



Espectro clínico de las infecciones por el virus de Epstein-Barr

J.A. Herrero, E. García, A. Hernández y J. Gómez

Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia de los *Herpesviridae* y como el resto de los miembros de esta familia es capaz de persistir en algunas células tras la primoinfección¹.

La primoinfección generalmente es asintomática, sobre todo si se adquiere en la niñez. Cuando ésta ocurre en la juventud es frecuente que cause un cuadro agudo de fiebre, odinofagia y adenopatías cervicales, junto con anomalías en el examen de la sangre periférica. Este cuadro se denomina mononucleosis infecciosa (MI) o fiebre glandular. El VEB puede causar en casos raros infecciones más graves cuya patogenia no está enteramente estudiada, como en la infección crónica activa por el VEB².

El VEB, desde su descubrimiento, se ha relacionado con enfermedades neoplásicas³. Esto no es extraño, pues el virus es capaz de interferir con los mecanismos fisiológicos de control de la supervivencia y la proliferación celular. La infección por este virus se relaciona con el desarrollo de linfomas, neoplasias del epitelio nasofaríngeo y cánceres gástricos⁴.

En los últimos años se ha detectado una relación entre algunas enfermedades de etiología autoinmune como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) o la esclerosis múltiple (EM)^{5,6}. Esta relación no está enteramente establecida, y sus mecanismos patogénicos no se conocen.

En suma, el VEB es un virus ubicuo que por sus especiales características tiene una enorme importancia no sólo en el área de la patología infecciosa, y el estudio de los mecanismos básicos de su ciclo biológico contribuirá a desentrañar aspectos patogénicos del cáncer o de otras enfermedades.

Aspectos virológicos

El VEB fue descubierto en 1964 en cultivos celulares que provenían de muestras de linfoma de Burkitt africano³. Este

PUNTOS CLAVE

Patogenia. El virus de Epstein-Barr (VEB), tras la primoinfección, es capaz de persistir dentro de los linfocitos B a través de complejos mecanismos biológicos. Se transmite por la saliva y se puede detectar en la gran mayoría de la población mundial, especialmente en países en desarrollo o en ámbitos con un bajo nivel socioeconómico.

Mononucleosis infecciosa. La primoinfección por el VEB si se desarrolla en niños es generalmente asintomática, pero cuando ocurre en jóvenes o adultos cursa frecuentemente con un cuadro clínico denominado mononucleosis infecciosa (MI). Se caracteriza por la aparición de fiebre, linfadenopatías cervicales y faringitis. Se acompaña frecuentemente de linfocitosis en la sangre periférica y en ella se pueden detectar abundantes linfocitos citotóxicos activados.

Neoplasias. El VEB se relaciona con el desarrollo de un gran número de neoplasias, probablemente porque para persistir en forma latente aprovecha y redirige mecanismos moleculares que controlan la proliferación y la muerte celular. Las neoplasias que más frecuentemente se asocian al VEB son el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo.

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones por VEB se basa en el análisis serológico, aunque en los últimos años se han desarrollado técnicas de biología molecular que son útiles en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades neoplásicas.

Tratamiento. Por el momento, el tratamiento antiviral es de poca utilidad, aunque se emplea en algunos linfomas en pacientes inmunocomprometidos.

virus pertenece a la familia *Herpesviridae* dentro de la subfamilia *Gammaherpesvirinae* genus *Lymphocryptovirus* y está emparentado con virus similares que infectan a chimpancés y macacos, por lo que se considera que la evolución humana y la del VEB han seguido un camino paralelo.

La estructura del virus es superponible a la de otros virus de la familia. Se trata de un virus de aproximadamente 180-200 nm de diámetro, con una envoltura proteolipídica muy compleja con al menos 6 proteínas virales representadas en

ella, que como veremos son necesarias para asegurar la infección de las células diana y para regular el ensamblaje y la salida de los nuevos viriones en las infecciones productivas. Dentro de la envoltura se encuentra una cápside icosaédrica de unos 100 nm de diámetro con la típica simetría 5:3:2¹. Esta cápside protege la información genética que está codificada en una molécula lineal de ADN de doble hebra de unos 175 Mb. La organización del cromosoma es muy similar a la observada en otros virus herpes con repeticiones terminales en ambos extremos de la molécula en número variable (el número de repeticiones es propio de cada cepa y el análisis de estos fragmentos sirve para establecer la clonalidad de los virus aislados en una enfermedad concreta) y una repetición interna que separa dos regiones de la molécula: región única corta y única larga. La región única larga posee dos zonas con repeticiones internas más cortas. El ADN codifica unas 90 proteínas que se clasifican por su función y el momento del ciclo vital del virus en el que se expresan en: proteínas de latencia, proteínas precoces (*immediate early* [IE]), tempranas (*early* [EA]) o tardías (*late*). Las proteínas de latencia regulan la persistencia del virus dentro de las células, y el resto participan en el ciclo lítico. Las proteínas precoces, en general, tienen una función estimuladora de la producción de otras proteínas (por ejemplo, ZEBRA), las tempranas tienen actividad enzimática (por ejemplo, ADN polimerasa, timidincinasa) y las tardías corresponden a proteínas estructurales o que interactúan con el sistema inmune (por ejemplo, gp350/220, VCA, IL-10 viral). La molécula de ADN posee varios promotores capaces de interactuar con proteínas virales y celulares, lo cual confiere al virus la posibilidad de sintetizar conjuntos de proteínas distintos dependiendo de la situación de la célula huésped. Esta versatilidad es una de las razones para explicar la capacidad del virus para establecer infecciones latentes⁷.

