con contenido purulento, es decir, con pus). A menudo estas lesiones progresan desde la mácula hasta la vesícula, terminando en la formación de costras. Como idea general, las máculas ocurren por fenómenos inmunológicos de hipersensibilidad y no están habitadas por virus, mientras que las vesículas contienen partículas virales infecciosas.

SARAMPIÓN

El virus es esférico y pleomórfico, de tamaño intermedio (100 – 250 nm de diámetro), con una envoltura que recubre a la cápside helicoidal. Contiene RNA monocatenario de polaridad negativa asociado a 3 proteínas. La estructura antigénica incluye la glicoproteína H (hemaglutinina), la proteína F (de fusión) y la proteína M (de matriz), ubicadas en la envoltura. Existe un solo tipo antigénico aunque se han detectado 23 variaciones genotípicas. Puede replicar en **cultivos celulares** *in vitro,* donde produce sincicios debidos a su proteína F, siendo los receptores celulares para el virus las moléculas CD46, CD150 y Nectina 4. El CD-150 está presente en linfocitos T y B, en macrófagos, células dendríticas, células *stem* hematopoyéticas y timocitos. La Nectina 4 es una molécula de adhesión celular ubicada en la membrana basolateral de células epiteliales de las mucosas, por debajo de las uniones estrechas intercelulares, y también en queratinocitos y en endotelios vasculares. Las células donde clásicamente fue cultivado el virus Sarampión son las B95A (linfoides, de mono Tití, transformadas por el virus Epstein-Barr) y, actualmente las Vero SLAM (células de riñón de mono verde africano que poseen el receptor SLAM ó CD150). Se puede estudiar la enfermedad en **modelos experimentales** desarrollado en monos del nuevo mundo y monos del viejo mundo.

Desde el punto de vista de la **epidemiología**, el sarampión es una enfermedad muy contagiosa, extendida por todo el mundo y con una mortalidad que, en los países subdesarrollados va desde el 1% hasta el 10%. El virus se contagia a través de las gotas de Flügge y, **sobre todo, por las secreciones conjuntivales**. El **período de contagio** se extiende desde 2 días antes del comienzo de los síntomas hasta 4 días después de la aparición del exantema. Es decir, el mayor contagio ocurre cuando el paciente es todavía asintomático.

La **patogenia** del sarampión incluye la infección por las vías conjuntival y respiratoria ya mencionadas, con un **período de incubación** de 8 a 12 días. En la lámina propia de la conjuntiva hay muchas células dendríticas, macrófagos, linfocitos T CD-8 y linfocitos B, todas ellas expresando el receptor CD150, así como los macrófagos de los alvéolos pulmonares y las dendritas de las células dendríticas submucosas de los bronquios. Estos son, probablemente, los sitios de **replicación iniciales** del virus. El virus se **disemina** a los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo), secundarios (amígdalas, ganglios linfáticos) y terciarios (tejido linfoide peribronquial) todos ellos ricos en células CD150 positivas. Los linfocitos B son un blanco esencial en la replicación viral y, consecuentemente, los centros germinativos de los folículos linfoides son sitios de amplificación del virus, donde se observan células de *Warthin-Finkeldey*, que son linfocitos B fusionados, aunque también los linfocitos B y T CD4 y CD8 de memoria permiten una eficiente replicación viral. Los monocitos también están involucrados en portar el virus durante la **viremia.** Las células linfoides infectadas expresan un aumento de afinidad por los endotelios vasculares produciendo marginación y diapedesis, con lo que se logra la infección de las células epiteliales que tienen como receptores a Nectina 4. La polaridad de las células epiteliales determina la brotación basolateral del virus. La **patología** es consecuencia del avance de la infección del epitelio respiratorio, donde provoca atrofia de las cilias del epitelio cilíndrico, predisponiendo a una sobreinfección bacteriana. Llegados a los tejidos periféricos, los linfocitos infectados transmiten el virus a otras células por pasaje intercelular, infectando a linfocitos y células dendríticas locales y a las células epiteliales por unión a Nectina 4 en múltiples órganos como son la piel, las submucosas, el riñón, el hígado y el tracto gastrointestinal. La infección masiva de linfocitos B y T CD-150 lleva a una

inmunodepresión transitoria que coexiste con la viremia Los linfocitos T CD8 reconocen, además, a las células epiteliales infectadas en la piel y las lisan, provocando vasodilatación de los capilares de la dermis papilar y reticular, lo que se traduce en el **exantema característico**.

