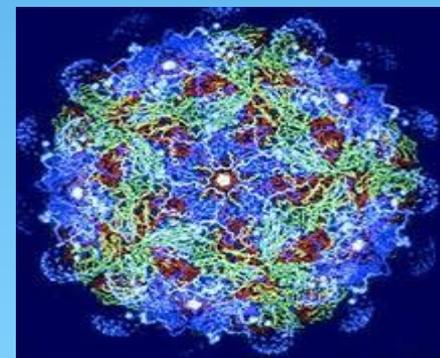
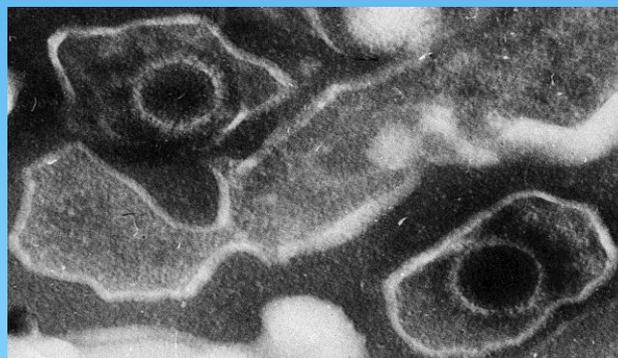




UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Vírus Epstein-Barr: abordagem clínicopatológica.



Apresentador: Dennys Ramon de Melo Fernandes Almeida

FORTALEZA-2014

INTRODUÇÃO

- * **Conceito:** O vírus Epstein-Barr, normalmente referido como EBV, é um membro da família dos herpesvírus e um dos mais comuns nos humanos.

(Nicésio,2010)