En función de las divergencias en algunos genes se han descrito dos subtipos del VEB denominados 1 y 2. No se han observado diferencias consistentes en cuanto a su capacidad patogénica, aunque sí hay diferencias en cuanto a la distribución geográfica: el tipo 1 se distribuye de manera uniforme en todo el mundo, mientras que el tipo 2 se detecta más frecuentemente en África y Oceanía⁸.

Ciclo vital del virus

El virus se transmite habitualmente a través de la saliva y llega al epitelio faríngeo donde es capaz de infectar las células epiteliales. En estas células el virus se multiplica estableciendo infecciones líticas. Los nuevos viriones son capaces de infectar células linfoides B que transitan en la proximidad de las criptas amigdalares. Algunos investigadores consideran que la infección de los linfocitos B se produce directamente sin que intervengan las células epiteliales⁹.

La entrada de los virus en las células linfoides es un proceso muy complejo en el que intervienen varias proteínas virales. Se inicia con la unión de la glucoproteína viral gp350/220 al receptor tipo 2 del complemento (CR2). La unión de estas proteínas dispara una serie de eventos que incluyen la activación del factor nuclear kappa B (NFκB) y de la proteínasa C (PKC). Además, este conjunto interactúa con una serie de pro-

teínas celulares (forminas) que favorecen la reorganización de filamentos de actina. Existen otras proteínas virales (gH/gL, gB, gp42) que entran en contacto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II de la membrana celular, lo que aumentaría de manera notable la eficacia de la infección en las células B. Finalmente, se produce la entrada del virus por endocitosis. En la superficie de las células del epitelio faríngeo se detectan pocas moléculas CR2, y en ellas podrían ser más eficientes otras formas de penetración (a través de integrinas, receptor poliadenilado de la IgA). La entrada dentro de otras líneas celulares como en los linfocitos T, células *natural killer* (NK), monocitos o células musculares lisas con muy escasa o nula expresión de CR2 no está estudiada¹⁰.

Cuando el virus penetra en el citoplasma se produce la decapsidación y el transporte del ADN al núcleo por mecanismos no conocidos, pero que probablemente tienen que ver con los cambios que se producen con la interacción de CR2-gp350. Cuando la molécula de ADN alcanza el núcleo, adquiere una conformación circular y forma un episoma. El primer paso para establecer la infección latente es la síntesis del antígeno nuclear del VEB 1 (EBNA1). Durante las infecciones latentes se pueden producir una serie de moléculas (proteínas y ARN) que repasaremos a continuación.

EBNA1

Es imprescindible para el mantenimiento del genoma del virus dentro de las células. Forma homodímeros y se une al promotor del virus Ori p transactivando la expresión de otros genes de latencia especialmente EBNA2. Por otro lado, es capaz de unirse a algunas secuencias de cromosomas del huésped, y de esta manera sirve de eslabón para el episoma que, coincidiendo con la mitosis de la célula huésped, también se replica y se transmite a la progenie de las células con infección latente. Esta capacidad para interactuar con el ADN celular ha servido para postular que EBNA1 favorecería la aparición de las traslocaciones que ocurren en algunas neoplasias asociadas al VEB. Se ha observado también que EBNA 1 es capaz de desestabilizar la proteína celular p53 favoreciendo su destrucción por enzimas celulares.

EBNA 2

Es un gen clave para la transformación de los linfocitos B. Transactiva la expresión de diversas proteínas de latencia del virus como EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C y LP y las proteínas de membrana en latencia LMP1 y LMP2. Además, favorece la expresión de proteínas celulares CR2, CD23, c-fgr y otras proteínas (EBI) cuya función se desconoce. EBNA 2 es también capaz de interferir con algunos factores de transcripción (Jk, PU.1) aunque se desconocen sus consecuencias biológicas.

EBNA 3

Modula la expresión de LMP y algunas proteínas celulares. EBNA 3C actúa como inhibidor de los efectos de EBNA 2.

EBNA LP (*leader protein*)

Actúa regulando la expresión de genes que intervienen en procesos de diferenciación celular. Es capaz de inducir la transición de G0 a G1 en células G en reposo.

LMP1

Se trata de una proteína transmembrana homóloga de CD40 (superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral [TNF]), que actuaría como un CD40 constitutivamente activado. Es la proteína transformadora más importante del VEB. Es capaz de activar la expresión de diversas moléculas celulares que controlan la proliferación y la muerte celulares (LFA, ICAM, vimentina, bcl-2, c-jun, NF κ B).

LMP2A

Esta proteína bloquea las señales que activan la célula B producidas por la unión del antígeno al receptor específico. De esta manera evitaría la entrada en el ciclo lítico.

LMP2B

Tiene una acción contraria a LMP2A. Puesto que las proteínas LMP2 tienen dos promotores separados, la célula dispone de mecanismos para su producción diferenciada en distintas situaciones.