Esto determina el **cuadro clínico** que, esquemáticamente, puede dividirse en dos períodos: el enantemático y el exantemático. El período enantemático dura 3 días y comienza con fiebre alta y la presencia de conjuntivitis y rinitis. Durante el segundo día se detectan faringitis y laringitis así como tos y también se observa un enantema morbiliforme en el paladar. En el tercer día aparecen en la mucosa yugal, a la altura de los segundos premolares inferiores las *manchas de Köplik*, que son lesiones blanquecinas, pequeñas, agrupadas y con fondo eritematoso, patognomónicas del sarampión. La patogenia de esas manchas sería la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8 contra antígenos de virus. Esas manchas duran menos de 24 horas y luego desaparecen. El cuadro descripto es definido como el de los "tres catarros", es decir, conjuntival, nasal y nasofaringotraqueal.

Después de un descenso de la temperatura corporal de pocas horas vuelve a aparecer un pico febril y, con él, el exantema. Éste está compuesto de maculopápulas rojizas (que no están habitadas por el virus sino que son consecuencia de respuestas inmunitarias) y que se desarrolla en forma secuencial en 3 días, primero detrás de las orejas y en la cara, luego en el tronco y por último en las extremidades. Esta *topocronía* permite muchas veces diferenciar entre exantemas infecciosos (que la tienen) y patologías alérgicas, que no la tienen. Existen poliadenopatías pero no esplenomegalia. El exantema marca el período de estado del sarampión y dura 4-6 días. La fiebre baja a partir del 5º día del mismo; y si no lo hiciera podría ser un signo precoz de sobreinfección pulmonar bacteriana.

La **inmunidad antisarampionosa** está mediada principalmente por los linfocitos T citotóxicos. La respuesta humoral, con anticuerpos neutralizantes, es más tardía y previene la reinfección con el virus pero no es tan activa como la respuesta inmune celular para eliminar la infección aguda. Por ejemplo, los pacientes con deficiencias en la inmunidad celular son los que a menudo presentan complicaciones, mientras que el curso evolutivo de la enfermedad no se ve alterado en niños con agammaglobulinemias aisladas.

Durante la fase exantemática, el virus produce **linfopenia** y descenso marcado del número de leucocitos eosinófilos hasta provocar una aneosinofilia. La linfopenia se debe a varios mecanismos como son la apoptosis de linfocitos T y de células dendríticas, la disfunción de los monocitos infectados por el virus, la disminución de los niveles de IL-12, etc, y todos ellos llevan a que puedan presentarse complicaciones por sobreinfecciones bacterianas o por acción viral directa. El virus depleta los linfos CD150, que incluye poblaciones de memoria. La linfopenia coincide con la viremia (los virus están en linfocitos infectados) y la multiplicación masiva en el BALT y el GALT. Luego, hay una fuerte respuesta T citotóxica específica que se mantiene de por vida, junto con los anticuerpos neutralizantes. Pero todas las demás células de memoria disminuyen hasta 2 años post-infección y hacen que el paciente sea más propenso a la infección de agentes virales o bacterianos que ingresen por vía oral o respiratoria. A esta doble respuesta inmune –una de ellas intensa, específica y mediada por linfocitos T CD8 contra epitopes del virus Sarampión y la otra productora de una depleción de linfocitos de memoria- se la conoce como "paradoja inmunológica".