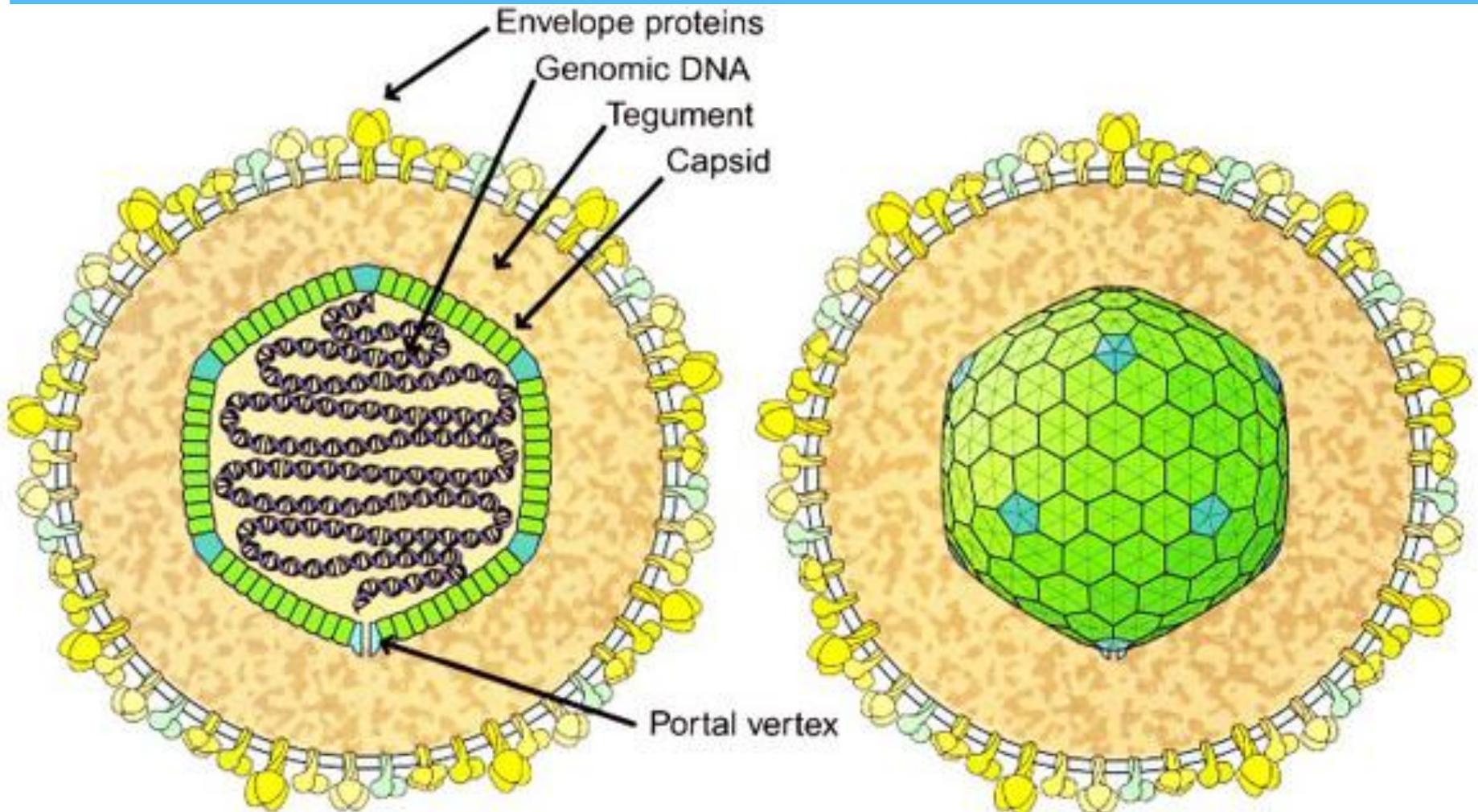
HHV-4

Doenças

**Diagnóstico
Diferencial**

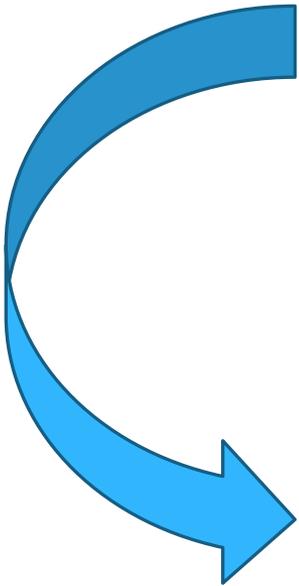
Subfamília	Prop. Biológicas		Gênero (-"vírus")	Exemplos	
	Crescimento e citop.	Infec. Latentes		Nome HSV	Nome Popular
α	Curto e citolítico	Neurônio	Simplex	1 e 2	HSV simples 1 ou 2
			Varicello	3	Varicela-Zoster
β	Longo - citomegálico	Glândula e rins	Cytomegalo	5	Citomegalovírus
	Longo - linfoprolif.	Tecido linfóide	Roseolo	6 e 7	HSV - humano 6 ou 7
γ	Variável - linfoprolif.	Tecido linfóide	Lymphocrypto	4	Epstein -Barr
			Rhadino	8	HSV Sarcoma Kaposi