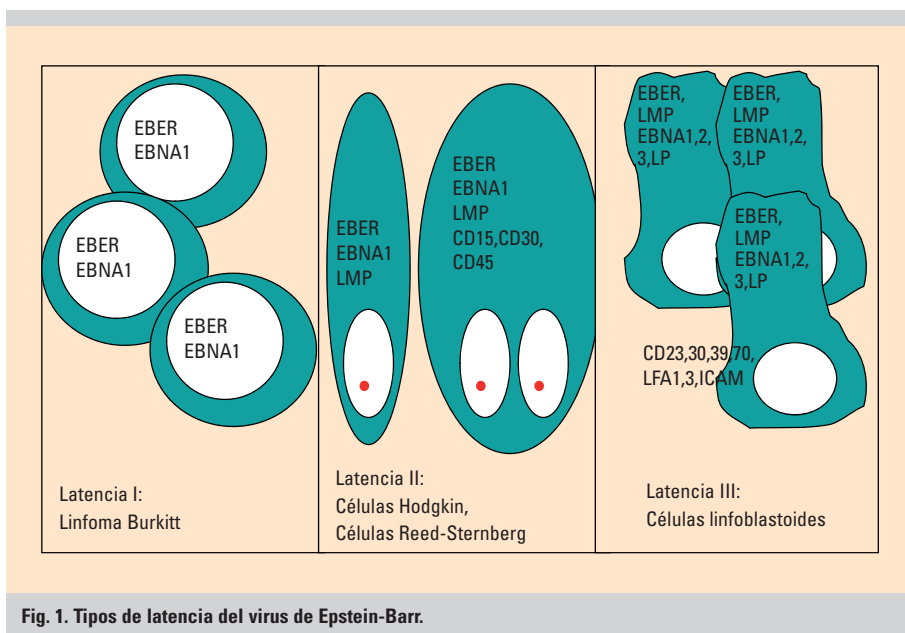
EBER 1 y 2

Son pequeños fragmentos de ARN no poliadenilado que se detectan en grandes cantidades en cualquier célula infectada por el VEB. Inhiben los efectos antivirales producidos por interferón (IFN) y evitan la muerte celular programada. Se ha observado también su interacción con la proteína La que actúa como autoantígenos en el lupus y la proteína ribosomal L22.

BART

Son moléculas de ARN que pudieran codificar proteínas (no identificadas hasta ahora). Interactúan con microARN celulares e inhiben la producción de algunas proteínas (PUMA, Bim) proapoptóticas.

No todas las células con infección latente por el VEB expresan todos los antígenos de latencia. A grandes rasgos



existen 3 patrones de latencia diferenciados que se recogen en la figura 1^{3,11}.

Una vez que las células B han sido infectadas, se produce una proliferación inicial en los centros germinales favorecida por la expresión de la proteína viral EBNA2. Posteriormente, esta proteína viral deja de expresarse, lo cual permite por un lado que las células progresen en la diferenciación celular y por otro favorecer la evasión de la respuesta inmune. Las células B en este estadio precisan de la aparición concomitante de dos estímulos para evitar la apoptosis: unión vía CD40 a la célula T CD4 + y unión del receptor de la célula B al antígeno específico presentado por las células dendríticas. Estos dos estímulos son mimetizados por las proteínas virales LMP1 y LMP2, respectivamente. Además, el virus posee otros mecanismos ya comentados que contribuyen a evadir la muerte celular programada. De esta manera, las células infectadas por el VEB pasan sucesivamente de ser blastos a células de los centros germinales y finalmente a células B de memoria persistentes^{9,12}.

La progresión al ciclo lítico del VEB se produce por la transactivación de una proteína precoz llamada ZEBRA (Zta, Z, BZLF1). Esta actúa como factor de transcripción de la familia AP-1 y desencadena una cascada que lleva a la producción de nuevos viriones. Los estímulos que llevan a su activación son diversos, pero en las células B el fundamental es la estimulación del receptor de superficie por su antígeno específico. Como hemos visto, LMP2A inhibiría este tipo de señales; otras proteínas celulares como p53 o p65 también lo hacen. Por el contrario, otras como c-myc lo estimularían. Tras la infección primaria, el VEB se detecta en 1-50 linfocitos B circulantes por millón, que gracias a la expresión restringida de los antígenos de latencia son capaces de perdurar a pesar de la vigilancia inmune. Intermitentemente, y por factores no conocidos, los individuos sanos eliminan cantidades de virus por la saliva¹³. Este hecho contribuye a perpetuar el VEB en la especie humana.

Respuesta inmune

La infección por el VEB produce en el sujeto infectado una respuesta tanto humoral como celular. No obstante, la infección se controla principalmente a través de la respuesta celular. Ésta se ejerce por la acción combinada de células NK, CD4+ y CD8+. Durante las primeras fases de la infección hasta el 50% del total de los linfocitos circulantes son activos frente a antígenos del ciclo lítico del virus. Posteriormente, cuando la infección latente se ha establecido, el grueso de la respuesta se dirige contra antígenos de latencia (especialmente EBNA3) por medio de linfocitos T CD8+. La eliminación de las células en las que el VEB entra en el ciclo lítico se realiza por linfocitos CD4+¹⁴. El virus intenta eludir esta respuesta mediante la producción de IL10viral que inhibe los efectos del IFN α y mediante otra proteína (BARF1) que inhibe la acción de IFN α . Por otro lado, la hiperproducción de bcl-2 puede evadir la inducción de apoptosis por las células efectoras de la respuesta inmune. El mantenimiento de las células que expresan únicamente EBNA1 es posible gracias a que se trata de una proteína resistente a la degradación por el proteosoma celular y a su ulterior presentación como antígeno^{3,9,12}.

