



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ALTERACIONES ASOCIADAS A VIRUS DE
EPSTEIN-BARR (EBV)**

T E S I N A

**Que para obtener el Título de:
CIRUJANO DENTISTA**

Presenta:

GUILLERMO ERIK HERNÁNDEZ NOVA

DIRECTOR : M.C. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO


MÉXICO, D.F.


Noviembre

2005

17349367

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
-Virus de Epstein-Barr	2
Infección latente	8
Estado de latencia I	10
Estado de latencia II	11
Estado de latencia III	13
Reactivación de virus de Epstein- Barr por los vuelos espaciales	15
-Aspectos patogénicos del virus Epstein- Barr	16
Mecanismos patogénicos del virus Epstein- Barr	17
Linfocitos "inmortalizados" con virus Epstein- Barr	18
- Detección del virus en los tejidos	20
Anticuerpos heterófilos	20
Anticuerpos específicos contra virus Epstein- Barr	22
Técnicas moleculares de hibridación in situ para ADN o ARN	23
Técnicas inmunohistoquímicas para la detección de diferentes proteínas virales	24
Técnicas moleculares para la detección del genoma viral	26
Alteraciones asociadas a virus Epstein- Barr	27
Mononucleosis infecciosa	28
Infección crónica activa por virus Epstein- Barr	32
Síndrome linfoproliferativo postrasplante	33

Artritis reumatoide	35
Procesos linfoproliferativos postrasplante	37
Síndrome linfoproliferativo ligado al X o Enfermedad de Duncan	38
Síndrome hemofagocítico o Linfoma fulminante de células T	39
Síndrome "Alicia en el país de las maravillas"	42
Síndrome de Sjögren	44
Hipersensibilidad a la picadura de mosquito	47
Neoplasias asociadas a virus Epstein- Barr	48
Carcinoma gástrico	48
Carcinoma nasofaríngeo	50
Linfomas	52
Linfoma de Hodgkin o Enfermedad de Hodgkin	52
Linfoma no Hodgkin	54
Linfoma de Burkitt	56
Linfoma de células T tipo Hidroa	59
Conclusiones	61
Bibliografía	62

INTRODUCCIÓN

El virus de Epstein- Barr es un agente patógeno presente en el 90% de la población mundial humana.

El primer contacto con el virus es en forma de una infección autolimitada, la mononucleosis infecciosa, es una enfermedad con manifestaciones claras, en cuello y velo del paladar. La forma de transmisión es por la saliva, contacto sexual y trasplantes. Después de la infección aguda el virus permanece latente dentro de los linfocitos B.

El virus tiene una gran capacidad para reactivarse cuando el cuerpo experimenta una inmunodepresión. Con lo cual es capaz de provocar y potencializar una gran variedad de afecciones al organismo.

Aunque el tratamiento de la mononucleosis infecciosa es muy sencillo, la mayoría de los padecimientos presentados después de la enfermedad crónica del virus pueden ser fatales.

El virus de Epstein- Barr se puede relacionar con neoplasias ó incluso con enfermedades autoinmunes.

ALTERACIONES ASOCIADAS A VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB, o por sus siglas en inglés EBV) pertenece a la familia de los Herpesvirus. Descubierta en 1964 por MA Epstein y M Barr. ¹

Es un virus miembro de la familia *Herpes viridae*, del grupo γ . Es más pequeño que el virus Herpes Simplex y morfológicamente muy similar al Citomegalovirus (Figura 1). Su crecimiento en cultivo celular es muy difícil por lo que debe recurrirse a técnicas serológicas y/o tinciones hematológicas para su diagnóstico. Produce la mononucleosis infecciosa, linfadenopatías y se le relaciona con la aparición de algunos linfomas. La transmisión del virus es fundamentalmente a través de la saliva. ²

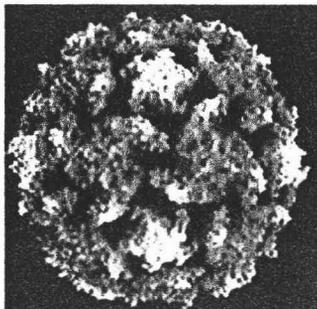


Fig 1. Virus Epstein- Barr ³⁵

Este virus es un patógeno ubicuo que ha infectado y permanece en más del 90% de la población adulta, de forma que la mayoría de los adultos son seropositivos para el virus. La infección por este virus usualmente ocurre de forma subclínica en la infancia temprana. La primoinfección clínicamente aparente es la mononucleosis infecciosa, que generalmente afecta a individuos que no han

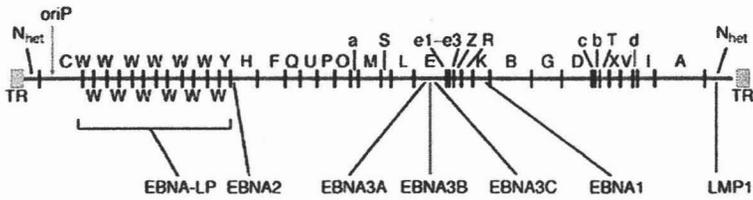


Fig 3. Cadena abierta para la transcripción del genoma del virus Epstein- Barr.³⁷

Además del genoma tipo ADN rodeado de una proteína en forma de dona, cuenta con una cápside proteica, proteína tisular, y una envoltura bilaminar lipídica derivada de la membrana celular de la célula huésped con una superficie de glucoproteína gp350/220.⁴ Figura 4.