INTRODUÇÃO



INTRODUÇÃO

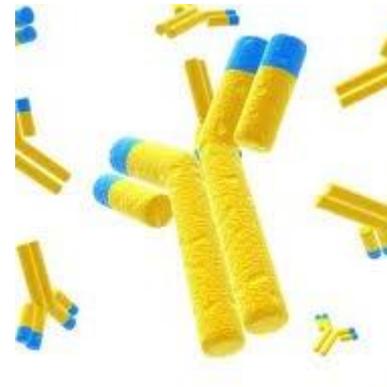
Formas de Transmissão



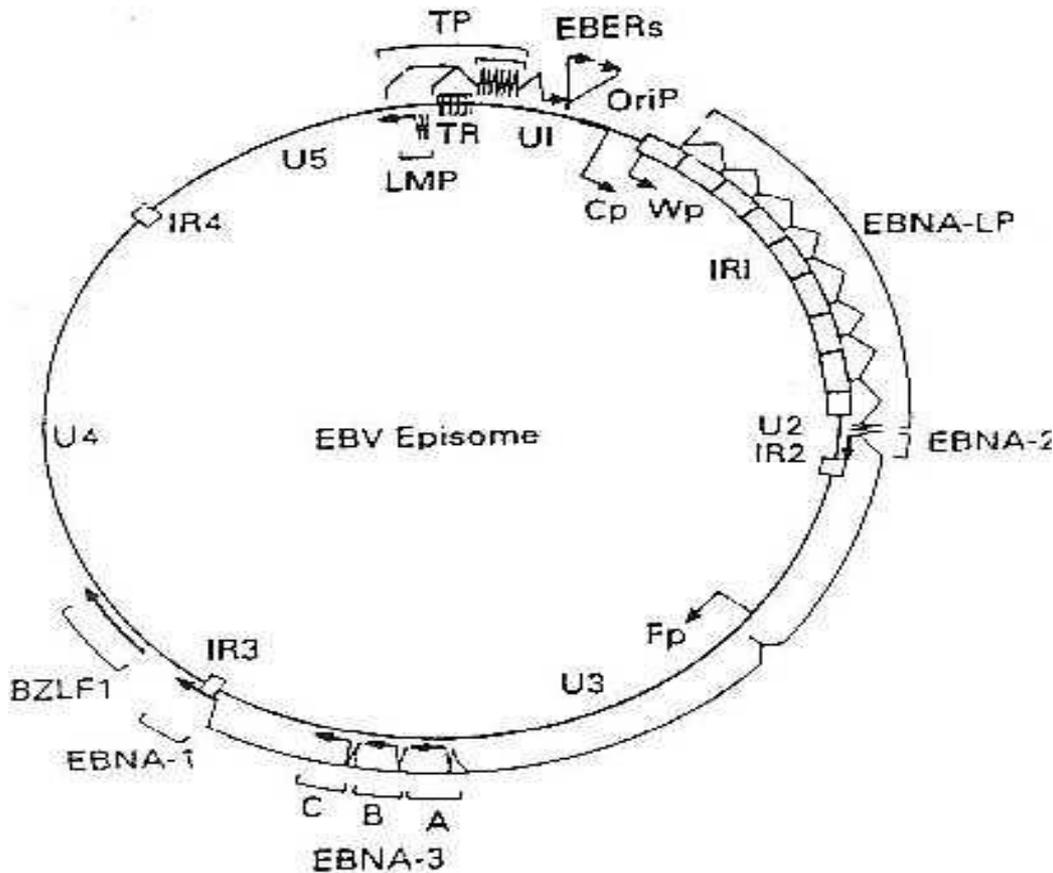
INTRODUÇÃO

- * **Crianças e Adolescentes tornam-se imunes em mais de 90% dos casos.**

(Nicésio, 2010)



INTRODUÇÃO



172pb

100 proteínas

Repetições

INTRODUÇÃO

Doenças Associadas

Leucoplasia Pilosa

Mononucleose Infecciosa

Linfoma de Burkitt

Carcinoma de Nasofaringe

Linfoma de Hodgkin

R
A
R
A
S

Epidemiologia da Mononucleose infecciosa (MI-VEB)

Vírus Epstein-Barr associado ao Linfoma de Burkitt e Carcinoma de Nasofaringe



Fonte: Okano, M. (1988)