Enfermedades asociadas a la infección por el virus de Epstein-Barr

El VEB se puede detectar en más del 90% de los individuos adultos sanos a lo largo de todo el mundo. En la gran mayoría de los casos las infecciones se adquieren en la infancia y suelen ser asintomáticas o cursar como cuadros virales inespecíficos de corta duración. Se ha comprobado que la mejora de las condiciones sociosanitarias conlleva un retraso en la edad de aparición de la primoinfección por el VEB. En individuos mayores de 15 años el porcentaje de infecciones sintomáticas aumenta y se sitúa entre el 50-75% de los casos¹⁵.

Habitualmente la infección se adquiere a través de la saliva procedente de otros individuos con infección latente que periódicamente expulsan virus. En aproximadamente el 10% de los adultos sanos se puede detectar el VEB en la saliva, mientras que este porcentaje se sitúa en torno al 50% en sujetos con enfermedades debilitantes crónicas, trasplantados o con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han confirmado algunos casos de transmisión a través de productos sanguíneos o de los injertos en los trasplantes de órganos, pero son anecdóticos. El virus puede detectarse en secreciones genitales tanto masculinas como femeninas. Además, existen datos epidemiológicos que muestran una correlación entre las tasas de infección y los hábitos sexuales. Sin embargo, estos estudios no discriminan entre la transmisión por vía genital de otras prácticas asociadas a la actividad sexual como el beso¹⁶. No se ha comprobado la transmisión del VEB por fómites y es dudoso que se pueda producir porque los virus infectantes dejan de ser viables en el ambiente externo.

A continuación vamos a repasar algunas de las manifestaciones clínicas asociadas a la infección por VEB (tabla 1).

TABLA 1

Espectro clínico de las enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB)

Infección aguda

Mononucleosis infecciosa
Síndrome hemofagocítico asociado al VEB
Síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X (síndrome de Duncan)
Acrodermatitis papular infantil (síndrome de Gianotti Crosti)

Infección crónica

Infección crónica activa por VEB
Leucoplasia vellosa

Neoplasias epiteliales

Carcinoma nasofaríngeo anaplásico
Linfoepitelioma gástrico
Carcinoma de glándula salivar, timo o pulmón

Enfermedades linfoproliferativas

Linfoma de Burkitt
Linfoma de Hodgkin
Linfoma angioinmunoblástico
Linfoma pleural (primario o secundario)
Linfoma extranodal de células NK/T (granuloma letal de la línea media)
Linfoma de células B difuso
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+
Granulomatosis linfomatoide
Enfermedades linfoproliferativas en inmunodeprimidos
Postrasplante
VIH
Senil
Inmunodeficiencias primarias

Neoplasias mesenquimales

Sarcoma folicular de células dendríticas
Leiomiomas en inmunodeprimidos

Otras enfermedades posiblemente relacionadas con el VEB

Lupus, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple y neoplasia mamaria

NK: *natural killer*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Mononucleosis infecciosa

La MI o fiebre glandular fue descrita a finales del siglo XIX y ocasionalmente durante los años siguientes se comunicaron casos de leucemia aguda autolimitada que probablemente correspondían a pacientes con MI. Sprunt y Evans en 1921 establecieron la relación entre el cuadro clínico clásico y las alteraciones detectadas en la sangre periférica.

Los datos de los que disponemos pueden no reflejar los cambios observados en los últimos años en cuanto a características epidemiológicas y manifestaciones clínicas pues en muchas ocasiones provienen de observaciones en los años 70-80 del siglo pasado.

Epidemiología

La incidencia de la MI varía en función de la edad. El grupo más afectado es el de las personas entre los 10 y 20 años de edad con tasas de incidencia de 6-8 casos por 1.000 habitantes y año. En niños y en adultos mayores la incidencia es de 1 caso por 1.000 habitantes y año. La incidencia es especial-

mente elevada en poblaciones con un porcentaje alto de jóvenes (reclutas, estudiantes universitarios) en las cuales la incidencia se incrementa hasta los 50 casos anuales por cada 1.000 sujetos.

