



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

Profesor Titular Consulto: Dr. Norberto Sanjuan
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA I

SEMINARIO N° 15:

**HEPATITIS VIRALES
SÍNDROME MONONUCLEOSIFORME**

2024

HEPATITIS: INFLAMACIÓN AGUDA O CRÓNICA DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO

HEPATITIS

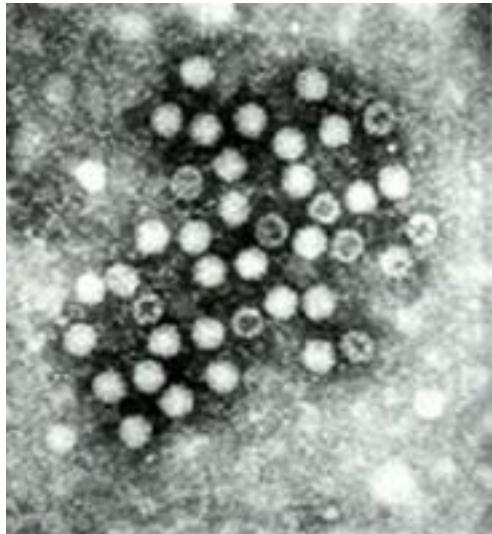
- **TÓXICAS**
- **MEDICAMENTOSAS**
- **AUTOINMUNES**
- **COLOSTÁTICAS**
- **GRANULOMATOSAS**
- **INFECCIOSAS: VIRALES.**

VIRUS PRODUCTORES DE HEPATITIS

- **VIRUS HEPATITIS A (HAV) Y VIRUS HEPATITIS E (HEV) (POR TRANSMISIÓN FECAL-ORAL).**
- **VIRUS HEPATITIS B (HBV), VIRUS HEPATITIS D (HDV) Y VIRUS HEPATITIS C (HCV) (POR TRANSMISIÓN PARENTERAL Y SEXUAL).**

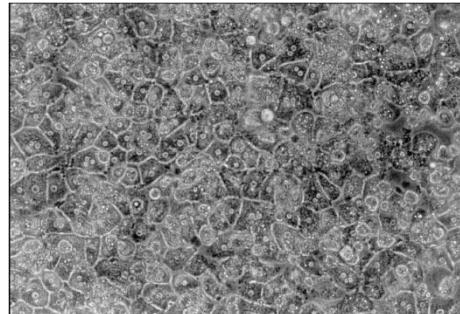
VIRUS HEPATITIS A (HAV)

HAV: CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS



- Perteneces a la familia *Picornaviridae* junto con los virus Polio, ECHO y Coxsackie.
- Es un virus pequeño (27 nm), desnudo, icosaédrico, con RNA de cadena simple y polaridad positiva, del que existe un solo serotipo.
- Habita en la materia fecal de los pacientes infectados o en aguas contaminadas por la misma.
- Es resistente al calor, la desecación y la cloración habitual de las aguas.
- Es sensible al hervor durante 1 minuto o a la cloración de las aguas con mayores concentraciones de Cloro.

HAV: CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

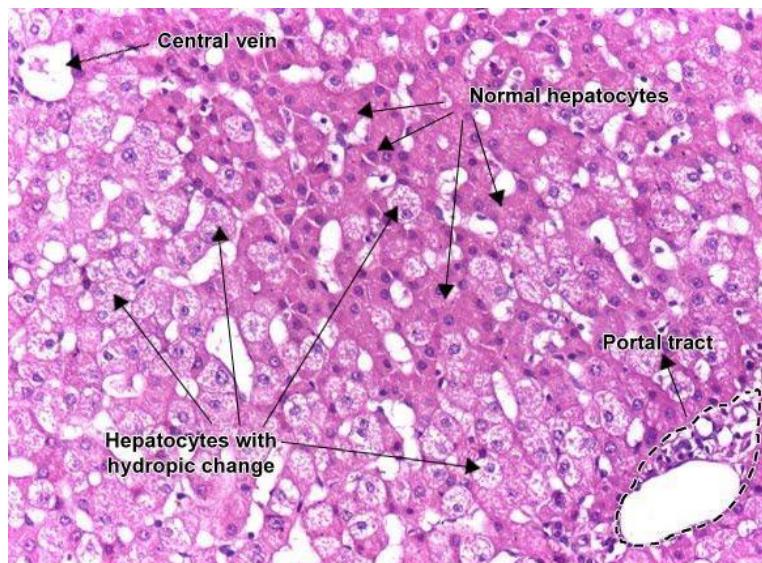


CULTIVO DE HEPATOCITOS HUMANOS

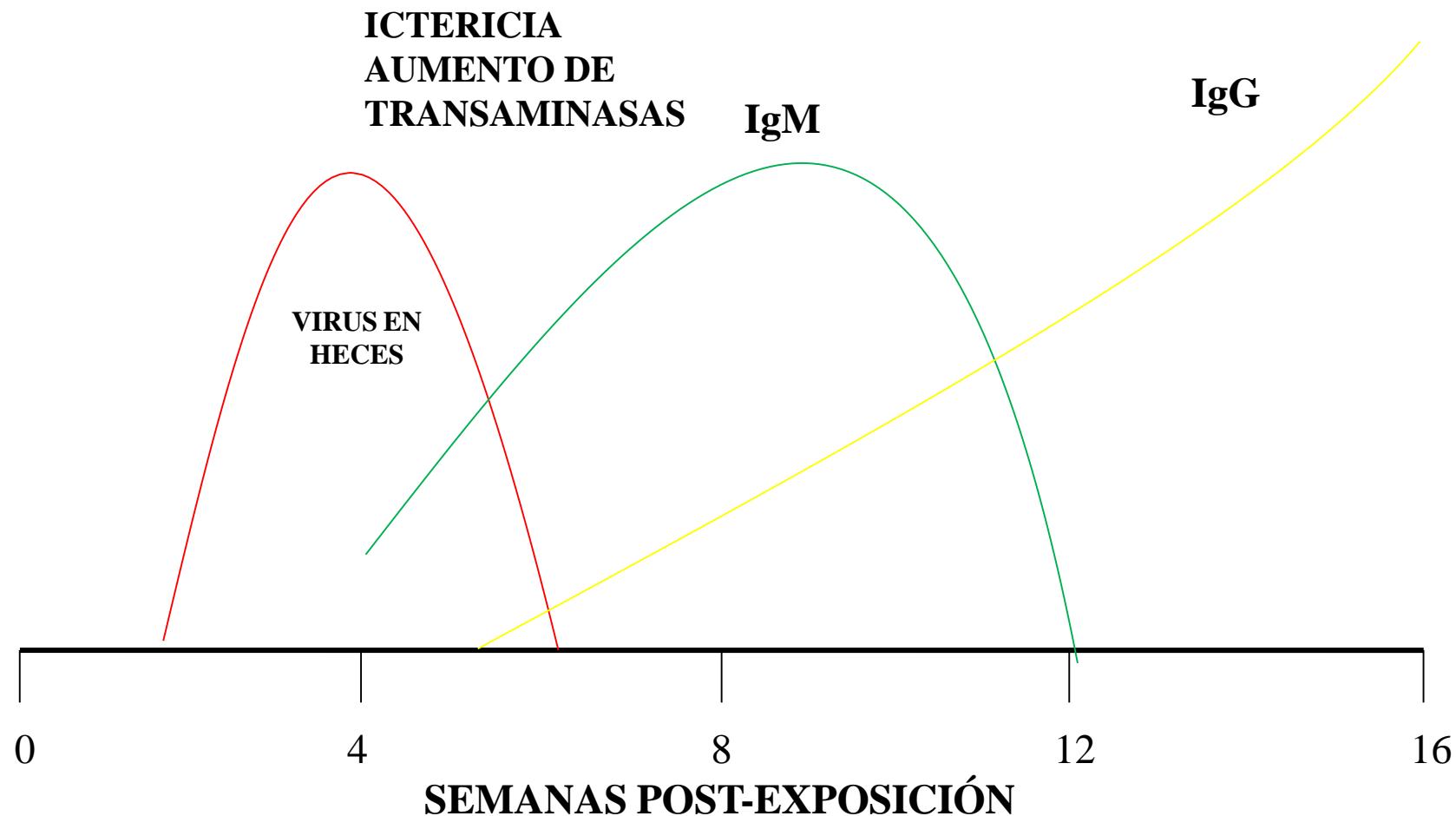
- DIFÍCILMENTE CULTIVABLE *IN VITRO* (CULTIVOS PRIMARIOS DE HEPATOCITOS HUMANOS, DE HEPATOCARCINOMAS HUMANOS O DE HEPATOCITOS DE MONOS MARMOSETS). NO PROVOCAN ECP.
- LOS MARMOSETS PUEDEN REPRODUCIR DIFICULTOSAMENTE LA ENFERMEDAD.
- EL GENOMA ESTÁ ORGANIZADO CON UN «IRES» EN 5' (*Internal Ribosome Entry Site*), UN «POLIA» EN 3' Y CODIFICA UNA POLIPROTEÍNA QUE, MÁS TARDE, POR UNA PROTEASA VIRAL, ES CLIVADA EN LOS PÉPTIDOS ESTRUCTURALES VP-0, VP-1- VP-2A Y VP-3; Y EN 6 PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES.