■ Alta incidência de Linfoma de Burkitt



■ Alta incidência de carcinoma de nasofaringe

INTRODUÇÃO

Diagnóstico

- Clínico
- Laboratorial

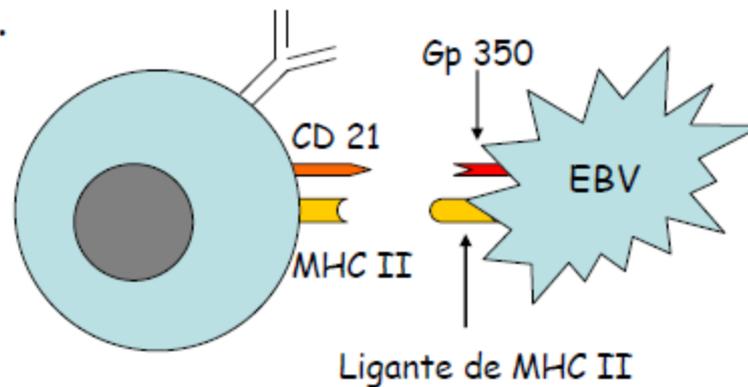


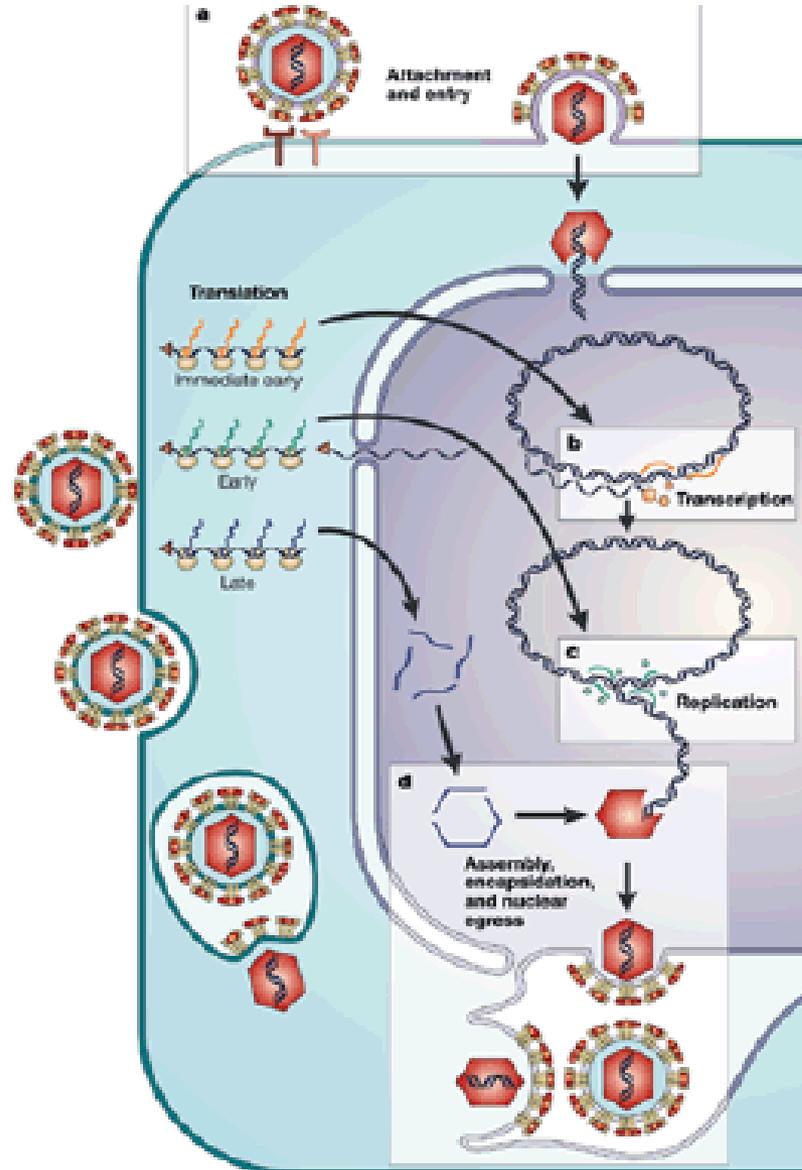
PATOGÊNESE

- Genoma: DNA de fita dupla, linear de 124-235 kbp, contendo seqüências repetidas
- Proteínas: mais de 35 proteínas no vírion
- Envoltório: glicoprotéico com receptores Fc
- Replicação: núcleo por brotamento