Clínica

La mayoría de los síntomas que aparecen en la MI pueden ser atribuidos a la respuesta inmune más que al propio virus, y en este sentido no se han detectado diferencias en la carga viral entre sujetos con infección asintomática y con un cuadro de MI florido. El período de incubación es de 4-7 semanas. Casi la totalidad de los pacientes presentan fiebre; la odinofagia es también muy frecuente (95%) sobre todo en adolescentes con hallazgos exploratorios de inflamación faríngea en el 85% de los casos. Las adenopatías laterocervicales están presentes en el 90% de los casos; el hallazgo de adenopatías cervicales posteriores es más raro, pero muy indicativo de que la etiología del cuadro es el VEB. *La tríada clásica completa (fiebre, faringitis y linfadenopatía) está presente en más del 50% de los enfermos.* Otros síntomas habituales incluyen postración, fatiga intensa que al inicio del cuadro es comunicada en el 90% de los casos, cefalea moderada (50%) y dolores articulares (40-50%). Los hallazgos exploratorios más comunes, además de los ya mencionados, son: petequias palatinas (50%), esplenomegalia que en la mayoría de las ocasiones sólo es detectada mediante ecografía (10-50%), adenopatías axilares e inguinales (30-50%), hepatomegalia (5-20%), erupción eritematosa maculosa o maculopapulosa (5%) que aparece en el 95% de los sujetos que reciben ampicilina o amoxicilina^{15,17}.

Alteraciones analíticas

El análisis bioquímico detecta frecuentemente (50-75%) anomalías de la bioquímica hepática, aunque la aparición de hepatitis franca es rara. En el examen de la sangre es habitual la presencia de elevaciones moderadas del recuento total de leucocitos con linfocitosis marcada y abundantes linfocitos atípicos que corresponden a células T citotóxicas activadas frente a antígenos del VEB. *Como criterio diagnóstico de MI se considera linfocitosis superior al 50% y linfocitos activados superiores al 10%.*

El diagnóstico microbiológico será revisado más adelante en una sección aparte.

Evolución

Generalmente la evolución es buena y la mayoría de las manifestaciones clínicas ha desaparecido al final de la cuarta semana. Un caso aparte es la fatiga y la hipersomnia que pueden persistir durante meses después del cuadro de MI. Al cabo de 6 meses, aproximadamente, el 10% de los pacientes continúa presentando estos síntomas. Se ha asociado el síndrome de fatiga crónica con la infección por el VEB, pero en la actualidad esa asociación está muy cuestionada y no se considera que exista una relación causa-efecto.

Complicaciones

En el curso de la MI se pueden presentar complicaciones diversas, pero todas ellas son muy infrecuentes (inferiores al 1%) (tabla 2)⁹. La muerte es excepcional, aunque se han co-

TABLA 2

Complicaciones de la mononucleosis infecciosa

Órgano	Complicación
Hígado	Alteraciones bioquímicas (75%)
	Ictericia (5%)
	Fallo hepático (0,1%)
Bazo	Rotura (0,1-0,5%)
Hematológicas	Anemia hemolítica (0,5-3%)
	Trombopenia leve (1%)
	Neutropenia leve (1%)
Respiratorias	Obstrucción respiratoria (3%)
	Neumonitis (< 0,5%)
Neurológicas	Meningoencefalitis, meningitis aséptica (< 1%)
	Ataxia aguda (< 1%)
	Convulsiones
	Mielitis transversa (< 1%)
	Síndrome de Guillain-Barré (< 1%)
	Paresia de nervios craneales (< 1%)
	Neuritis óptica (< 1%)
	Mononeuritis (< 1%)
Psiquiátricas	Depresión
Renales	Nefritis intersticial
	Glomerulonefritis (< 1%)
Cardíacas	Cambios electrocardiográficos (6%)
	Miopericarditis clínica (< 1%)
Inmunológicas	Deterioro de la inmunidad celular (?)
Otras	Infecciones estreptocócicas (leves 20%, complicadas < 1%)
	Fatiga crónica (10% a los 6 meses)

municado casos en relación con roturas esplénicas, miocarditis, infecciones bacterianas secundarias u obstrucción de la vía aérea^{15,18,19}.

Diagnóstico diferencial

La MI puede confundirse con otras entidades similares como la primoinfección por citomegalovirus (CMV), *Toxoplasma*, VIH, faringitis virales o faringitis estreptocócicas. Desde el punto de vista clínico, es fácil diferenciarlas en muchas ocasiones; cuando no sea posible se aplicarán las pruebas diagnósticas específicas (especialmente en embarazadas).

Tratamiento

El tratamiento de la MI incluye básicamente medidas de soporte que alivien los síntomas y aseguren una correcta hidratación. La utilización de antivirales no ha demostrado ninguna utilidad, pues aunque en ocasiones reduce la replicación viral, no modifica el curso clínico que dependerá, sobre todo, de la respuesta inmune. La utilización de esteroides está muy discutida y no existen datos sólidos en los cuales basarla. En la actualidad, se reservan para situaciones en las que existe un compromiso de la vía aérea o un edema faríngeo importante. El reposo obligado no ha mostrado beneficios, por lo que la actividad física debe acompañarse a la tolerancia del paciente. El riesgo de rotura esplénica se sitúa en el 0,1% de los pacientes, siendo excepcional si el tamaño del bazo es normal. Casi todos los episodios aparecen durante el primer mes tras el diagnóstico, y aproximadamente la mitad se produce sin

un antecedente traumático claro. En base a estas observaciones *se recomienda evitar la práctica deportiva (aunque no se trate de un deporte de contacto) durante 4-6 semanas o hasta que el tamaño del bazo se haya normalizado*¹⁶.

Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr

Es una enfermedad muy rara que no debe confundirse con el cuadro de fatiga tras una MI. Es más frecuente en individuos de países asiáticos que en los occidentales. En su patogenia intervienen de una manera no aclarada alteraciones en la perforina. Se caracteriza por episodios crónicos o repetidos de MI que cursan con complicaciones graves. Se define en función de la presencia de 3 criterios:

1. Enfermedad grave de más de 6 meses de duración que se inicia con una primoinfección por el VEB y se acompaña de una respuesta serológica anómala (antiVCA elevados, antiEA elevados, antiEBNA bajos).

2. Evidencia histológica de afectación orgánica (neumonitis, linfadenitis, ileítis, hepatitis persistente).

3. Elevada carga viral en tejidos y sangre periférica.

La mortalidad de este cuadro es elevada, especialmente si aparece en individuos mayores de 8 años o cursa con trombocitopenia. Se han propuesto para su tratamiento la inmunoterapia adoptiva y el trasplante de médula^{20,21}.

Muy relacionado con la infección crónica activa está el síndrome hemofagocítico asociado al VEB. En él se aprecia una activación inmune masiva y descontrolada (tormenta de citocinas) que no es capaz de eliminar al VEB. Se pueden observar gran número de linfocitos T citotóxicos infectados por el VEB. En general, el curso es rápidamente progresivo, y los pacientes mueren en situación de fallo multiorgánico y coagulopatía de consumo²¹. Se ignora el tratamiento ideal de esta entidad, que podría incluir diversos anticuerpos monoclonales anticitocinas.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Síndrome de Duncan

Se trata de una enfermedad familiar rara que afecta a varones jóvenes. Estos son aparentemente normales, hasta que adquieren una infección primaria por el VEB, y a partir de entonces presentan un cuadro de alta gravedad en el que es frecuente la aparición de hemofagocitosis, pancitopenia marcada y hepatitis. Si superan el cuadro agudo suelen desarrollar hipogammaglobulinemia y linfomas. Parece que el defecto radica en una proteína llamada SAP que controla la activación de las células T. El tratamiento ha incluido etopósido y trasplante de médula, éste último con resultados alentadores al menos a corto plazo²².

Leucoplasia vellosa oral

Es una lesión hiperplásica no maligna que suele desarrollarse en la zona lateral de la lengua. Suele presentarse en sujetos

con inmunocompromiso grave como los receptores de trasplantes o los que sufren infección avanzada por el VIH. En la lesión se detecta replicación viral activa y productos virales del ciclo lítico. El tratamiento con antivirales sin modificar la situación inmunológica subyacente ha dado resultados irregulares.

Neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr

Ya hemos repasado los mecanismos que participan en el proceso de oncogénesis relacionado con el VEB. Se han comunicado un gran número de neoplasias asociadas al virus. En algunas de ellas, la relación es estrecha y ha sido estudiada en profundidad, mientras que en otras esta relación puede ser únicamente un epifenómeno de la propia neoplasia. Señalaremos brevemente algunas de ellas y sus aspectos más notables.

Carcinoma nasofaríngeo

Su prevalencia es elevada en el Sureste Asiático y en el norte de África. El tipo anaplásico no queratinizante se asocia con el VEB en la totalidad de los casos. La medición de la carga viral en la saliva sirve como un excelente marcador de la evolución del tumor y su respuesta al tratamiento²³.

Linfoepitelioma gástrico

Aproximadamente el 6-9% de los carcinomas gástricos se relacionan con el VEB. En un 80% de los carcinomas linfoepitelioma-like (también denominados carcinomas gástricos con estroma linfoide) se puede detectar el VEB. Desde el punto de vista virológico su comportamiento es similar al del carcinoma nasofaríngeo. El pronóstico es algo mejor en los tumores asociados al VEB que en el resto²⁴.

Linfoma de Hodgkin

El 65% de los linfomas de Hodgkin contienen el ADN del VEB, especialmente los de celularidad mixta y de depleción linfocítica. En las células tumorales se expresan proteínas con capacidad oncogénica (LMP1, LMP2). Además se ha comprobado la monoclonalidad del virus dentro de estas células, lo que implica que el virus se encontraba en ellas cuando se convirtieron en tumorales. Las células de Hodgkin Reed Sternberg se han identificado como células B inmaduras de los centros germinales, indistinguibles de las que se pueden detectar en los ganglios linfáticos de los sujetos con MI, por lo que este cáncer podría producirse por la supervivencia accidental en esta fase del ciclo celular tras la primoinfección de células infectadas por el VEB. En los tumores positivos para el VEB la medición de la carga viral es un excelente marcador de la evolución y la respuesta al tratamiento^{3,12,25}.