HAV: PATOGENIA Y PATOLOGÍA

- **PATOGENIA:** transmisión fecal-oral; replicación en la faringe y estructuras linfoides conexas; viremia; diseminación y replicación en el parénquima hepático. Eliminación fecal.
- **Receptor celular:** HAVCR-1. Glicoproteína integral de la membrana celular con dos dominios: uno similar a una Inmunoglobulina, que se une al virus y otro rico en mucina que extiende la molécula de Ig hacia el exterior-
- **PATOLOGÍA:** Degeneración baloniforme hepatocitaria (dilatación del REG, acumulación de agua por alteraciones en la bomba sodio-potasio, dilatación mitocondrial, dispersión del glucógeno hepático, leve alteración histoarquitectural, hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrado linfomonocitario focal, a predominio centrolobulillar, trombos biliares y eventualmente, apoptosis y cuerpos de Councilman (acidófilos). El virus NO produce ECP.



HAV: CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS

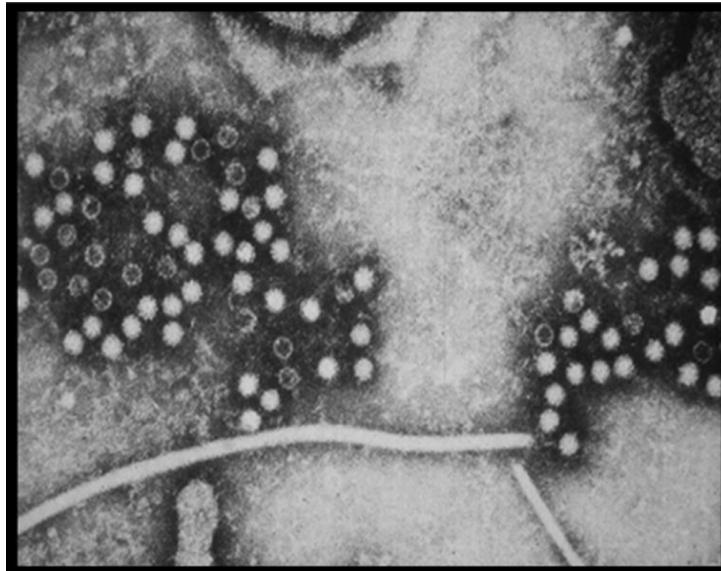


HAV: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y PROFILAXIS:

- **DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:** Dosaje de IgM e IgG específicas.
- **PROFILAXIS:** Vacuna inactivada a los 12 meses de edad (obligatoria) y, según el criterio del pediatra, una segunda dosis 6 meses después.
- **Tratamiento del agua de consumo (hervor).**
- **Los niños menores de 4 años no vacunados, habitualmente se infectan en forma asintomática y eliminan al virus en la materia fecal.**

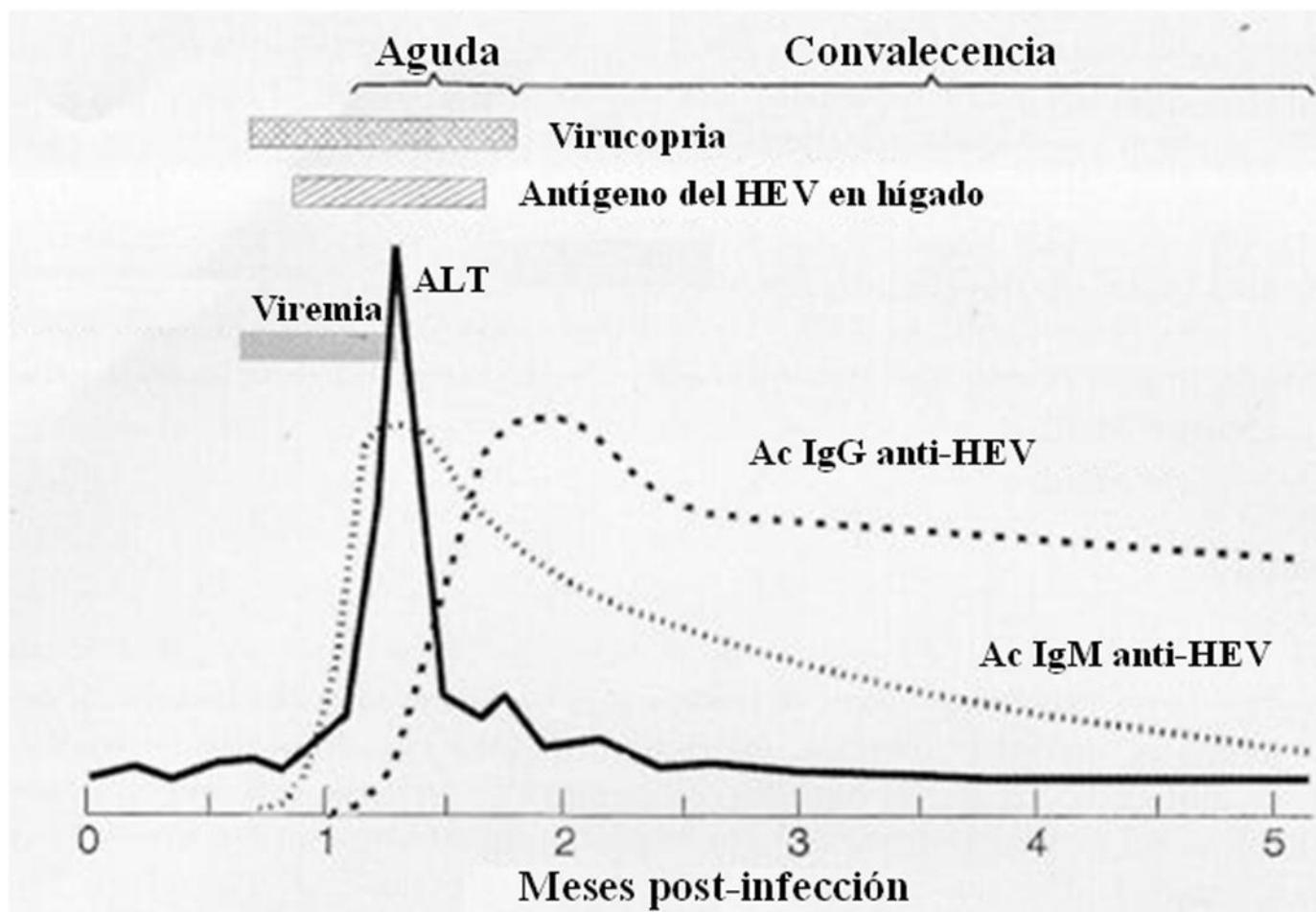
VIRUS HEPATITIS E (HEV)

HEV: CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS



- Es un Calicivirus, (desnudos, icosaedricos, con RNA de cadena simple y polaridad positiva).
- La transmisión es fecal-oral a través del agua. Más raramente es interpersonal.
- Cursa como una hepatitis A.
- Puede transmitirse de madre a hijo en el tercer trimestre del embarazo.
- Si la infección ocurre en ese momento, la mortalidad de la madre puede llegar hasta el 25% de los casos.
- Se da en India, Asia, Centroamérica y México.
- Se han descripto casos en Chile y Argentina.