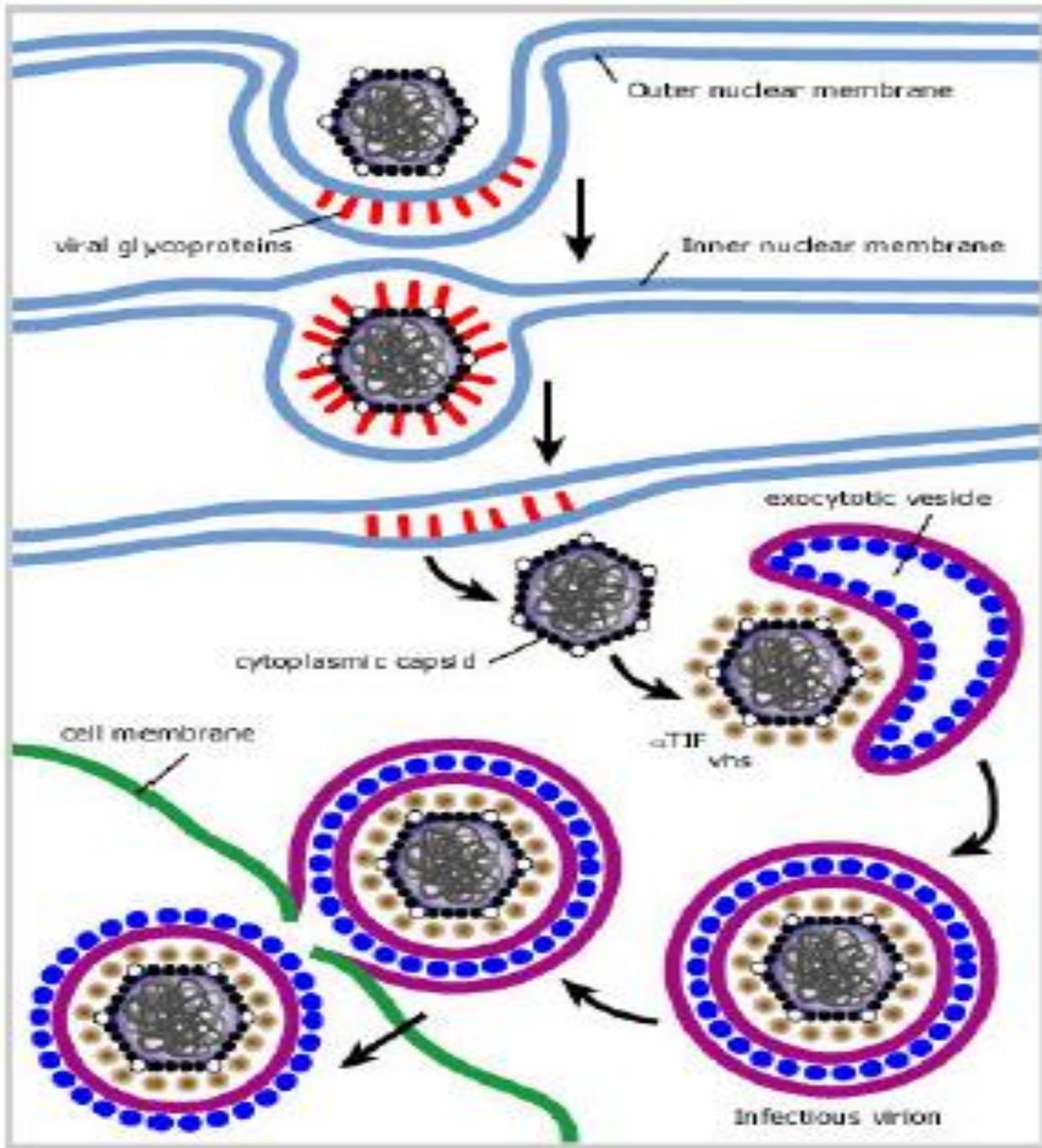
PATOGÊNESE

- ★ No envelope glicoprotéico, a gp350 liga-se ao receptor viral;
- ★ O receptor é a molécula do CD21 na superfície da célula B;
- ★ Moléculas da classe II do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) servem como cofator para a infecção.





1. O vírus adere e penetra pela membrana celular,
2. O envelope é perdido na penetração;
3. O material genético permanece no capsídeo até a aproximação com o poro da membrana nuclear;
4. O capsídeo se funde a Membrana nuclear;
5. O material genético é liberado para dentro do núcleo e o ciclo de replicação se inicia....



PATOGÊNESE

✦ O vírus Epstein-barr expressa mais de 100 proteínas durante a replicação viral, mas em cultura, as células B infectadas, latentes expressam:

- 6 proteínas nucleares (EBNAs);
- 2 proteínas de membrana (LMPs);
- 2 RNAs não traduzidos (EBERs).

✦ Esta restrição da quantidade de proteínas limita o reconhecimento das células infectadas pelas células T citotóxicas.

EBNA-1

- ★ EBNA1 liga-se ao DNA viral, fazendo com que o genoma viral permaneça na célula infectada como um episomo circular.
- ★ Promove a manutenção da infecção latente pelo EBV.
- ★ A proteína transcrita do EBNA1 é capaz de inibir a apresentação do antígeno ao MHC.
- ★ Relaciona-se com expressão do CD44 - Linfoma Burkitt (proteínas semelhantes ao receptores de proteína G);
- ★ Expressam CD23 - relaciona-se com fatores de crescimento de células B.
- ★ A expressão do EBNA-1, em carcinomas, correlaciona-se com um pior prognóstico.