Las **complicaciones** del sarampión son distintas en cada etapa de la enfermedad. Durante el enantema puede darse un falso crup (laringitis subglótica), una laringotraqueobronquitis o una otitis media serosa. Durante el período de estado

(exantema) y la convalecencia pueden darse las complicaciones más severas. Las principales de ellas son la neumonía y la bronconeumonía. Estas, a su vez, pueden ser causadas por el propio virus (en pacientes inmunocomprometidos) como neumonías primarias con células multinucleadas), o por bacterias (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp*, *Streptococcus pneumoniae*) etc. Como complicaciones neurológicas cabe mencionar a las meningitis y a las encefalitis. Estas últimas son más graves que las meningitis, están mediadas por mecanismos inmunológicos y llegan a alcanzar una mortalidad del 20%. El pronóstico de la enfermedad es favorable en niños bien nutridos que no tengan patologías de base o sean inmunodeprimidos y tengan más de 3 años de edad. En cambio, en las condiciones opuestas, la mortalidad puede llegar al 5% de los casos.

Para realizar el **diagnóstico de laboratorio** se recurre preferentemente a métodos rápidos, como son la titulación sérica de IgM e IgG específicas contra sarampión o la observación de antígenos virales por inmunofluorescencia en aspirados nasofaríngeos. Los anticuerpos IgM específicos comienzan a ser detectados en el suero a las 24-48 hs de comenzado el exantema. Eventualmente puede intentarse el aislamiento viral directo de las secreciones fauceales en cultivos celulares al comienzo del exantema.

La **profilaxis** se realiza con una vacuna preparada con virus atenuados que se administra conjuntamente con la vacuna contra la rubéola y la vacuna contra la parotiditis infecciosa (MMR) y se inyecta por vía intramuscular en el Deltoides a los 12 meses de edad.

RUBÉOLA

El **virus** –un Togavirus, único miembro del género Rubivirus- mide 60 nm de diámetro, tiene una envoltura con espículas glicoproteicas y una cápside icosaédrica que contiene RNA lineal, monocatenario y con polaridad positiva. Los antígenos virales son las glicoproteínas E1 (que es la mayoritaria y con capacidad de hemaglutinina) y E2, ambas ubicadas en las espículas de la envoltura; y la proteína C asociada a la nucleocápside viral. Hay un solo serotipo viral. Puede replicar en **cultivos celulares** (células RK-13, AGMK y VERO) donde no produce un efecto citopático marcado, aunque los expertos afirman que sí pueden detectarlo. Esta ausencia relativa de efecto citopático dio lugar a una prueba de "interferencia" con el virus ECHO 11. Este último sí tiene efecto citopático. De tal forma que si un cultivo celular fuera inoculado con una muestra que contuviera virus Rubéola éste impediría por "interferencia" la replicación del ECHO 11 y permitiría la sospecha de la existencia de virus Rubéola. En la actualidad esa prueba no se usa con fines diagnósticos.

Epidemiológicamente el virus Rubéola tiene distribución universal, produce "picos" epidémicos preferentemente en primavera y afecta especialmente a la población en edad escolar, siempre que no estuviera vacunada. La introducción de la vacunación anti-rubeólica cambió marcadamente el perfil epidemiológico del virus.

La **patogenia** de la enfermedad tiene aspectos similares a otras patologías respiratorias infecciosas exantemáticas. La transmisión ocurre por vía respiratoria y el período de incubación es de 21 días. El virus replica en la orofaringe y luego en los ganglios linfáticos drenantes (cervicales). Posteriormente produce una viremia por la que se disemina por todo el organismo, siendo los órganos más afectados los ganglios linfáticos y el bazo aunque, con mucha menor incidencia, puede alcanzar también las articulaciones menores y eventualmente el sistema nervioso central. La **patología** de la rubéola es poco conocida dado que la enfermedad es benigna. En los ganglios linfáticos