HEV: CURSO EVOLUTIVO



HEV: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y PROFILAXIS

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO: Dosaje sérico de IgM e IgG específicas.

PROFILAXIS: Hervir el agua de consumo. Evitar la ingesta de frutas y verduras en puestos callejeros de zonas endémicas.

VIRUS HEPATITIS B (HBV)

HBV: CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS

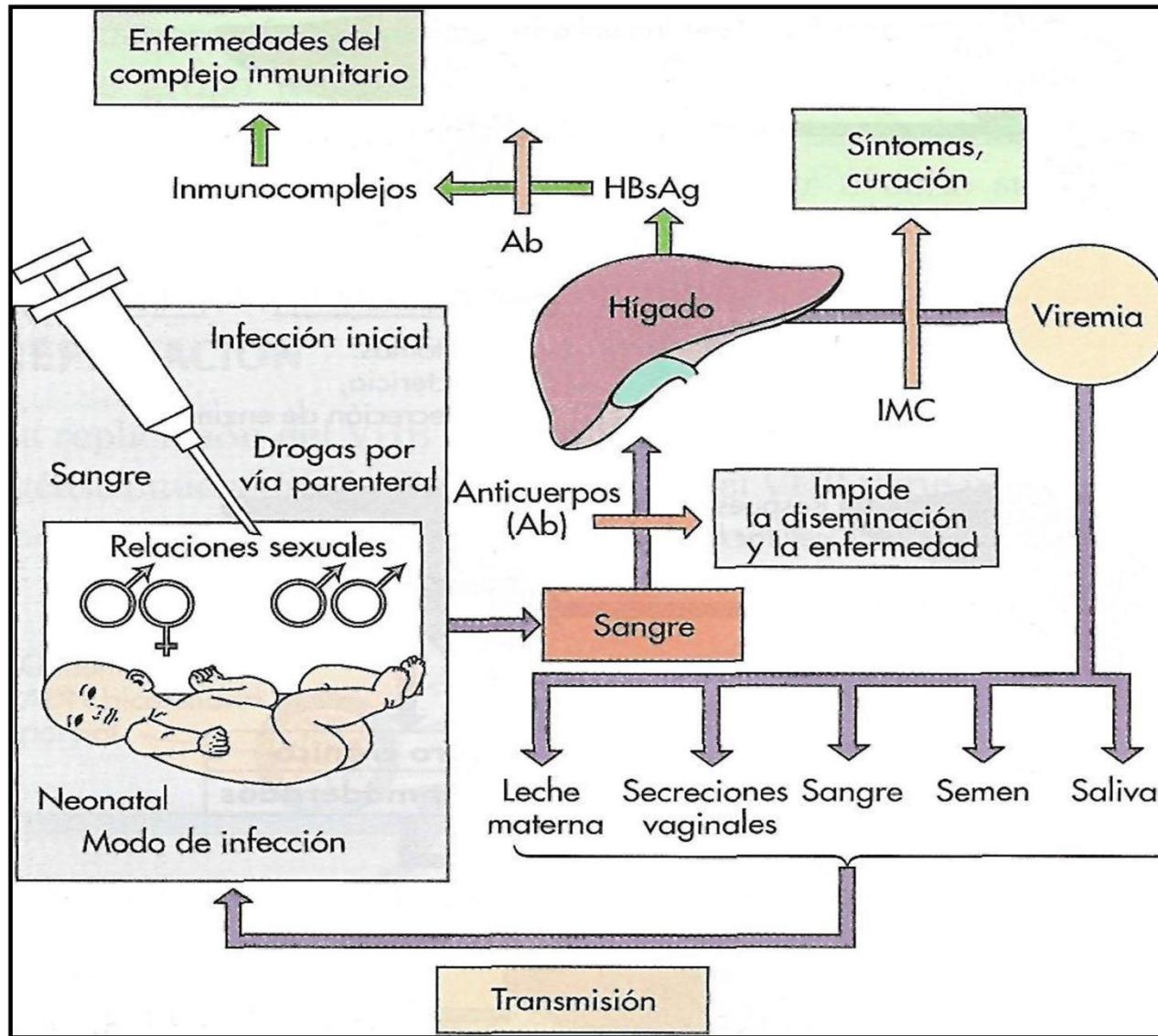


- **Virus envuelto, con DNA de doble cadena, una incompleta. La partícula viral es la «Dane» de 42 nm. El resto son excesos de antígeno «S».**
- **Son *Hepadnaviridae* y existen virus similares en animales, sin relación con el hombre.**
- **Difícilmente cultivables en células (sólo por transfección del genoma).**
- **Codifican una polimerasa viral con función de transcriptasa reversa en parte del ciclo replicativo viral.**
- **Codifican 4 genes: el «Pre-S-S» (Pre-S1, Pre-S2 y S) \longrightarrow HBsAg.**
- **El Pre-C-C \longrightarrow HbeAg y HBcAg.**
- **El P \longrightarrow Polimerasa viral.**
- **El X \longrightarrow Oncogénesis.**
- **Hay 7 genotipos virales (A-G). En la Argentina el más común es el F.**