LMP1 e LMP2

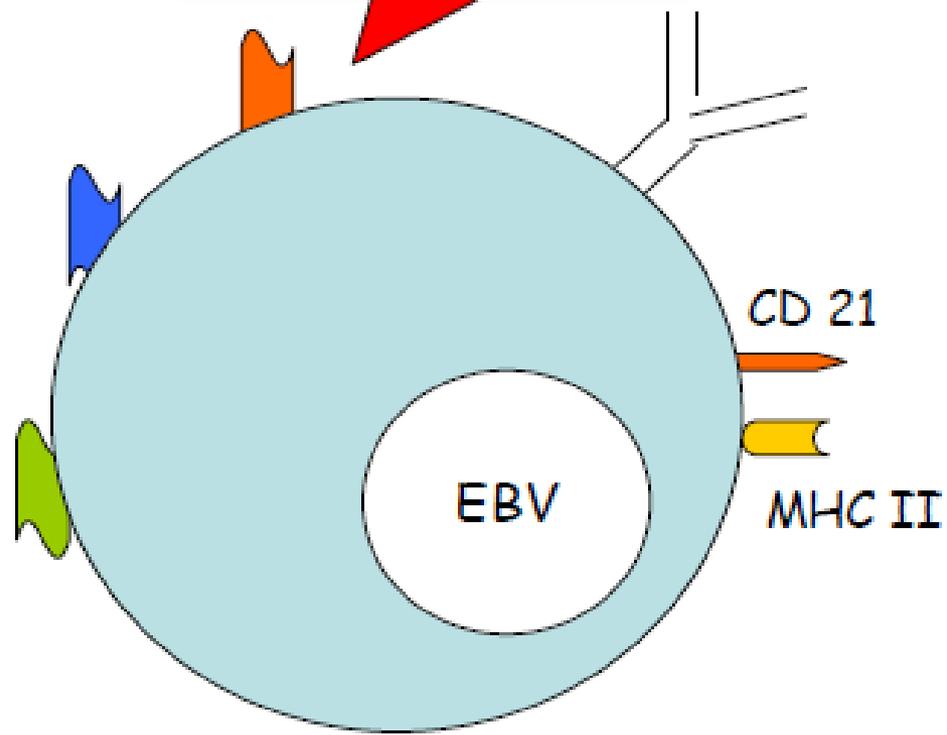
- ★ Genes que codificam proteínas de membrana
- ★ LMP1 e LMP2 - "Rafts" de lipídeos que se mostram nas membranas de células B;
- ★ Não permitem a diferenciação das células epiteliais;
- ★ Homólogas de CD40 - embro da família de receptores de TNF;
- ★ LMP2 - relação íntima com a reativivação - retorno da promoção de lise celular.

RNAs

- ★ RNAs não codificados
- ★ EBER 1 e EBER 2
- ★ São imprescindíveis para latência
- ★ Regulam as expressões de bcl-2 e IL-10

BCRF1
Inibe $\text{INF-}\gamma$; não ativa PBMC e cel. T;
Inibe secreção de IL-12 pelos macrófagos

BHRF1
Se encontra ativada nos linfomas e inibe a apoptose



Célula B infectada por EBV

Expressão de genes em Doenças causadas por Epstein barr

Doença	EBERs	EBNA1	EBNA2	LMP1	LMP2
Linfoma de Burkitt	+	+	-	-	-
Carcinoma Nasofaríngeo	+	+	-	+	+
Doença de Hodgkin	+	+	-	+	+
Linfoma de célula T periférica	+	+	-	+	+
Linfoma	+	+	+	+	+



Mononucleose Infecçiosa

A Doença



Mononucleose Infecciosa ou Doença do Beijo

Festas, tumultos, agitos, baladas e principalmente no carnaval, boi bumbá.....

Excreção do EBV

Excreção viral (Epstein-Barr) pela orofaringe em grupos específicos

Soronegativos para o EBV	0 %
Adultos sadios soropositivos para o EBV	12 a 25%
Pacientes com tumores sólidos	27%
Indivíduos com VIH-1	50%
Receptores de transplantes renais	56 a 70%
Pacientes com mononucleose infecciosa	50 a 100%
Pacientes com leucemia ou linfoma	74 a 92%

Mononucleose

Mononucleose {
Vírus Epstein barr (79%)
Cytomegalovírus (21%)

Benigna, evolução aguda e autolimitada



vírus Epstein-Barr (EBV)

População Alvo {
Adolescentes
Adultos jovens

: velhos e crianças pré-adolescentes



50% já infectados até os 5 anos de idade

Mononucleose

✓ Saliva → Mucosa da boca
→ Mucosa da garganta

✓ Transfusão sanguínea ou
outro órgão

✓ Contato sexual

Quando a aquisição do VEB ocorre após a
infância, 30 a 40% resultam em MI.

Andersson, 1991



Mononucleose

Epidemiologia

Doença cosmopolita;

Diretamente associada as condições socioeconômicas;

Maior ocorrência em países desenvolvidos onde a contaminação é tardia;

Doença de adolescentes e adultos jovens de boas condições socioeconômicas.



Mononucleose

Epidemiologia

95% população mundial apresenta o VEB.



Tabela 1. Agentes ou condições associadas a síndrome da Mononucleose Infecciosa

Agente específico	Proporción de los casos
• Virus Epstein-Barr (VEB)	80-90%
• Citomegalovirus (CMV)	5-7%
• Primoinfección VIH	Infrecuente
• <i>Toxoplasma gondii</i>	Infrecuente
• Virus herpes humano 6 (VHH-6)	Infrecuente

Mononucleose

Epidemiologia

Suscetível tanto em crianças como em adultos;

Indivíduos mais jovens a infecção geralmente é subclínica;

Raramente ocorre em forma epidêmica.