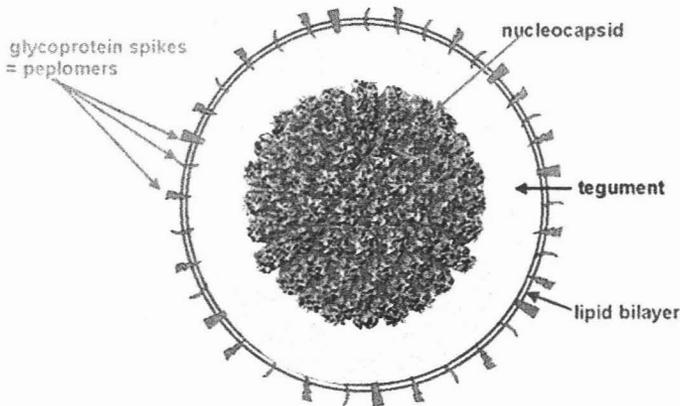


Fig 4. Estructura de la Familia *Herpes viridae*.³⁸

La forma de transmisión tradicionalmente aceptada sostiene que el virus infecta inicialmente las células epiteliales de la orofaringe. La proteína invasora gp350/220 producida por el virus se une al receptor CR2 de los linfocitos B, para replicarse en el núcleo de los linfocitos B.⁶ Figura 5.

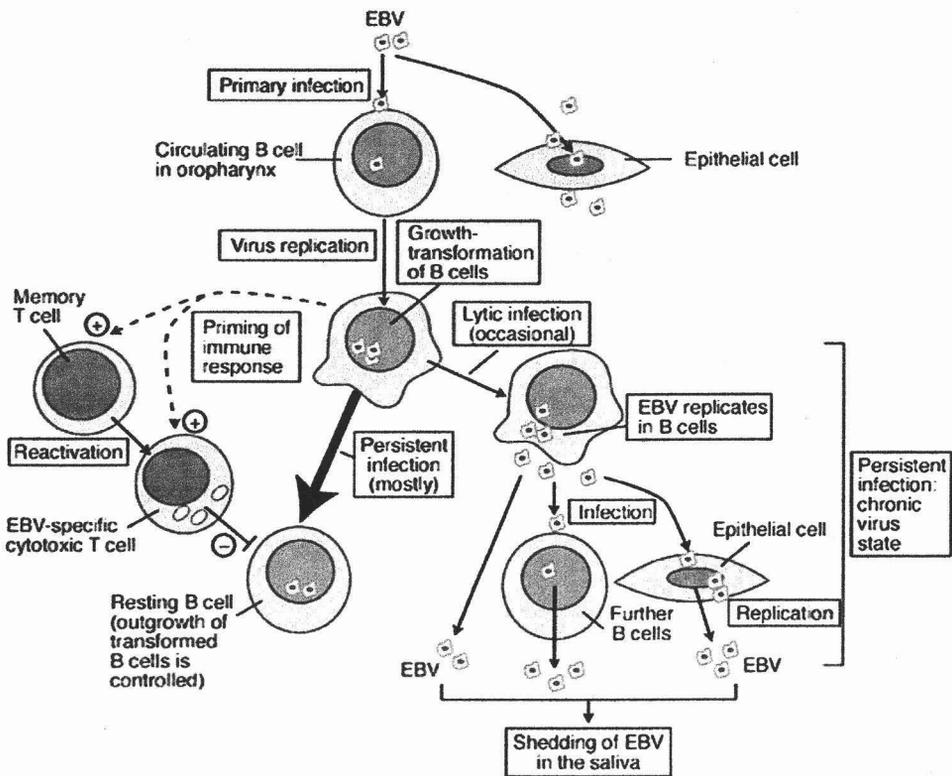


Fig 5. Infección normal de virus Epstein- Barr. ³⁹

Recientemente se ha cuestionando este modelo en el que las células epiteliales de la orofaringe serían el foco primario y el reservorio de la infección por el virus y en el que los linfocitos B se infectarían de forma secundaria. Investigaciones recientes confirman la constante ausencia del virus de las células epiteliales normales de los individuos inmunocompetentes y demuestran la existencia de infección latente y productiva exclusivamente en los linfocitos presentes en el epitelio bucal y nasofaríngeo, por lo que parece posible que el virus infecte directamente a los linfocitos B, y no de forma secundaria a las células epiteliales.⁵

El receptor para este virus de las células epiteliales y de los linfocitos B es el CD21 (Figura 6). En las células epiteliales se realiza un ciclo vital productivo en el que el

virus se replica produciendo viriones e induciendo la lisis de la célula huésped. Durante los estadios iniciales de la primoinfección se induce una marcada respuesta inmunitaria frente a los antígenos de la cápside viral (VCA) que tienen capacidad neutralizante y que previene la viremia generalizada. En principio, este tipo de infección lítica se observa sólo en la primoinfección y en los individuos inmunodeprimidos. También tienen otras proteínas nucleares llamadas EBNA, y la proteína latente de la membrana LMP1.⁵

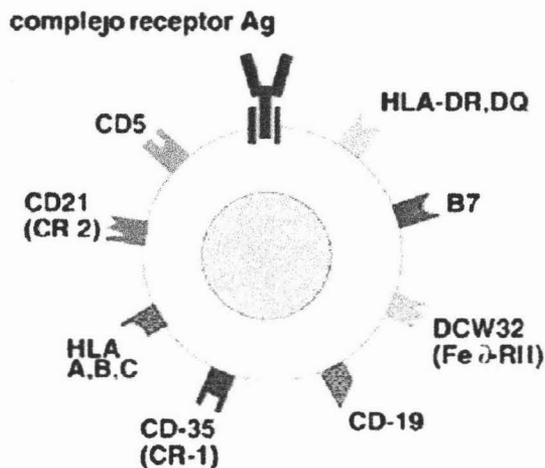


Fig 6. Receptores en célula B.⁴⁰

El virus Epstein- Barr puede alojarse en saliva hasta por 18 meses después de la infección sintomática. La mayor parte de la población viral es eliminada del cuerpo pero algunos virus pueden permanecer latentes en los linfocitos B sin replicarse. Ocasionalmente el virus se puede reactivar produciendo nuevos viriones que pueden ser transmisibles.⁷