Linfoma de Burkitt

Es un tumor de células B muy agresivo que en su forma endémica (África y Nueva Guinea) se relaciona en el 90% de los casos con el VEB. En estos tumores se detecta la translocación entre el cromosoma 8 donde se codifica el gen *c-myc* y los cromosomas 14, 2 o 22, donde este gen queda bajo el control del promotor y elementos estimuladores de los genes de las cadenas de las inmunoglobulinas que son constitutivamente muy activos; de tal manera que se produce *c-MYC* en gran cantidad y sin posibilidad de ser regulado. La hiperproducción de *c-MYC* conlleva la ausencia de control en la multiplicación celular que se observa en estos tumores. Se ha comprobado que el VEB desempeña un papel tanto en el desencadenamiento del proceso oncogénico como en el mantenimiento del mismo^{3,12,26-28}.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

Se trata de un espectro de neoplasias muy variadas que van desde las proliferaciones policlonales superponibles a la MI hasta los linfomas monoclonales²⁹. Ocurren en 1-30% de los receptores de trasplante y su incidencia va a depender sobre todo del tipo de trasplante (más frecuente cuanto mayor cantidad de tejido linfoide trasplantado), de la situación inmunológica previa al trasplante del receptor (más alta si no ha tenido contacto previo con el virus) y del tratamiento inmunosupresor (mayor incidencia cuanto más intenso). Parece que el deficiente control inmune permite una proliferación policlonal de células B infectadas por el VEB que tendrían ventaja proliferativa. Posteriormente se irían acumulando mutaciones que llevarían a la proliferación monoclonal.

En las fases iniciales del proceso el tratamiento incluye la reducción de la inmunosupresión y los antivirales. En fases posteriores se utilizan anticuerpos monoclonales frente a células B, inmunoterapia adoptiva o quimioterapia convencional^{30,31}.

Otras enfermedades relacionadas con el virus de Epstein Barr

La patogenia de muchas enfermedades autoinmunes no se conoce en profundidad, pero en su desarrollo intervienen factores intrínsecos y ambientales entre los que se encuentran los agentes infecciosos. En este sentido, el VEB sería un excelente candidato, puesto que es un virus de distribución universal, produce infecciones latentes de por vida, modifica la respuesta inmune del huésped e interactúa con otros mecanismos celulares. Resumiremos brevemente las relaciones entre el VEB y diferentes enfermedades autoinmunes.

Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

En los pacientes con LES se han observado elevados niveles de anticuerpos frente al VEB, especialmente frente a

EBNA1. También se detectan respuestas celulares anómalas con elevadas cargas virales. Además, se ha detectado reactividad cruzada entre autoantígenos del lupus y algunos antígenos virales. En la AR se han detectado hallazgos similares: deficiente control celular de la infección, elevada carga viral y reactividad cruzada entre autoantígenos y proteínas virales (EBNA, gp110). La respuesta humoral frente al virus está aumentada y es notable que la reactividad observada clásicamente frente a un componente nuclear que se denominó antígeno nuclear de la AR (RANA) en realidad se dirigía frente a EBNA1⁵.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) también se ha relacionado con el VEB. La respuesta humoral frente al virus está elevada incluso años antes del desarrollo de la EM. El riesgo de aparición de EM es el doble en aquellos sujetos que sufrieron una MI que en los que la primoinfección fue asintomática. Por último, se ha observado que la respuesta inmune humoral más intensa dentro del cerebro se dirige frente al VEB (EBNA1), lo cual sugiere que ésta contribuye de manera importante a la patogenia de la EM⁶.

A pesar de estos hallazgos aún no estamos cerca de establecer una relación causal con el VEB y menos todavía de ofrecer una estrategia terapéutica en este sentido.

Diagnóstico

Desde 1932 se conoce que la MI se acompaña de la producción de anticuerpos heterófilos. Originalmente se detectó que el plasma de pacientes con MI era capaz de aglutinar eritrocitos de carnero o de caballo. En la actualidad, se utilizan perlas de látex cubiertas con antígenos bovinos o mediante inmunoensayo en fase sólida que son más cómodos de realizar pero detectan el mismo tipo de anticuerpos. Mientras que la especificidad es elevada, la sensibilidad no es tan alta. En la primera semana la tasa de falsos negativos alcanza el 25% para ir disminuyendo hasta el 5-10% en la tercera semana. Por otro lado, en niños menores de 12 años los anticuerpos heterófilos se detectan sólo en la mitad de las ocasiones.

En la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica se dispone además de un panel para la detección de diversos anticuerpos frente a antígenos específicos del virus. Inicialmente se detectaban mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), aunque hoy en día se dispone de pruebas de enzoinmunoanálisis (ELISA) más simples. Los diversos patrones de anticuerpos antiVEB se especifican en la tabla 3.

Para la detección en muestras de tejidos de las células infectadas por el VEB el método de referencia es la detección de los EBER mediante hibridación *in situ*, puesto que están presentes en grandes cantidades en todas las células que sufren una infección, ya sea latente o lítica (excepto en la leucoplasia vellosa).

La determinación de la carga viral es esencial para diferenciar entre sujetos portadores sanos y pacientes con enfermeda-

des relacionadas con el VEB. Se suele realizar mediante diversos métodos de PCR en tiempo real. En general, se prefiere utilizar plasma acelular, puesto que en sujetos sanos en condiciones normales se pueden detectar un número de copias variable dentro de los linfocitos circulantes. Aunque los resultados de este método varían ampliamente entre diferentes laboratorios, ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de cuadros infecciosos crónicos, y en el diagnóstico y seguimiento de diversos tumores.

También se recomienda la medición periódica de la carga viral en receptores de trasplantes con alto riesgo de desarrollar linfomas postrasplante, lo cual permite una actuación precoz ante elevaciones de la carga viral³².