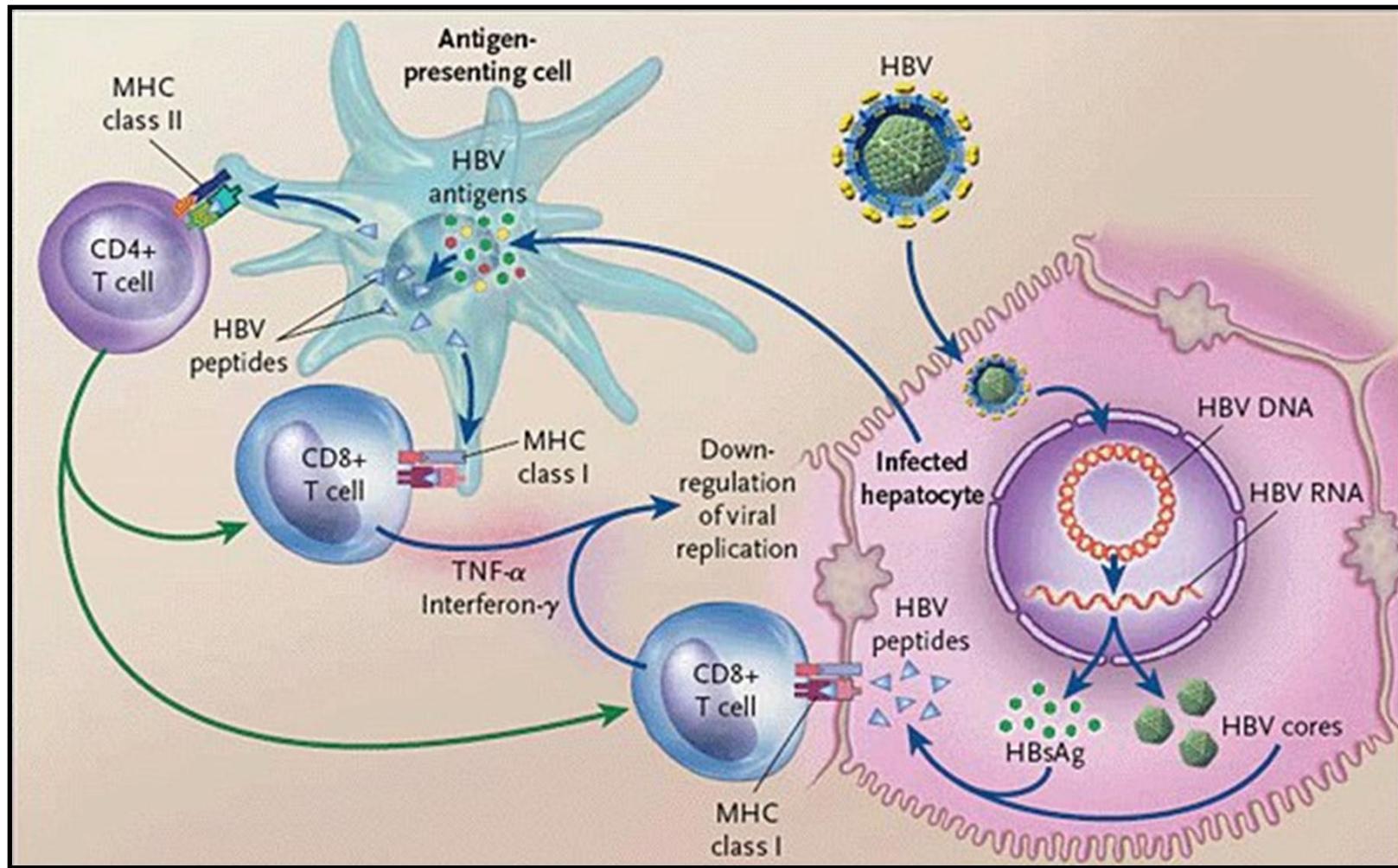
HBV: PATOGÉNESIS

- **INGRESO** percutáneo o genital (compartir agujas en drogadicción intravenosa; accidente laboral hospitalario, acupuntura, compartir cepillos de dientes con pacientes infectados o máquinas de afeitar, tatuajes, pruebas de aros, transmisión sexual, transmisión en el momento del parto).
- **REPLICACIÓN:** primero local, luego sistémica. Órganos infectados: hígado, páncreas, ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes. (Excepto en el hígado, en los otros órganos no hay patología, pero actuarían como reservorios). El receptor hepático no es conocido aunque se sospecha de la carboxipeptidasa D.
- **PATOLOGÍA:** No es un virus lítico. Las lesiones son producidas por los linfocitos T citotóxicos que eliminan hepatocitos infectados, aunque recientemente también se asociaron los anticuerpos.
- **RESPUESTA INMUNE Y PRONÓSTICO:** La mayoría de las veces el paciente se recupera por una respuesta inmune protectora. En un porcentaje variable de los casos (de hasta el 10%) la enfermedad progresiona a la cronicidad.

HEPATITIS B: PATOGENIA

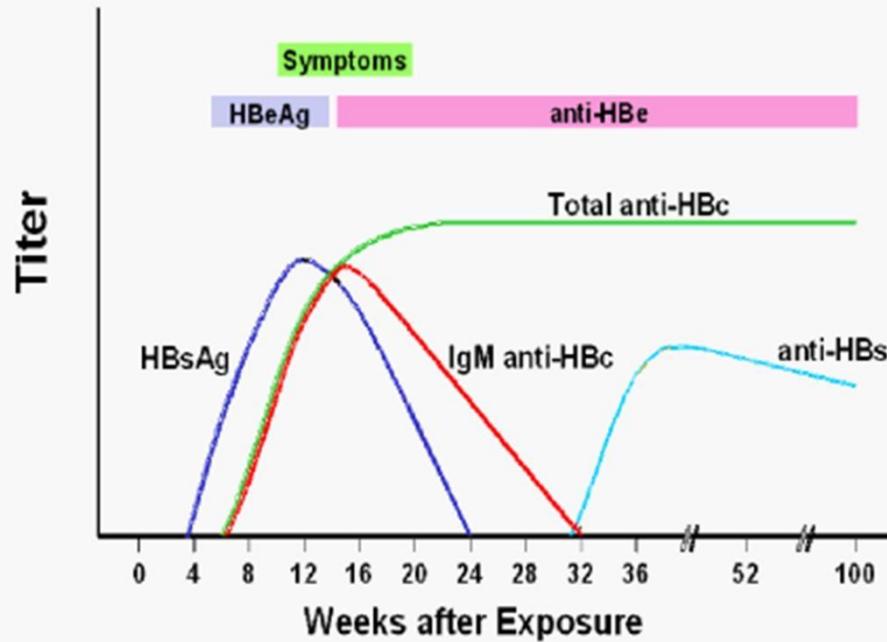


HEPATITIS B: PATHOGENESIS



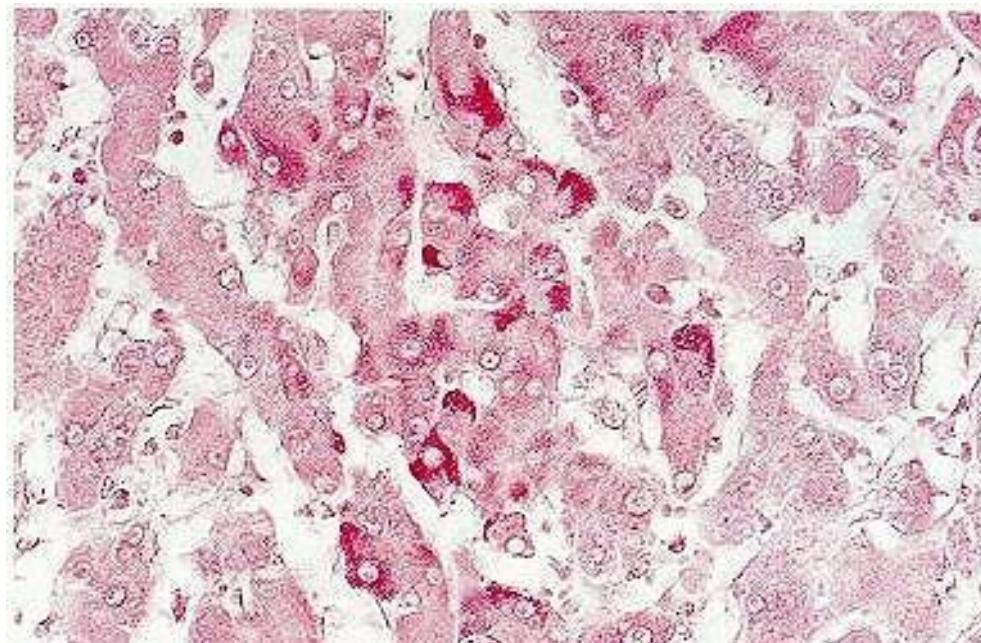
HEPATITIS B AGUDA: CURSO EVOLUTIVO

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery Typical Serologic Course