y el bazo se produce una hiperplasia folicular linfoide con abundantes plasmocitos. En la sangre periférica pueden detectarse células plasmocitoides denominadas células de *Türck* o cianófilas de Cajal. El **cuadro clínico** es bastante característico. Durante el período de incubación no se observan signos, excepto al final del mismo, cuando aparecen adenomegalias generalizadas, especialmente de ubicación occipital. Es remarcable que el paciente infectado con el virus Rubéola es infeccioso a partir de los 5 últimos días del período de incubación, cuando todavía el cuadro clínico es inaparente. Luego del período de incubación aparece el período de invasión, con un enantema leve caracterizado por faringoamigdalitis y un puntillado congestivo en el paladar blando (manchas de *Forscheimer*) mientras continúan las adenomegalias generalizadas y se eleva la temperatura a 38 ºC con mialgias y signos inespecíficos. Después de 12 a 36 horas comienza el período de estado, caracterizado por un exantema máculo-papular que tiene topocronía como el del sarampión, es decir, comienza detrás de las orejas, luego toma la cara y luego el tronco y las extremidades, respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema tiene una etiología inmunológica y puede estar formado por máculas separadas o, en su defecto, hacer confluencia. Dura entre 2 y 3 días (recordar que el exantema de la Rubéola es el de duración más corta de todas las enfermedades infecciosas exantemáticas), y junto con él se extienden las adenomegalias, siendo remarcables las occipitales y se detecta esplenomegalia en el 50% de los casos. Es recordable que muy pocas enfermedades infecciosas cursan con adenomegalias occipitales. Estas son: Rubéola, Mononucleosis Infecciosa por el virus Epstein-Barr, Toxoplasmosis y, eventualmente pediculosis de la cabeza si es que hubo un impétigo agregado por rascado. El paciente es contagioso hasta que desaparece el exantema. Luego de la desaparición del exantema continúan las adenomegalias hasta 2 a 5 semanas posteriores. Esta es una característica clínica de la Rubéola: las adenomegalias abren el cuadro y lo cierran al final de la enfermedad. A esto los viejos semiólogos argentinos le denominaban "signo de Theodor". El hemograma demostrará leucopenia y la presencia de las células de Türck. Las **complicaciones** son raras y entre ellas pueden mencionarse la meningoencefalitis (que aparece luego del exantema y tiene una incidencia de 1 en 4.000 casos de Rubéola, pero con una mortalidad del 20%), la artritis y la forma congénita de la enfermedad, que no será tratada en este resumen.

El **diagnóstico de laboratorio** se realiza por métodos serológicos rápidos como son la titulación sérica de IgM e IgG específicas. Puede hacerse también por seroconversión de IgG (aumento de 4 veces el título de anticuerpos en 15 días). Los métodos de aislamiento del virus de la sangre, las fauces o la orina es costoso y complicado y la detección del genoma viral se reserva para los casos de Rubéola congénita. La **profilaxis** se realiza con una vacuna a virus atenuados que se administra junto con la antisarampionosa y la anti-parotidítica. Es destacable que, aún siendo una vacuna con virus atenuados, si una mujer embarazada recibiera por error esa vacuna, no correría mayores riesgos de malformaciones fetales. Eso no quiere decir, en absoluto, que se considere vacunar **deliberadamente** a una mujer embarazada. Para ser más claros, la vacuna **no está indicada** en el embarazo.

QUINTA ENFERMEDAD

El **virus** es denominado *Erythrovirus* B-19 (un Parvovirus), muy pequeño, carente de envoltura y con DNA monocatenario lineal. Los cultivos son muy difíciles de realizar ya que el virus no replica en las líneas celulares convencionales sino en líneas eritroides suplementadas con eritropoyetina. La transmisión es por vía respiratoria (en el

caso de la "Quinta Enfermedad") y el virus produce una intensa viremia que, más tarde, es resuelta con la aparición de anticuerpos específicos IgM e IgG. La **patología** implica la replicación viral especialmente en la médula ósea en células de la progenie eritroide. La población más susceptible es aquella que está en edad escolar. El período de incubación es de 7 a 14 días y luego aparece un exantema con grandes máculas de color rojo vivo, calientes, confluentes, que tensan la piel y se ubican en la cara, en ambas mejillas respetando los surcos nasogenianos y el mentón. Al día siguiente aparecen máculas similares en el dorso de las manos, la cara externa de los miembros y las nalgas. También existen infecciones asintomáticas. El diagnóstico de laboratorio es serológico, por titulación de IgM e IgG específicas.
El virus puede producir otras patologías –algunas graves- cuya descripción escapa al tema de esta clase.