Tratamiento antiviral de las infecciones por el virus de Epstein-Barr

Aciclovir no ha demostrado utilidad en el tratamiento de la MI, probablemente porque los síntomas no se relacionan con la replicación viral en este caso. Sin embargo, una reducción en la carga viral podría ser deseable en otras enfermedades como, por ejemplo, en las fases iniciales de las enfermedades linfoproliferativas en inmunodeprimidos.

En el momento actual disponemos de dos grupos de fármacos con propiedades antivirales frente al VEB:

1. Inhibidores de la ADN polimerasa que incluyen los análogos de nucleósidos (aciclovir, ganciclovir, penciclovir y sus respectivos ésteres); análogos de nucleótidos (cidofovir y adefovir) y análogos de los pirofosfatos (foscarnet, ácido fosfo-noacético). Los pirofosfatos ejercen una inhibición competitiva, mientras que el resto además producen la terminación de la síntesis de ADN al incorporar a la cadena una base anómala.

2. Fármacos de naturaleza variada que no ejercen su acción a través de la inhibición de la ADN polimerasa. El único con utilidad clínica y actividad frente al VEB en el momento actual es maribavir que actúa posiblemente inhibiendo la timidinacinasas viral y la correcta maduración intracelular de los viriones. Su eficacia clínica está aún por comprobar.

Desgraciadamente, en la gran mayoría de las situaciones en que el VEB desempeña un papel patogénico lo hace a través del ciclo de latencia y frente a él no disponemos de ningún fármaco útil. Se han ensayado algunas estrategias que incluyen el tratamiento con hidroxiurea o la utilización de estímulos que inducen el cambio al ciclo lítico junto con antivirales convencionales. Los resultados por el momento no son muy alentadores³³.

Se han diseñado vacunas utilizando la gp350 o una mezcla de antígenos que se utilizarían en regiones de alta incidencia de neoplasias asociadas al VEB o en grupos de pacientes con riesgo elevado de padecerlas⁹. Aún no han demostrado su eficacia clínica.

TABLA 3

Patrón serológico frente al virus de Epstein-Barr

Condición	VCA IgM	VCA IgG	EA	EBNA	Heterófilos
No infectado	-	-	-	-	-
Mononucleosis	+	++	-	-	+
Infección pasada	-	+	-	+	-
Infección crónica activa	+/-	+++	+++	+/-	-
PTLD	-	++	+	+	-
Linfoma de Burkitt	-	+++	++	+	-
Carcinoma nasofaríngeo	-	+++	++	+	-

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

- Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtilo DT. Epstein-Barr virus and human diseases: recent advances in diagnosis. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1:300-12.
- Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-92.
- Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:803-21.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;1:702-3.
- Toussiro E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:883-96.
- Lünemann JD, Kamradt T, Martin R, Münz C. Epstein-barr virus: environmental trigger of multiple sclerosis? *J Virol.* 2007;81:6777-84.
- Kieff E, Dambaugh T, Heller M, King W, Cheung A, van Santen V, et al. The biology and chemistry of Epstein-Barr virus. *J Infect Dis.* 1982;146:506-17.
- Puchhammer-Stöckl E, Görzer I. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus subtypes—the search for clinical significance. *J Clin Virol.* 2006;36:239-48.
- Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus—recent advances. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:131-40.
- Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol.* 2007;81(15):7825-32.
- Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-barr virus-associated diseases. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:375-404.
- Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med.* 2004;350:1328-37.
- Miller G, El-Guindy A, Countryman J, Ye J, Gradoville L. Lytic cycle switches of oncogenic human gammaherpesviruses. *Adv Cancer Res.* 2007;97:81-109.
- Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6:1-16.
- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70:1279-87.
- Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, McAulay K, Harrison N, Williams H, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2002;186:731-6.
- Aranson MD, Komaroff AL, Pass TM, Ervin CT, Branch WT. Heterophil antibody in adults with sore throat: frequency and clinical presentation. *Ann Intern Med.* 1982;96:505-8.
- Andersson J, Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infections. *Am J Med.* 1988;85(2A):107-15.
- Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:263-8.
- Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood.* 2001;98:280-6.
- Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama.* 2005;59:239-46.
- Gilmour KC, Gaspar HB. Pathogenesis and diagnosis of X-linked lymphoproliferative disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3:549-61.
- Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005;365:2041-54.

24. Van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenborg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 2004;22:664-70.
25. Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2004;125:267-81.
26. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood.* 2004;104:3009-20.
27. ● Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int J Cancer.* 2009;124:1745-55.
28. Keller U, Nilsson JA, Maclean KH, Old JB, Cleveland JL. Nf1b 1 is dispensable for Myc-induced lymphomagenesis. *Oncogene.* 2005;24:6231-40.
29. ● Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist.* 2008;13(5):577-853.
30. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56:155-67.
31. Snow AL, Martínez OM. Epstein-Barr virus: evasive maneuvers in the development of PTL. *Am J Transplant.* 2007;7(2):271-7.
32. ● Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn.* 2008;10:279-92.
33. Gershburg E, Pagano JS. Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):277-81.

Páginas web

emedicine.medscape.com/article/963894-overview
 www.cdc.gov/neidad/diseases/ebv.htm