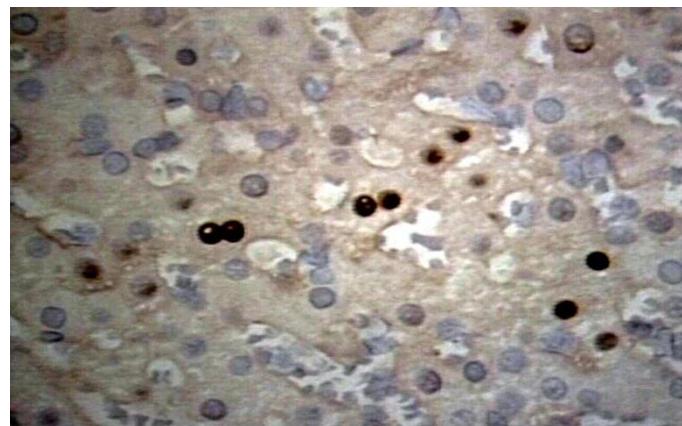


Source: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_3.htm

HBV: HISTOPATOLOGÍA E INMUNOMARCACIÓN



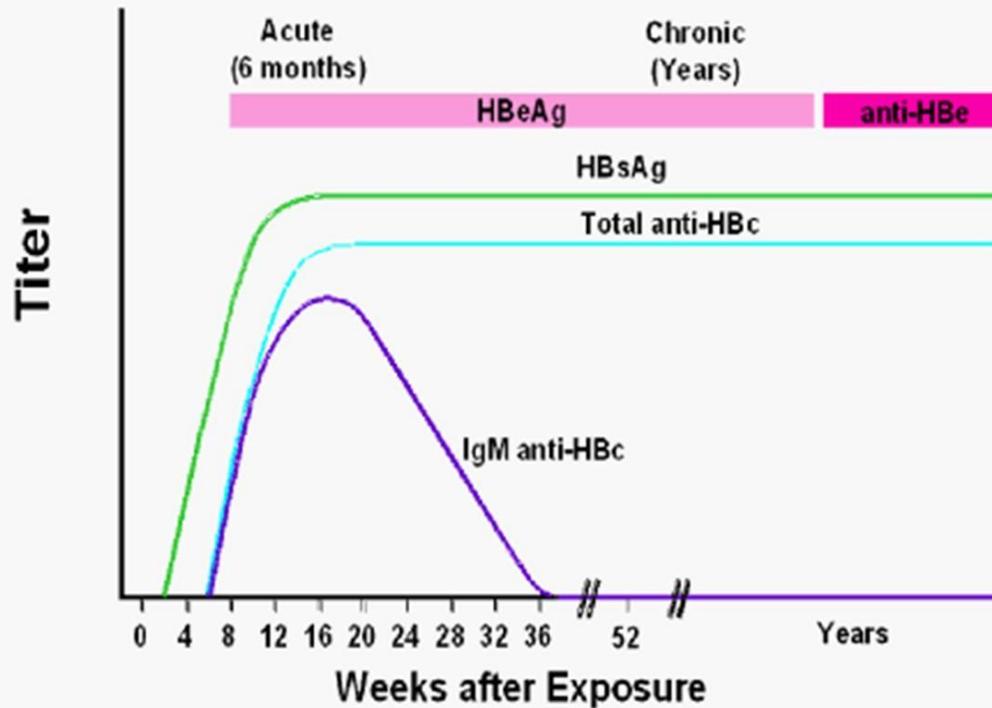
HBsAg



HBcAg

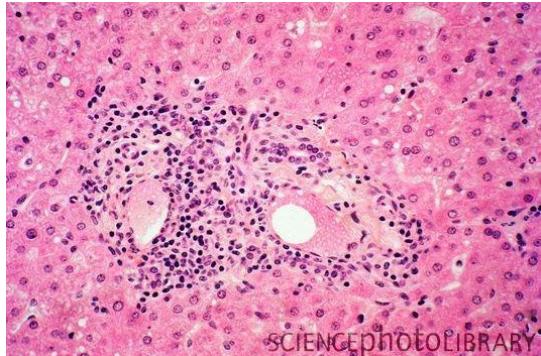
HEPATITIS B CRÓNICA: CURSO EVOLUTIVO

Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course

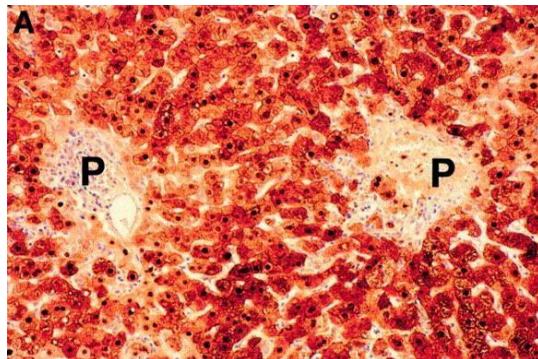


Source: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_b/slide_3.htm

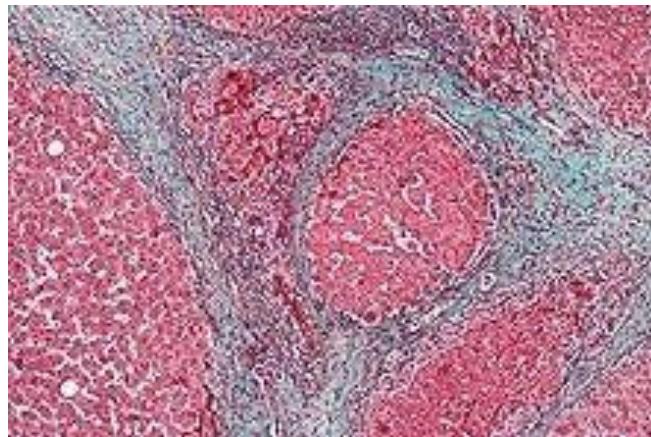
HEPATITIS B CRÓNICA



PERSISTENTE



AGRESIVA



CIRROSIS POST-NECRÓTICA

VIRUS HEPATITIS B: HEPATOCARCINOMA



FACTORES DEL HUESPED ASOCIADOS A LA CRONICIDAD:

- **ANERGIA FUNCIONAL DE LOS LINFOCITOS T CD8+ CONTRA EL HBsAg.**
- **ACTIVACIÓN DE POBLACIONES Tregs CD4+ CD25+ FOXP3 +**
- **MUTANTES VIRALES DE ESCAPE DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL**
- **MUTANTES VIRALES DE ESCAPE DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR.**

HEPATITIS B: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- DETERMINACIÓN SÉRICA DE HBsAg.
- TITULACIÓN SÉRICA DE IgM e IgG ANTI HBcAg.
- TITULACIÓN SÉRICA DE IgM e IgG ANTI HBsAg.
- DETERMINACIÓN SÉRICA DE HBeAg e IgM /IgG ANTI HBeAg.
- SI A LOS 6 MESES DE LA CONSULTA NO DISMINUYERA LA PRESENCIA DE HBsAg EN EL SUERO Y EL HEPATOGRAMA SIGUE ANORMAL SE REALIZARÁ UNA PUNCIÓN-BIOPSIA HEPÁTICA PARA CARACTERIZAR LA CRONICIDAD.