Não há preferência: {
Sexo
Idade
Raça



Mononucleose

Epidemiologia

Não é doença de notificação compulsória;

Não se aplicam medidas de Saúde Pública, dada a imunidade geral da população e baixo contágio;

Não apresenta predomínio sazonal característico;



Mononucleose

INCUBAÇÃO

✓ 4 a 6 semanas

(febre e dor de garganta)

Lippmann & Gonçalves, 1991



Após a infecção aguda, o vírus pode permanecer na secreção oral/meses e encontrado em 5 a 20% de soropositivos saudáveis.

(Hesse *et al.*, *Apud* Lecour, 1991)

Mononucleose

SINTOMATOLOGIA



Dor de cabeça



Mal-estar



Febre (39,5°C)

tard e Início
e noite



Dor de garganta (pús)



Dor muscular



Vômito



Naúseas e Calafrios



Falta de apetite

Mononucleose

SINTOMATOLOGIA



Aumento dos gânglios ou
Ínguas localizadas no pescoço
ou generalizadas

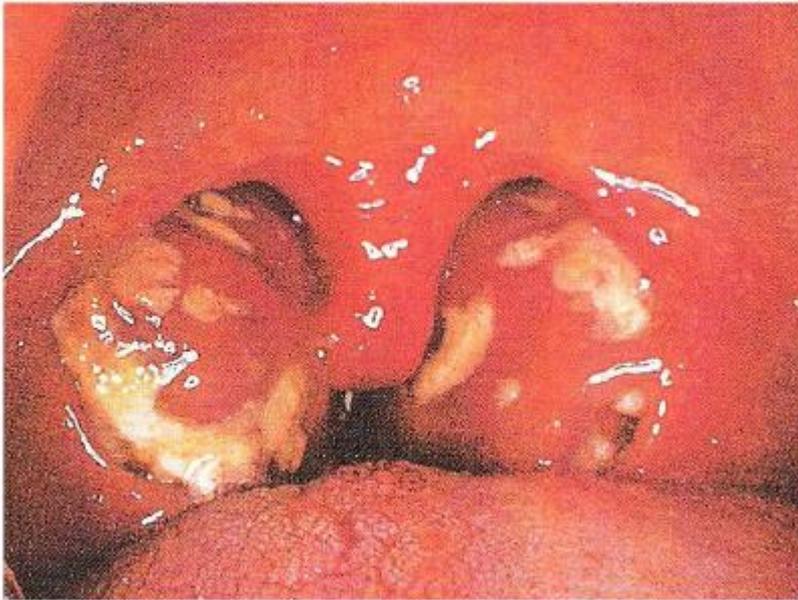
Sinal de Hoagland
Edema palpebral
Sinal sugestivo de MI



Esplenomegalia e
hepatomegalia (acompanhada de ictéria)

Mononucleose

Mais comum...



Mononucleose

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

- Anemia hemolítica
- Encefalite (inflamação do tecido cerebral)
- Anomalia de comportamento
- Alterações nervosas
- Inflamação do revestimento cerebral (meningite)
- Icterícia
- Edema à volta dos olhos
- Convulsões

Mononucleose

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

RUPTURA ESPLÊNICA - infiltração linfocitária da cápsula, trabéculas e paredes vasculares e o aumento de volume esplênico. Espontânea ou provocada por manobras de palpação abdominal excessiva.

SINAL DE ALERTA - dor abdominal localizada no hipocôndrio esquerdo

RESPIRATÓRIAS: Pneumonites intersticiais e obstrução das vias aéreas superiores por tumefação das amígdalas e gânglios cervicais.

NEUROLÓGICAS: meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Reye e paralisia de Bell.

HEMATOLÓGICAS: anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica ou não, reação leucemóide, agranulocitose e aplasia medular.

CARDÍACAS: raras, miocardite e pericardite.

Mononucleose

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS - ANDERSON (1991)

INFECÇÃO PRIMÁRIA

Soroconversão assintomática, mononucleose infecciosa crônica, infecção primária atípica, síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossoma X, úlceras genitais e síndrome hemofagocítica.