Genes del virus cuyos productos podrían estar implicados en la oncogénesis.⁶

EBNA 1	Factor transcripcional, esencial para el mantenimiento del VEB. Induce la expresión de RAG1 y RAG2 in vitro.
EBNA 2	Factor transcripcional, esencial para la transactivación de LMP-1.
EBNA 3A (3B, EC)	Factores transcripcionales, que favorecen una potente respuesta inmune.
EBNA LP	Proteína que interfiere con la función normal de las proteínas p53 y pRb.
LMP-1	Única proteína del VEB con capacidad oncogénica demostrada, interactiva con factores asociados a la familia de los receptores del TNF (TRAF); causa sobreexpresión de la proteína Bcl-2, A20 y de la IL-10.
LMP 2 A/B	Proteína relacionada con la familia src de las tirosincinasas, pudiendo controlar la actividad del ciclo lítico del VEB.
EBER 1/2	Fragmentos de ARN no traducidos, que se expresan muy abundantemente y cuya función es desconocida.
BHRF 1	Proteína homóloga de Bcl-2, capaz de inhibir la apoptosis.
BCRF 1	Proteína homóloga de la IL-10, capaz de estimular la proliferación celular de linfocitos B e inhibir la capacidad citotóxica de los linfocitos T (CTL).

Infección latente

Para comprender el papel patogénico que puede tener el virus en el desarrollo de algunas neoplasias es importante conocer que después de la infección primaria, el virus nunca es erradicado completamente del organismo, porque permanece presente en una pequeña población de linfocitos B en situación de relativa inactividad conocida como infección latente. En el individuo normal existen clones de Linfocitos T Citotóxicos (CTL) que reconocen de forma específica a los linfocitos B infectados de forma latente por el virus; esta respuesta de linfocitos T fundamental para el mantenimiento de la vigilancia inmunológica frente al virus.⁵ Figura 7.

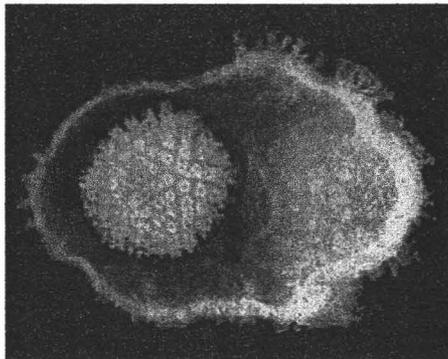


Fig 7. Linfocito infectado con virus Epstein- Barr.⁴¹

Una de las características del virus es su capacidad de transformar *in vitro* los linfocitos B estableciendo las llamadas líneas celulares linfoblásticas. De los muchos genes codificados por el virus, sólo 11 se expresan, en estas líneas celulares infectadas, de estado latente. Se trata de seis antígenos nucleares denominados EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP, tres antígenos de membrana llamados LMP-1, -2A y -2B y dos Ácidos Ribonucleicos (ARN) de tamaño pequeño

que se localizan en el núcleo en un elevado número (10^6 - 10^7 copias por célula) y que se conocen como EBER 1 y EBER 2 (EBERs).

Las diferencias existentes entre los genes que codifican las proteínas nucleares EBNA-2 y EBNA-3A, -3B y -3C distinguen dos tipos diferentes del virus denominados VEB-1 y VEB-2 que se diferencian en la mayor capacidad para transformar los linfocitos B *in vitro* del virus de Epstein- Barr tipo 1.

Dependiendo de los genes expresados en la célula huésped, se han descrito tres formas diferentes de estado latente del virus, que se observan en las distintas líneas celulares y en las diversas patologías asociadas al virus.⁶ Figura 8.

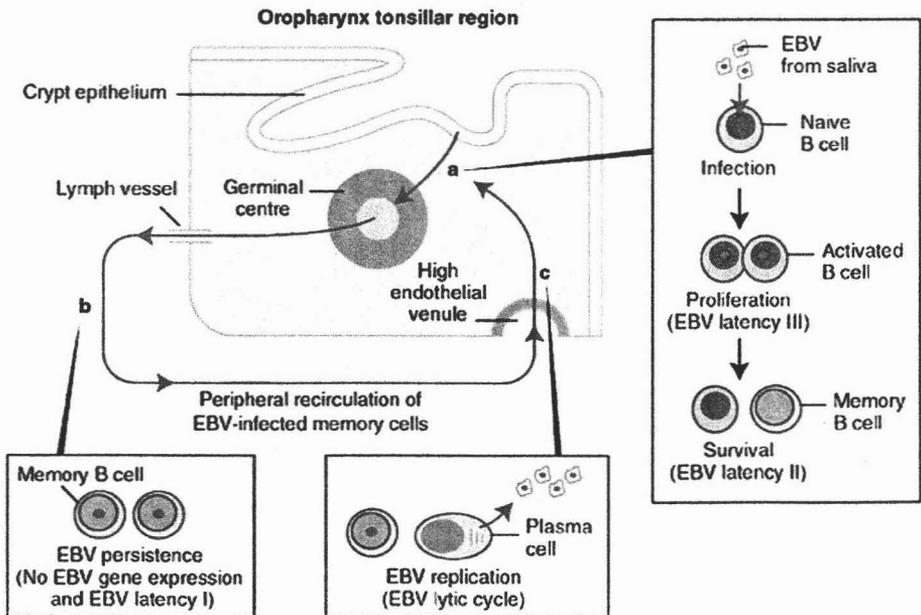


Fig 8. Infección y estados latentes del virus.⁴²

Formas de estado latente del virus ⁶

	EBNA-1	EBNA-2, -3(A-C),-LP	LMP-1	LMP-2A/B	EBERS	BHRF1
Latencia I LB	+	-	-	?	+	?
Latencia II EH, CNF	+	-	+	+	+	?
Latencia III TLP-PT TLP-VIH LCLs	+	+	+	+	+	+