HEPATITIS B: PROFILAXIS

- . VACUNACIÓN CON VACUNAS RECOMBINANTES**
- . PROFILAXIS INESPECÍFICA (HÁBITOS)**

VIRUS HEPATITIS D (HDV)

- **VIRUS DEFECTIVO CON RNA QUE REQUIERE DEL HBV PARA REPLICAR.**
- **PARTÍCULA DE 35 nm RECUBIERTA POR HBsAg DEL HBV.**
- **HACIA ADENTRO, PRESENTA UNA CÁPSIDE COMPUESTA POR EL ANTÍGENO «DELTA».**
- **EL ÁCIDO NUCLEICO ES RNA, PEQUEÑO, DE POLARIDAD NEGATIVA, PARECIDO A LOS VIROIDES DE LAS PLANTAS.**
- **EL CURSO EVOLUTIVO DE LA INFECCIÓN VA ASOCIADO AL DEL HBV.**
- **PUEDE HABER COINFECCIÓN DE AMBOS VIRUS O SOBREINFECCIÓN DEL HDV EN UN PACIENTE CON HBV.**

VIRUS HEPATITIS C (HCV)

HCV: CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS



- **VIRUS ENVUELTO, DE 55-65 nm, CON CÁPSIDE ICOSAÉDRICA Y RNA DE CADENA SIMPLE Y POLARIDAD POSITIVA.**
- **SÓLO CULTIVABLE POR TRANSFECCIÓN DE CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO. MUY DIFÍCIL DE OBSERVAR.**
- **LOS CHIMPANCÉS PUEDEN REPRODUCIR DIFICULTOSAMENTE LA ENFERMEDAD.**
- **EL GENOMA TIENE UN IRES Y LUEGO SINTETIZA UNA POLIPROTEÍNA QUE, MÁS TARDE ES CLIVADA EN 10 PÉPTIDOS: PROTEÍNA DEL CORE, PROTEÍNAS DE ENVOLTURA E1 Y E2 Y PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A Y NS5B.**
- **EL GENOMA ES MUY VARIABLE Y EXISTEN 6 GENOTIPOS (1-6), SUBTIPOS Y CUASIESPECIES QUE LE PERMITEN EVADIR LA RESPUESTA INMUNE.**

HCV: PATOGENIA Y PATOLOGÍA

- **SIMILAR A LA DE LA HEPATITIS B: INGRESO PARENTERAL, DISEMINACIÓN (INCLUYENDO LINFOCITOS), RECONOCIMIENTO DEL RECEPTOR HÉPATOCITARIO CD81, LDL DC-SIGN Y CLAUDINA-1.**
- **NO SON VIRUS CITOLÍTICOS. ACTÚAN POR ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR LINFOCITOS T CD8+.**
- **PRODUCEN MÁS PATOLOGÍAS AGREGADAS QUE EL HBV (GLOMERULONEFRITIS, POLIARTERITIS NUDOSA, ARTRITIS Y PÚRPURA), MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS.**
- **TIENEN NUMEROSOS MECANISMOS DE ESCAPE DE LA RESPUESTA INMUNE.**
- **PRODUCEN MUCHA MAYOR CRONICIDAD QUE EL HBV**

HCV: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- ELISA, PARA DETECTAR EL ANTÍGENO DEL CORE DE HCV.**
- RT-PCR ANIDADA PARA DETECTAR GENOMA VIRAL (CUALITATIVA)**
- RT-PCR MÁS HIBRIDIZACIÓN (CUANTITATIVA) PARA DETERMINAR CARGA VIRAL**
- RT-PCR MÁS SECUANCIACIÓN, PARA TIPIFICACIÓN.**
- ELISA, PARA DETECTAR ANTICUERPOS.**

HCV: PROFILAXIS

NO HAY VACUNAS NI SUEROS ESPECÍFICOS

SÍNDROME MONONUCLEOSIFORME

SÍNDROME MONONUCLEOSIFORME

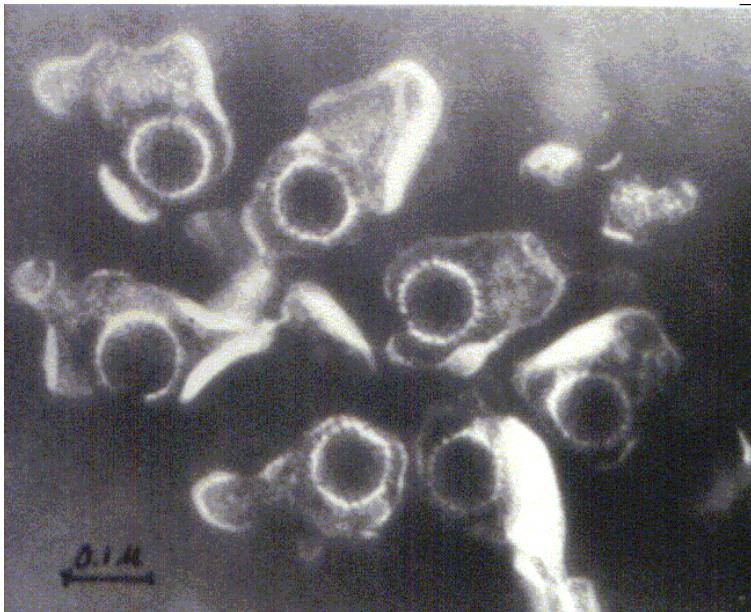
- **ENFERMEDAD AGUDA.**
- **FARINGITIS.**
- **ASTENIA.**
- **POLIADENOPATÍAS (RECORDAR LAS OCCIPITALES)**
- **CON O SIN ESPLENOMEGALIA.**
- **CON O SIN EXANTEMA.**
- **CON O SIN SUBICTERICIA.**

SÍNDROMES MONONUCLEOSIFORMES MÁS CARÁCTERÍSTICOS

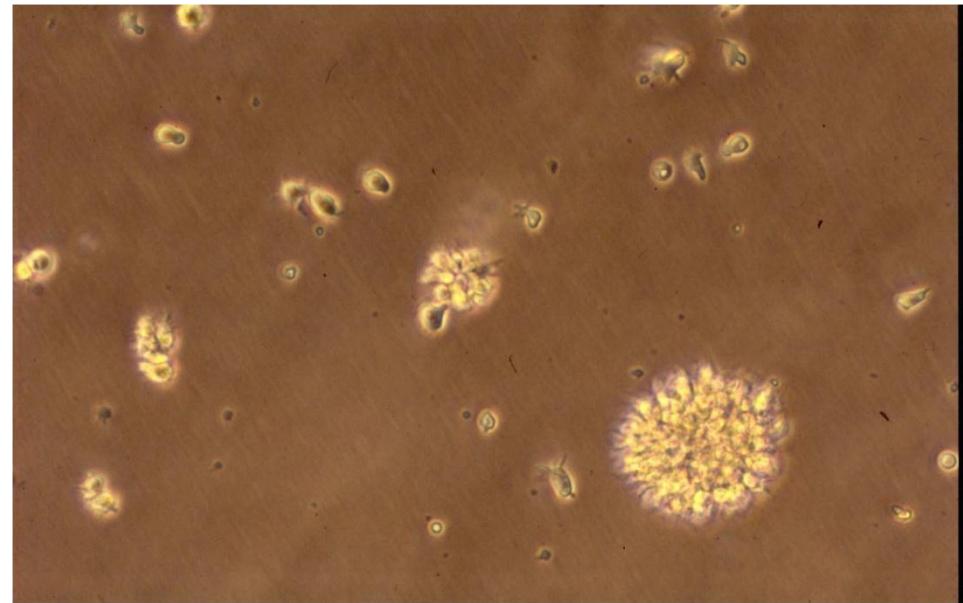
- **MONONUCLEOSIS INFECCIOSA POR EL VIRUS EPSTEIN-BARR.**
- **PRIMOINFECCIÓN POR EL CITOMEGALOVIRUS.**
- **PRIMOINFECCIÓN POR *Toxoplasma gondii* (TOXOPLASMOSIS).**
- **PRIMOINFECCIÓN CON HIV.**

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA (VIRUS EPSTEIN-BARR)