INFECÇÃO REATIVADA

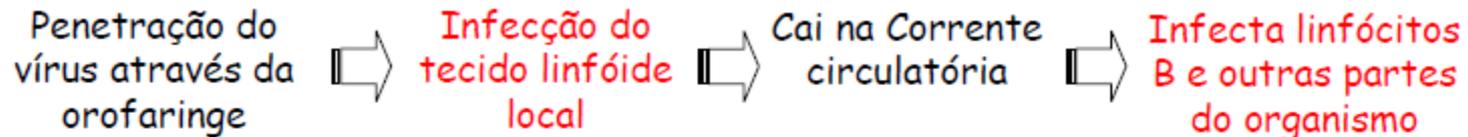
Linfoma de Burkitt, carcinoma de nasofaringe, parotidite recorrente infecciosa crônica ativa pelo vírus EB, desordens linfoproliferativas, pneumonite intersticial, uveíte e leucoplasia pilosa.

Mononucleose

PATOGENIA

Mononucleose

Resposta imune a nível CELULAR e HUMORAL



Pouca informação sobre patologia



Achados de necropsia de raros casos fatais, exames de baço

Alterações encontradas: linfonodos, amígdalas palatinas, baço, fígado, medula óssea, pulmões, coração, rins, sistema nervoso central.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO



Produção de novos linfócitos B

Fase aguda → 2 semanas → normalidade

Raro → 1% de mortalidade

Recomendações:

✓ Repouso e não beijar na boca !!!!!

Até o desaparecimento da febre, dor da garganta e sensação de mal-estar

Mononucleose

DIAGNÓSTICO

- Anamnese
- Clínico → Polimorfismo clínico
- Laboratorial

SANGUE

Presença de anticorpos heterófilos

Anticorpos específicos contra proteínas do capsídeo

Ou

Contra determinados antígenos do vírus

Quadros clínicos e hematológicos semelhantes a MI mas negativos sorologicamente.

Síndrome da mononucleose-símile

Toda vida

Fase aguda

Mononucleose

EXAMES COMPLEMENTARES

Hemograma

* Presença de leucocitose acompanhada de linfocitose absoluta e relativa (acima de 50%) com mais de 10% de linfócitos atípicos.

*SUGESTIVO DE MI

*Anemia rara.

OUTROS EXAMES:

* Transaminases, DHL, fosfatase alcalina, bilirrubinas, mucoproteínas - aumentada.

* Na urina ocorre proteinúria. As vezes necessário Eletrocardiograma, biópsia dos linfonodos.

Mononucleose

EXAMES COMPLEMENTARES

Testes	Infecção primária		Infecção primária atípica	Infecção crônica	Reativação da infecção
	Aguda	6 a 12 meses			
Anticorpos heterófilos	+ 1:28	-	-(+)	-	-
Anti-VCA-IgM	+	-	+	(+)	-
Anti-VCA-IgG	++	+	++	++	++
Anti-EA (D)	+	-	+	(+)	(+)
Anti-EA (R)	-	(+)	-	+	+
Anti-EBNA-1	-	+	-	-	(+)
Anti-EBNA-2	-	+	-	+	+

Padrão sorológico na infecção primária e reativada causadas pelo vírus EB.

++ = sempre presente em altos títulos

+ = sempre presentes

(+) = pode ocorrer

- = não ocorre

VCA - viral capsid antigen

EA - early antigen

EBNA - Epstein-Barr nuclear antigen

Diagnóstico Diferencial

Presença de linfócitos atípicos



- ✓ Infecção aguda pelo vírus HIV
 - ✓ *Trypanosoma cruzi*
- ✓ Hipersensibilidade a drogas e causas desconhecidas

Lippmann & Gonçalves, 1991

Faringite estreptocócica

(Cursa febre, faringite e enftamento ganglionar)

Não provoca

Esplenomegalia e o leucograma apresenta neutropenia.

Leucemia linfocítica e linfoma de Hodgkin

(febre, linfadenomegalia e leucocitose com acentuada linfocitose).

Glomerulonefrite aguda

(febre, faringite, edema palpebral e alterações na urina.

Mononucleose

TRATAMENTO??

Mononucleose

- A doença confere imunidade permanente
- Raramente manifestações de 2ª infecção
 - Não necessita isolar o paciente
 - Não tem vacina



Mononucleose

Quase 90% dos adultos que são soropositivos já possuem anticorpos específicos para este vírus.

Isso significa que em quase todos os adultos, um dos episódios de "GRIPE" que tiveram nas suas infâncias ou adolescências foi CERTAMENTE antes **MONONUCLEOSE INFECCIOSA**.

Considerações Finais

- * O EBV é um vírus versátil com comportamento biológico benigno, porém variável.
- * Apesar de ser cosmopolita e de difícil controle não oferece riscos a maior parte da população mundial.
- * O conhecimento sobre os sinais e sintomas das doenças causadas pelo EBV são necessárias a todos os profissionais da saúde.