CNF: Carcinoma Nasofaríngeo; EH: Enfermedad de Hodgkin; LB: Linfoma de Burkitt; TLP-PT: Trastornos Linfoproliferativos Postransplante; TLP-VIH: Trastornos Linfoproliferativos asociados a HIV; LCLs: Líneas Celulares Linfoblastoides.

- Estado de latencia I

La forma de estado de latencia I se observa en el linfoma de Burkitt (LB) y en los linfocitos B infectados que circulan en la sangre periférica. En esta forma de infección la expresión del genoma viral queda limitada a las Pruebas de hibridación *in situ* para Transcripciones Tempranas de ARN para virus Epstein-Barr (EBERs) y a la proteína EBNA-1 cuya función es indispensable para mantener el episoma pero que carece de capacidad inmunógena. Este patrón tan restringido de expresión génica permitiría a las células infectadas escapar a la vigilancia inmune por linfocitos T Citotóxicos, favoreciendo así la persistencia de la infección latente. ^{4,5}

- Estado de latencia II

La forma de estado de latencia tipo II se asocia fundamentalmente a neoplasias. En esta forma se expresan la proteínas EBNA-1 y LMP-1, LMP-2A y 2B y los EBERs. Es la que caracteriza a la enfermedad de Hodgkin (EH) y al carcinoma nasofaríngeo (CNF).²

Investigaciones recientes demuestran que el espectro fenotípico o morfológico de los linfocitos B que portan el virus *in vivo* es mucho más amplio que *in vitro* abarcando desde el linfocito pequeño hasta la célula plasmática pasando por el inmunoblasto. Se postula así la hipótesis de que el virus persiste *in vivo* integrando su biología, con la de la célula B normal en la que reside, y que el linfocito B normal le provee de todos los medios necesarios para que el virus mantenga su ciclo vital.

Es decir, el virus de Epstein- Barr es un patógeno común del linfocito B. Esta nueva forma de entender la relación entre el virus y el linfocito B sostiene que el tipo de latencia del virus podría depender del estado del linfocito B; en la que el virus reside y propone una nomenclatura nueva para los diferentes tipos de latencia. Esta nomenclatura se basa en la conducta del virus en las células normales, desechándose la nomenclatura anterior para la latencia viral que se basa en la diferente expresión de los productos virales en neoplasias asociadas al virus y en líneas de linfocitos B "inmortalizadas" *in vitro*; es decir, en estados no fisiológicos.

Esta nueva teoría parte de que el ciclo vital del virus Epstein- Barr está limitado a las células linfoides B ya que se ha detectado en ellas y es en ellas únicamente donde persiste y se replica. El virus persiste en los linfocitos B en reposo que circulan en la sangre periférica. La expresión viral quedaría limitada a LMP-2 y probablemente a EBNA-1. La función de LMP-2 es bloquear las señales que permiten al virus reactivarse. Y aunque LMP-2 es una proteína inmunógena, como la célula está en reposo no puede ser detectada por los linfocitos T citotóxicos ya

que le falta la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, HLA-I co-estimuladora B7.⁵

En esta situación, el virus se torna “invisible” para el sistema inmune del huésped y las células infectadas no son una amenaza para el individuo ya que ni proliferan ni replican el virus. Este sería el programa del estado de latencia del virus en los linfocitos B en reposo.

La regulación de la persistencia de linfocitos B infectadas se realizaría en el ganglio linfático mediante señales que provienen del virus o del ambiente. Para mantener la persistencia de la infección latente los linfocitos B infectados por el virus de la sangre periférica podrían recibir señales en el ganglio linfático que le cambien al programa de EBNA-1.^{5,6}

En este programa se expresaría sólo esta proteína, que es necesaria para replicar el episoma y, por lo tanto, para la proliferación. La ventaja de este programa es que EBNA-1 es la única proteína codificada por el virus que contiene una secuencia peptídica no reconocible por los linfocitos T citotóxicos. Este programa es un mecanismo que mantiene el nivel de células infectadas de forma latente favoreciendo que éstas no sean detectadas por el sistema inmune. Es el equivalente al tipo de latencia I del otro modelo.