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS



ULTRAESTRUCTURA

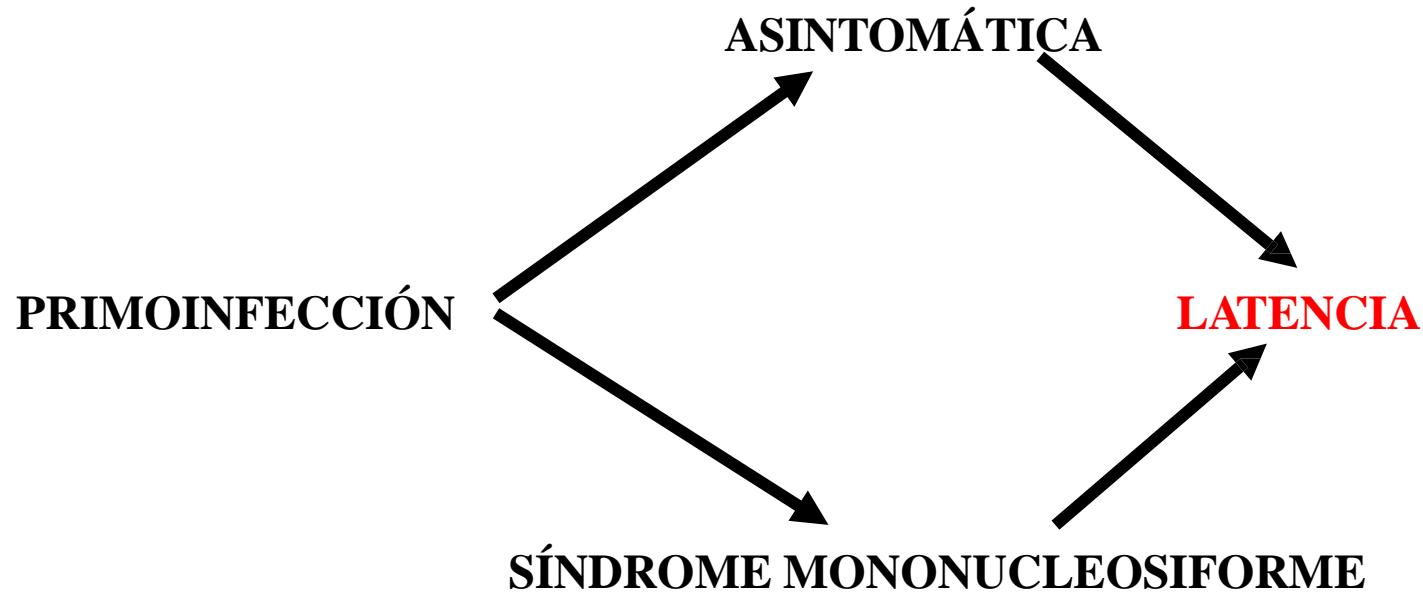


TRANSFORMACIÓN CELULAR

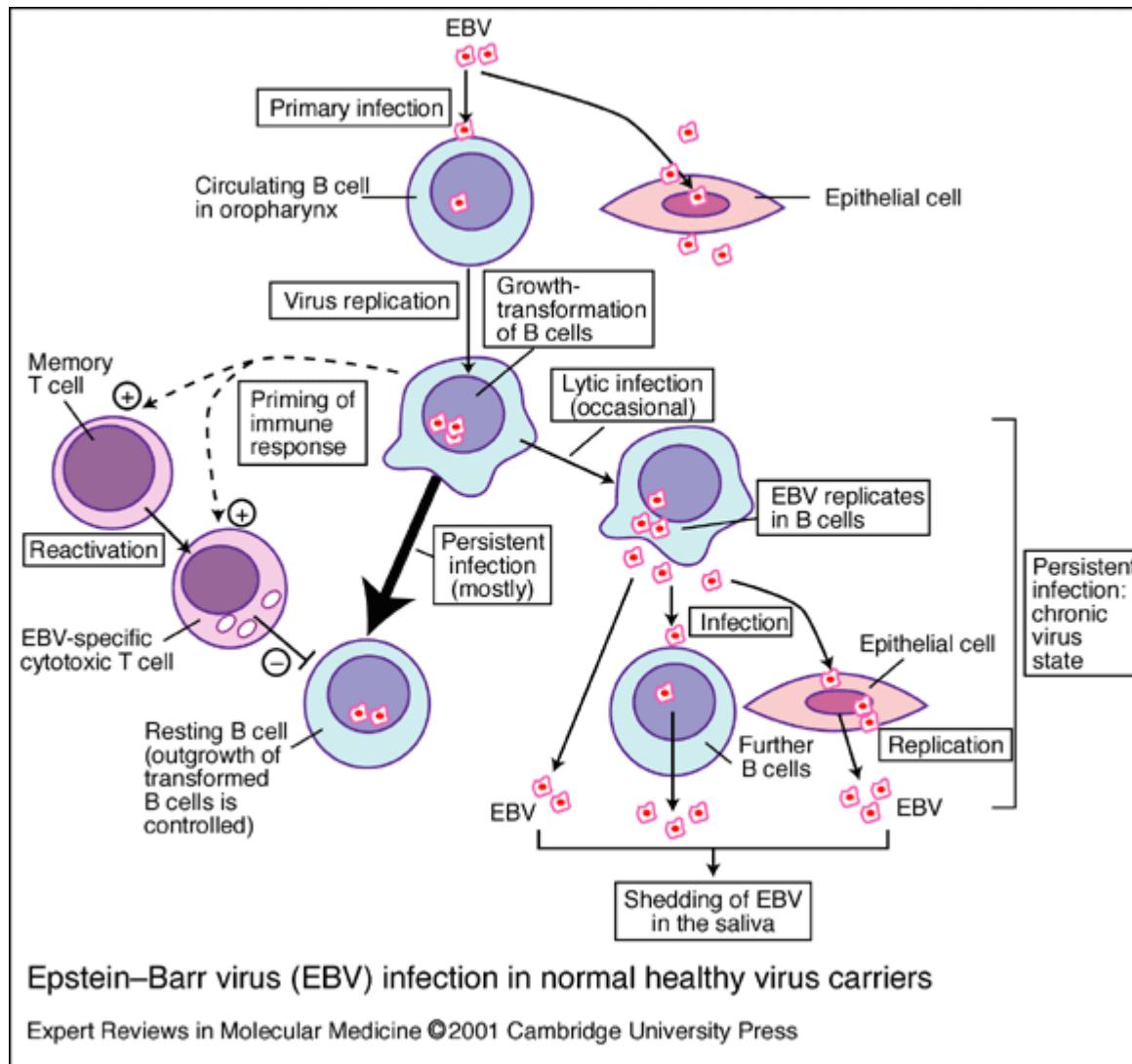
ANTÍGENOS MÁS IMPORTANTES

- **VCA**
- **LMP-1**
- **LMP-2A Y LMP-2B**
- **6 GENES EBNA**

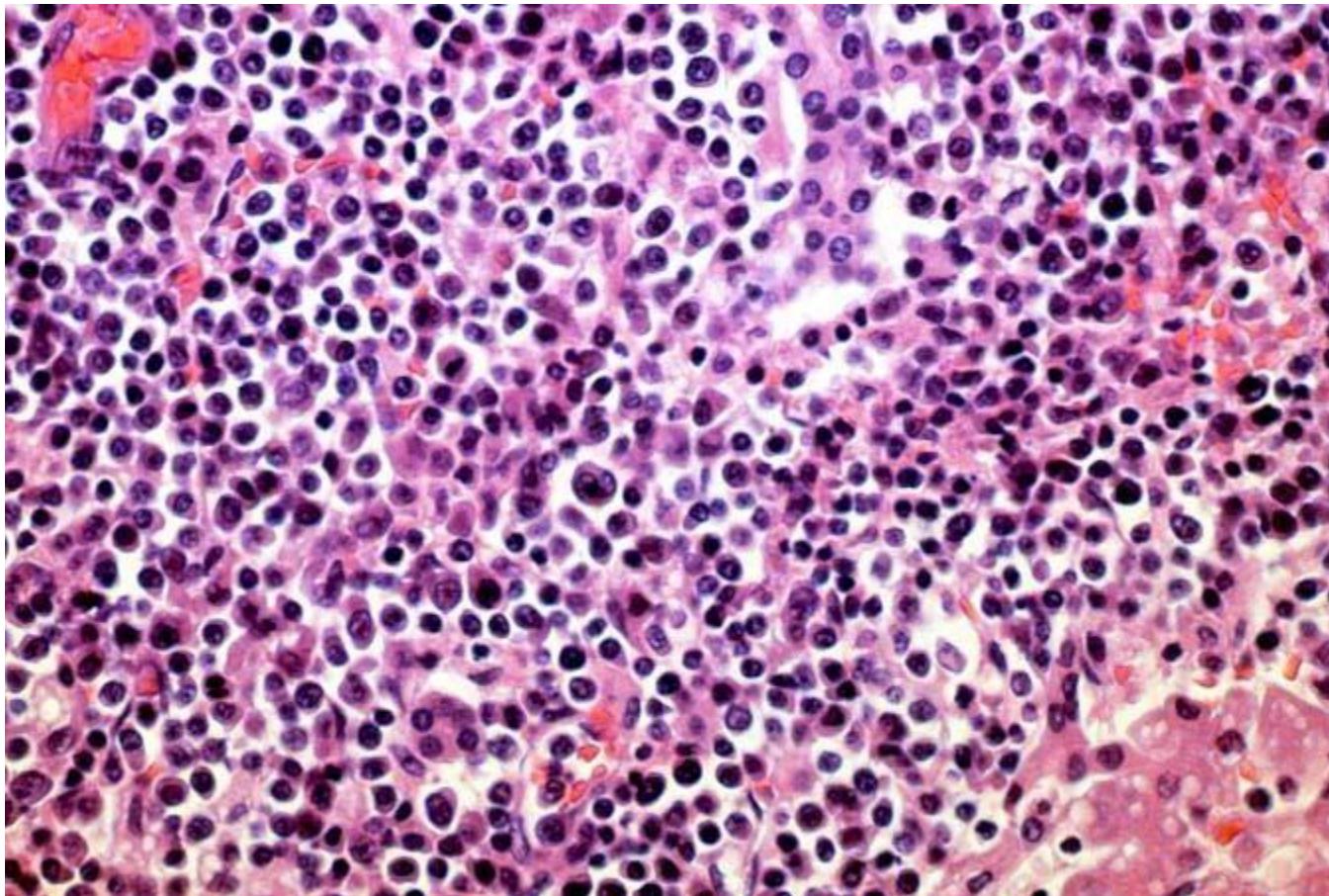
PRIMOINFECCIÓN POR EBV EN EL HUESPED INMUNOCOMPETENTE



PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN-BARR



MONONUCLEOSIS INFECCIOSA: LINFADENITIS



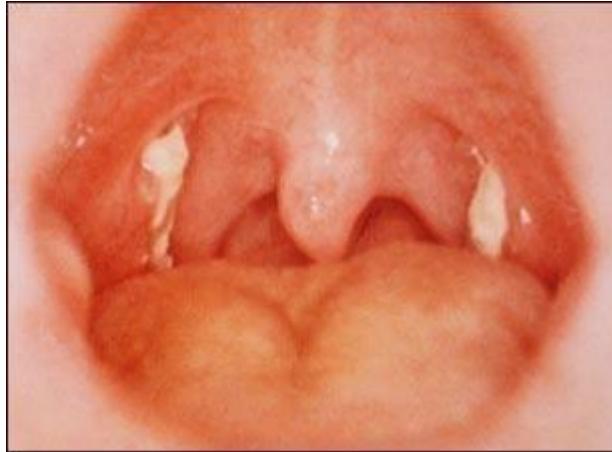
EXPRESIÓN DE GENES EN LOS DISTINTOS “PROGRAMAS” DEL VIRUS EPSTEIN-BARR

- **PROGRAMA DE “CRECIMIENTO”: LOS 6 GENES EBNA Y LOS 3 LMP.**
- **PROGRAMA DE “DEFAULT”: EBNA-1, LMP-1 Y LMP-2**
- **PROGRAMA DE “LATENCIA”: NINGUNO**
- **PROGRAMA DE “REPLICACIÓN”: EBNA-1**
- **EN LOS PLASMOCITOS: VCA Y ENSAMBLAJE VIRAL**

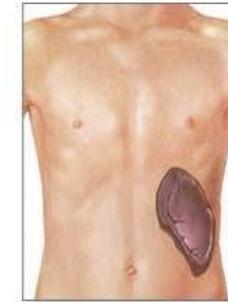
MONONUCLEOSIS INFECCIOSA POR EPSTEIN-BARR: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- **MONOTEST**
- **IgM e IgG ANTI -VCA**
- **IgM e IgG ANTI – EBNA**
- **El hemograma NO ES específico, aunque contribuye al diagnóstico (presencia de células de Downey), linfomonocitosis, etc.**