SEXTA ENFERMEDAD

El **agente causal** es el virus Herpes Humano 6 (HHV-6). Es un clásico virus herpes con **tropismo por linfocitos B y T** que se transmite por la saliva (aunque probablemente también por otras secreciones) y que en un porcentaje de los casos provoca la "Sexta Enfermedad" o "Exantema Súbito" en niños de hasta 24 meses de edad, generalmente en otoño y primavera. El período de incubación es de 8 a 10 días y la invasión es brusca, con una hipertermia marcada (fiebre alta, superior a 38ºC) de 3 días de duración, muchas veces acompañada de vómitos, diarrea y rinofaringitis. Más raramente se presentan signos neurológicos. Al tercer día cede el cuadro febril y aparece un exantema máculopapular ubicado en el tronco y hasta el cuello, respetando habitualmente la cara. El exantema dura 3 días, en un solo brote y desaparece sin descamar. El hemograma revela leucopenia con linfocitosis. El **diagnóstico de laboratorio** se hace por titulación sérica de IgM e IgG específicas.

VARICELA-ZÓSTER

Como todo virus Herpes, el Varicela-Zóster posee una envoltura, un tegumento y una nucleocápside icosaédrica que contiene DNA bicatenario. El genoma (unos 70 genes) comparte 40 de ellos con alguno de los restantes Herpesvirus. La estructura del genoma es similar a la del Herpes simplex, es decir, puede circularizarse. Las glicoproteínas de envoltura necesarias para el ingreso a la célula son gB, gH y gL. No existe en el virus Varicela un equivalente a la glicoproteína D del HSV, por lo cual se supone que no utiliza co-receptores. El receptor celular para el virus Varicela no es conocido. Las proteínas codificadas por los marcos abiertos de lectura ORF 4, ORF 10 y ORF 62 son críticas para iniciar la fase de lisis. Existe un solo serotipo, que puede infectar fibroblastos humanos, desarrollando un efecto citopático bastante lento.

La infección ocurre por vía inhalatoria, a partir de las gotas de Flügge y de la aerosolización de las costras secas. La enfermedad es extremadamente contagiosa. El virus replica inicialmente en las fauces y los ganglios linfáticos satélites, realiza una primera viremia donde infecta a los órganos del sistema retículoendotelial y luego una segunda viremia que alcanza a los restantes órganos, incluída la piel donde se observan células con el típico efecto citopático de formación de cuerpos de inclusión intranucleares, sincicios y redondeamiento. Primeramente aparecen máculas que evolucionan a vesículas en 24 hs. Las vesículas están repletas de virus. Luego pasan a costras en otras 24 hs y perduran en este estado entre 8 y 10 días. Este brote (que

comienza luego de un pico febril) se acompaña de un segundo brote similar (y eventualmente de un tercero), de tal manera que en un mismo momento el exantema variceloso presenta elementos maculares, vesículas o costras. Esto es importante en el diagnóstico y se le denomina "polimorfismo". Las vesículas pueden ser escasas (5-6 elementos) o numerosas y aparecen en cualquier parte del cuerpo y todas ellas al mismo tiempo (no hay cronología como se observa en el sarampión o en la rubéola). Las complicaciones más importantes son la neumonía viral primaria o la neumonía bacteriana que puede desarrollarse hasta 20 días después de haber padecido Varicela. El virus es inmunodepresor porque puede replicar en monocitos y linfocitos. La bacteria más frecuentemente asociada a neumonías post-varicelosas es el *Staphylococcus aureus*. La varicela en el adulto tiene peor curso evolutivo que en el niño.

El virus hace latencia (sin expresión de LATs) en las neuronas y en las células satélites de los ganglios raquídeos. Luego de un cuadro de inmunodepresión (consecutivo a la edad o debido a linfomas o leucemias) puede reactivarse, en general sólo una vez, avanzar por un dermatoma y producir el cuadro denominado "Zóster", que también puede ser oftálmico. Es posible que luego de esta enfermedad el paciente padezca una neuritis post-herpética muy dolorosa y de difícil tratamiento. El paciente con Zóster infecta eventualmente a otro, quien contraerá varicela.

El diagnóstico de laboratorio de certeza más usual es la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia indirecta en células obtenidas por raspado de la base de las vesículas. Existe ina vacuna (de Oka) a virus atenuados y aplicación parenteral. Que está indicada para prevenir la enfermedad.