Durante la infección aguda y probablemente en las reactivaciones es necesaria la expansión y la diseminación del virus, para ello se induciría en los linfocitos B el programa de crecimiento, que es análogo al tipo de estado de latencia III del modelo anterior, y que permitiría la expansión del virus, pero que, a su vez, al generar células “inmortales” podría constituir una amenaza para el huésped. Sin embargo, cuando el linfocito B entra en este programa expresa diferentes proteínas inmunógenas (EBNAs y LMPs) que inducen una respuesta.⁵

El papel de los linfocitos T citotóxicos es impedir la supervivencia de los linfocitos B infectados por el virus que expresen un programa de crecimiento y así minimizar el riesgo de desarrollo de linfomas. Figura 9.^{2,4,5}

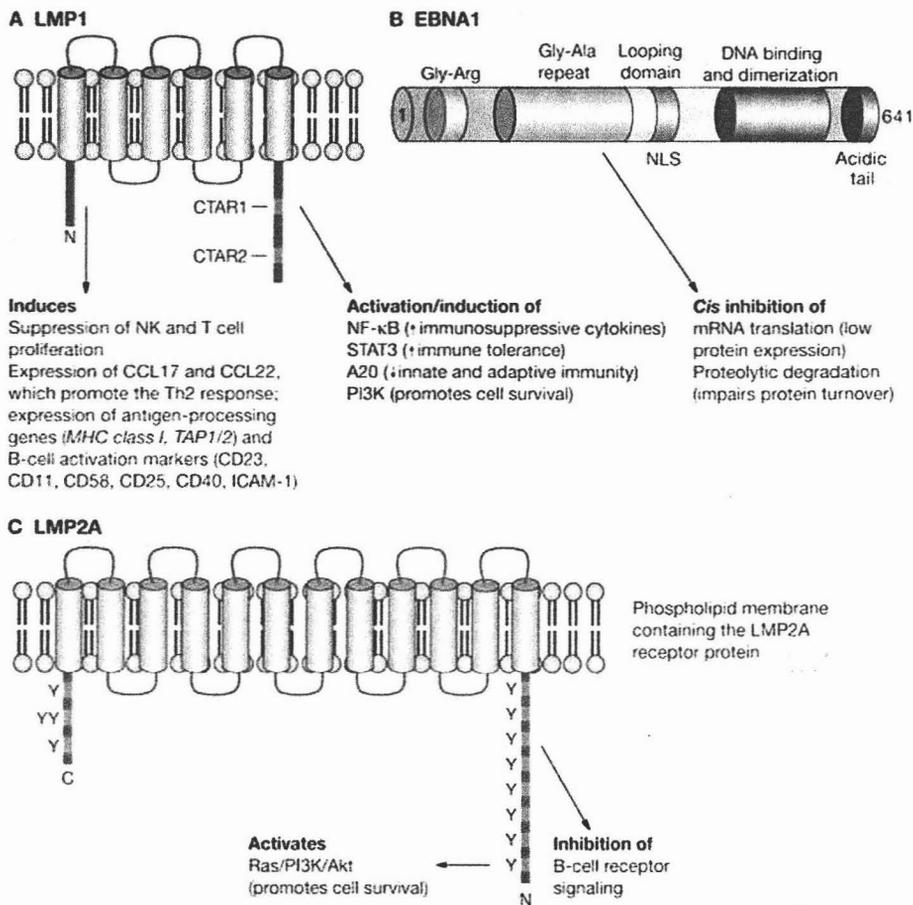


Fig 9. Estado de latencia II del virus Epstein- Barr.⁴³

- Estado de latencia III

La forma de estado de latencia tipo III es la que caracteriza a las líneas linfoblastoides y se observa también en la mononucleosis infecciosa y en la gran mayoría de los trastornos linfoproliferativos de linfocitos B asociados a inmunodeficiencia. La inmunosupresión actuaría permitiendo que los linfocitos B

infectados expresen todas las proteínas asociadas a la infección latente sin que sean reconocidos y eliminados por los linfocitos T citotóxicos. ⁵

Fenotipo in vivo de los linfocitos B infectados por virus ⁶

	<i>Latencia</i>	<i>Programa EBNA1</i>	<i>Programa de crecimiento</i>	<i>Fenotipo in vitro</i>
<i>Nombre antiguo</i>	-	Lat. I	Lat. III	Lat. III
<i>Localización</i>	Periferia	Tejido linfoide	Tejido linfoide	Cultivo tisular
<i>Fenotipo celular</i>	B7 neg Reposo	Activado Proliferación	Activado Proliferación	Activado Proliferación
<i>Genes del VEB Expresados</i>	LMP2 EBNA1?*	EBNA1	EBNA1-6 LMP1,2	EBNA1-6 LMP1,2
<i>Vida media</i>	Persistente?	Limitada	Limitada	"Inmortal"
<i>Reconocimiento por Linfocitos T Citotóxicos</i>	Invisible	No presentado	Efectivo	Efectivo

B7: molécula HLA-I ausente de linfocitos B y necesaria para que los CTL puedan reconocer la célula infectada. CTL: linfocitos T citotóxicos. * El antiguo patrón de estado de latencia de tipo II, típico de CNF y EH, sería similar al *patrón de latencia*, pero con expresión aberrante de LMP-1.

- Reactivación de virus de Epstein- Barr por los vuelos espaciales

Cada vez que los astronautas dejan la Tierra, portan virus latentes dentro de su cuerpo. Los más comunes son el virus de Epstein- Barr, virus de Herpes Simple, y Varicela Zoster. Estos virus tienen un significado especial para los astronautas porque su sistema inmune se debilita con el estrés del despegue, del vuelo mismo, y el aterrizaje. Cuando un organismo es sometido a estrés sufre inmunodepresión, pudiendo reactivar algunos virus en estado latente, causando problemas serios durante los vuelos espaciales.

Investigadores de la Universidad de Texas y del Centro Espacial Johnson de la National Aeronautics and Space Administration (NASA) estudiaron en particular al virus por ser un potencial marcador de disminución de la función inmune en los viajeros. Estas investigaciones concluyen que efectivamente el vuelo espacial provoca depresión del sistema inmune reactivando en especial al virus.⁸ Figura 10.