- **Puede haber alteraciones en el hepatograma.**

IMÁGENES DE SIGNOS DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA (EPSTEIN-BARR)

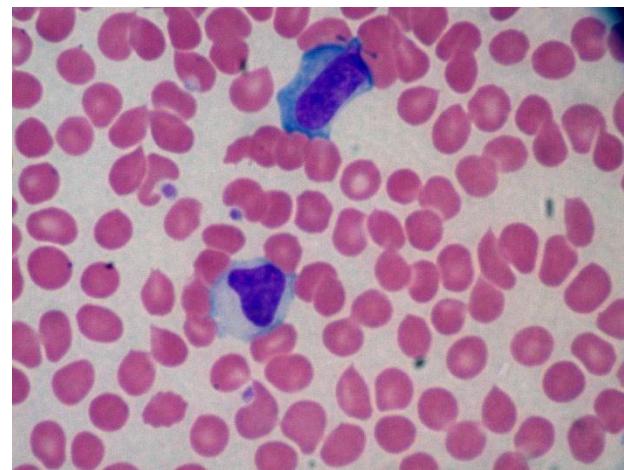
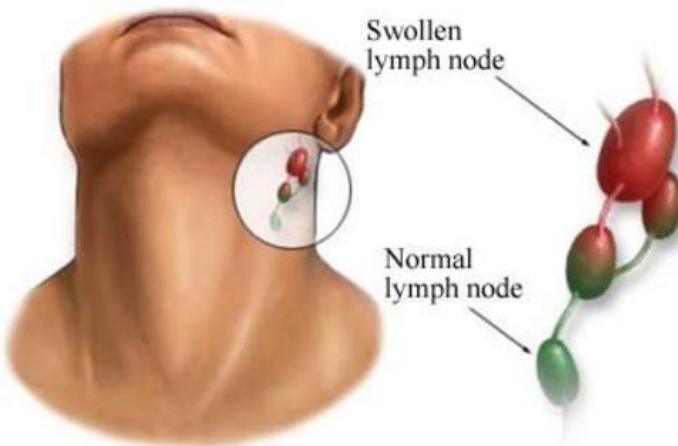


Normal spleen



Splenomegaly

©A.D.A.M.



BIBLIOGRAFIA DE REVISION

- Tsukada S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res* 182:104925 (2020).
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0166354220303399?token=733DEF4FD6157041CCDF150359F7C0C98B3B51A726AA3CF1AC373A05658F2814A457F3DEA6C5F299B0670FC08BD6187C&originRegion=us-east-1&originCreation=20230427211637>
- Iannaccone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus. *Nat. Rev. Immunol.* 22:19-32 (2022). doi: 10.1038/s41577-021-00549-4 ver en Sci-Hub
- Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. *Cold Spring Harb Perspect Med* 9:a037069 (2019).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886456/>
- Chigbu DI *et al.* Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells* 8:376 (2019).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6523734/pdf/cells-08-00376.pdf>