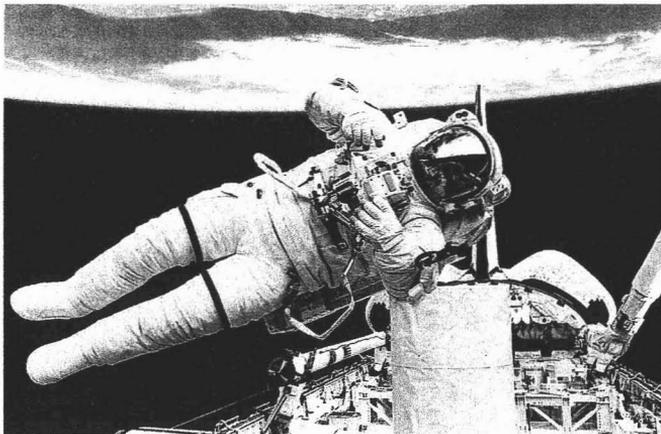


Fig 10. Estrés en un vuelo espacial.⁴⁴

Aspectos patogénicos del virus Epstein- Barr

Como en el ciclo lítico se produce la muerte de célula infectada, los genes que se expresan exclusivamente en éste no parecen tener demasiada importancia en la oncogénesis, con la excepción de ellos los genes BHRF1 y BCRF1 que sí podrían tener un papel en el desarrollo de neoplasias. Por el contrario, los genes que se expresan en la infección latente son de especial interés en la patogénesis de las neoplasias asociadas al virus.⁶

Los mecanismos patogénicos por lo que el virus es capaz de inducir la aparición de neoplasias se relacionan con las proteínas codificadas por algunos de los genes expresados en la infección latente. Dichos productos inducen diferentes efectos sobre la célula huésped infectada, lo que facilita el desarrollo de neoplasias.^{2,5,9} Figura 11.

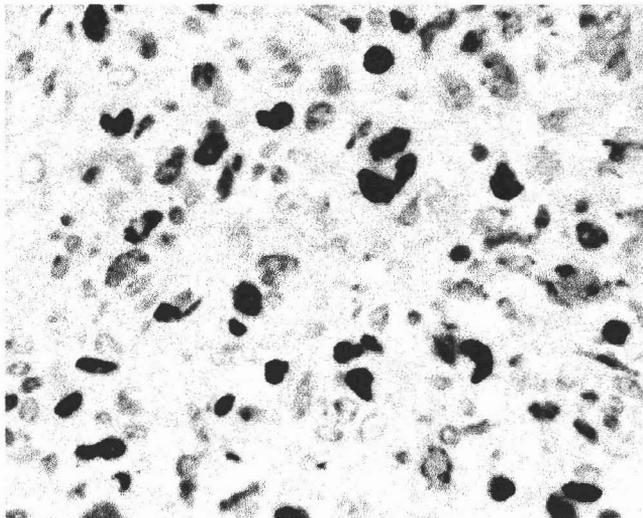


Fig 11. Expresión de EBER-1 muestra células Reed-Sternberg.⁴⁵

Patogenia del virus Epstein- Barr⁶

Inhibición de apoptosis	BHRF 1 y LMP-1
Inducción de proliferación celular	LMP-1, EBNA-2, BCRF 1, EBNA-LP
Inducción de translocaciones	EBNA-1
Escape a la respuesta inmune	BCRF 1, mutantes con deleciones de LMP-1

Mecanismos patogénicos del virus de Epstein- Barr

Los mecanismos patogénicos son básicamente cuatro:⁶

1. El mantenimiento de las poblaciones celulares infectadas mediante la inhibición de la muerte celular por apoptosis:

- BHRF1, debido a su homología con bcl-2 podría interferir en el balance entre bcl-2 y bax y, por este mecanismo, inhibir la apoptosis.
- LMP-1, una de cuyas acciones consiste en aumentar los niveles de bcl-2 y así inhibir la apoptosis.

2. La inducción de proliferación celular mediante:

- LMP-1, esencial para la transformación de los linfocitos B primarios.
- EBNA2, cuya actividad muy probablemente consiste en mediar la transactivación de LMP-1 y de otros genes celulares implicados en la proliferación.
- BCRF1, proteína análoga a la IL-10 humana que actuaría como un factor de crecimiento autócrino de linfocitos B.

- EBNA-LP, que puede formar complejos con p53 y pRb, y al secuestrar los productos de estos genes supresores de tumores, activaría la proliferación celular.

3. La inducción de recombinasas que posibilitan translocaciones mediante:

- EBNA-1, que induce la expresión de los genes RAG-1 y RAG-2, lo que podría favorecer la producción de recombinaciones aberrantes (translocaciones).

4. La evasión de la respuesta inmune mediada por linfocitos T:

- Las proteínas virales más antigénicas para los linfocitos T son: EBNA3A, 3B y 3C, pero los linfocitos T responden también frente a EBNA-2, EBNA-LP, LMP-1. Los métodos que utiliza el VEB para escapar a la respuesta inmune son :
- Regular a la baja las proteínas virales con mayor poder antigénico.
- Inhibir a las células T mediante la secreción de algunas citocinas por las células infectadas como IL-10 y TGF. ⁶

Linfocitos “inmortalizados” con virus Epstein- Barr

El virus es capaz de “inmortalizar” linfocitos B humanos, lo que puede explicar varias enfermedades, sobre todo cáncer y autoinmunes. El primer contacto del virus con los linfocitos B vírgenes de la faringe es con el receptor CD21. El linfocito virgen entra en un programa de crecimiento (expresión de EBNA 1 a 6, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B) y luego entra en los centros germinales (expresa sólo EBNA-1, LMP-1 y LMP-2A). ²

Algunos terminan como células de memoria (fase de latencia sin expresión génica) y otros son capaces de alcanzar el estadio de célula plasmática donde el virus se reproduce incluyendo las proteínas de la cápside (fase lítica).⁴ Figura 12.

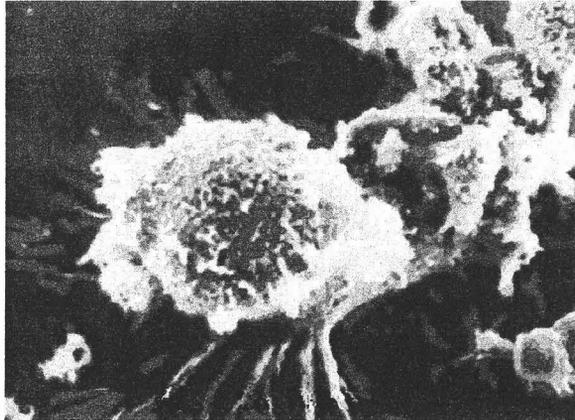


Fig 12. Célula infectada con virus Epstein- Barr.⁴⁶

En portadores sanos el virus se encuentra en estado de latencia en los linfocitos B de memoria, de la sangre periférica. Las células de memoria pueden dividirse y, para que cada una de las células hijas mantenga el virus, aparece el gen nuclear EBNA-1 que se duplica.

Los diversos estadios sugeridos con sus respectivas expresiones génicas se asociarían a diversos tipos de procesos: el blasto B activado con los procesos linfoproliferativos postransplante y el linfoma inmunoblástico, el linfocito B de memoria en división con el linfoma de Burkitt y el bloqueo en el centro germinal con el linfoma de Hodgkin.²

Detección del virus en los tejidos

Los análisis de laboratorio pueden hacerse mediante dos técnicas; indirecta por respuesta serológica, o directa por demostración del virus, sus antígenos o ADN viral.^{9,10} Figura 13.

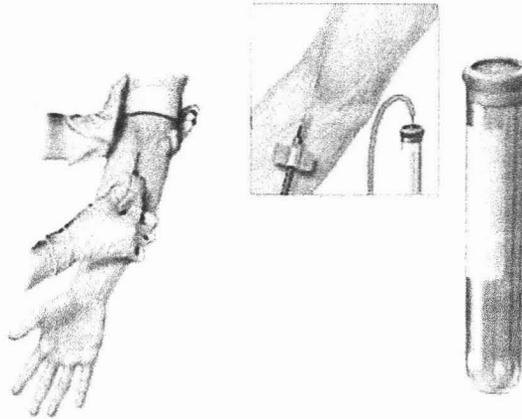


Fig 13. Extravasación sanguínea para análisis de virus Epstein- Barr.⁴⁷

- Anticuerpos heterófilos

La detección de anticuerpos heterófilos es la prueba fundamental para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Los anticuerpos heterófilos reaccionan con antígenos de superficie de eritrocitos de carnero a los que aglutina, o de buey a los que lisa.⁹

La prueba clásica es la de Paul Bunnell que consiste en enfrentar suero del enfermo con glóbulos rojos de carnero, resultando positiva en alrededor de 90% de los casos de mononucleosis infecciosa, en algún momento de la enfermedad. Esta prueba puede ser falsamente positiva en el caso de otras enfermedades como hepatitis viral, leucemia, linfoma, enfermedad del suero, por lo que es

necesario complementarla con la absorción previa del suero con células del riñón de cobayo (Paul Bunnell-Davidsohn, PBD).¹⁰

Un título superior a 1:56 de esta prueba se considera diagnóstico de mononucleosis infecciosa. En 10% de enfermos no se detectan anticuerpos heterófilos. Las causas de la falsa negatividad son la temprana edad, la extracción precoz de la muestra, y la falta de sensibilidad de la técnica (la sensibilidad aumenta usando hematíes de caballo).^{9,10,11,12} Figura 14.

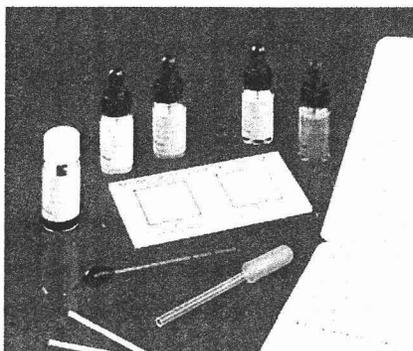


Fig 14. Monospot.⁴²

Los anticuerpos heterófilos persisten en niveles decrecientes alrededor de nueve meses después de la fase aguda. En la actualidad se han introducido en el mercado métodos sensibles y específicos para la demostración de anticuerpos heterófilos como el de aglutinación en porta (Monospot), considerándose positivos los títulos mayores de 1:2.^{3,10}

La correlación entre los resultados obtenidos con ambas técnicas es relativamente buena, aunque la sensibilidad de los métodos comerciales es ligeramente superior a la del método clásico en tubo de ensayo. En ocasiones se han comunicado resultados falsos positivos con la prueba de Monospot en paciente con linfoma o hepatitis, pero la frecuencia es muy baja. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, que desarrollan mononucleosis infecciosa aguda pueden

tener respuestas serológicas atípicas: falta de anticuerpos de cápside viral (anti-VCA) y antígenos tempranos (anti- EA), pero lo más importante es la ausencia del desarrollo de anti-EBNA. ⁶

Cuando persiste la sospecha de mononucleosis infecciosa y la investigación de anticuerpos heterófilos es negativa, la búsqueda de anticuerpos específicos contra el virus es necesaria para llegar al diagnóstico etiológico. Además de generarse anticuerpos heterófilos transitorios, el virus induce el desarrollo de anticuerpos específicos. Su investigación rara vez es necesaria para el diagnóstico de Mononucleosis Infecciosa dado que en 90% de los casos las pruebas para anticuerpos heterófilos son positivos. ^{6,9,10}

- Anticuerpos específicos contra virus Epstein- Barr

Estos son los anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral, anticuerpos contra antígenos tempranos, anticuerpos contra antígenos de membrana (anti-MA) y anticuerpos contra antígenos nucleares (anti-EBNA). ⁴

Los antígenos de la cápside viral, medidos por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), aumentan en la fase temprana de la enfermedad. Los anticuerpos inmunoglobulina G antígeno de la cápside viral por lo general se encuentran presentes en títulos de 80 o más y son detectables por toda la vida luego de padecer la infección. Pocas veces es posible observar la seroconversión, pues desde etapas tempranas los títulos son elevados. De ahí que no sean útiles para el diagnóstico de infección aguda. ⁶

Los anticuerpos inmunoglobulina M antígeno de cápside viral son sensibles y específicos para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa aguda. Los títulos superiores a cinco son demostrables en un 90% de los casos en fase temprana. Estos títulos declinan rápidamente después de la infección aguda y a los cuatro

meses solo 10% de los casos tienen niveles mayores de cinco. Los anticuerpos contra antígenos nucleares son de aparición tardía (uno a dos meses) y persisten toda la vida. ^{6,12}

La mayoría de personas desarrollan anticuerpos temprano inmunoglobulina G que ascienden precozmente, son transitorios y desaparecen en pocos meses, aunque últimamente se ha comunicado que entre 12 y 39% de personas mantienen anticuerpos tempranos en títulos entre 1:20 a 1:40 durante años después de la infección primaria. La falta de desarrollo de anti-EBNA después de 8 semanas del comienzo de los síntomas es un signo que advierte una evolución grave y prolongada de la mononucleosis infecciosa. ^{6,9}

El virus puede cultivarse de secreciones orofaríngeas o linfocitos circulantes en un 80-90% de pacientes con mononucleosis infecciosa aguda. Este estudio tiene poco valor diagnóstico pues el virus puede también cultivarse de la orofaringe de personas sanas. Se han desarrollado técnicas diagnósticas rápidas basadas en la hibridación del ADN o en el uso de anticuerpos monoclonales. ¹²

- Técnicas moleculares de hibridación *in situ* para ADN o ARN

Ambas se pueden realizar sobre cortes de tejido fijado en formol e incluido en parafina; permiten utilizar un sistema de detección no-radiactivo combinando la hibridación *in situ* con la inmunohistoquímica; y posibilitan la identificación de la célula infectada.

En concreto, la hibridación *in situ* para la determinación de los EBERs (ARN) es un método muy sensible ya que éstos están presentes en las células infectadas de forma latente en un gran número de copias. Es la técnica más recomendada para el diagnóstico histológico. ^{4,12} Figura 15.

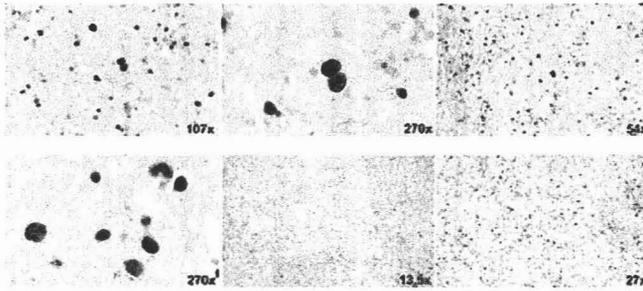


Fig 15. Hibridación *In Situ* de tejido linfoide a diferentes aumentos. ⁴⁹

- Técnicas inmunohistoquímicas para la detección de diferentes proteínas virales

Existen anticuerpos comerciales para la detección de LMP-1, EBNA-1, EBNA-2. Algunos de estos antígenos se pueden detectar en tejidos procesados de forma rutinaria; estos métodos permiten identificar a la célula infectada y valorar la expresión de los productos del virus en la población neoplásica. ⁹ Figura 16.

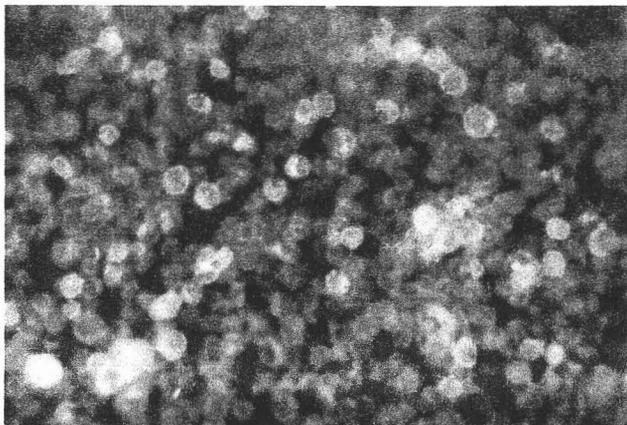


Fig 16. Tinción de inmunofluorescencia para virus Epstein- Barr. ⁵⁰

Pruebas de laboratorio ⁶

Pruebas de Laboratorio	Etapa aguda	Convalecencia
Anticuerpos heterófilos	+	+
Anticuerpos IgM anti-VCA	+	-
Anticuerpos IgG anti-VCA	+	+
Anticuerpos anti-EA	+	-
Anticuerpos anti-EBNA	-	+
ADN VEB (PCR) en suero	+	-
Antígeno VEB en linfocitos B y tejidos (inmunohistoquímica e inmunofluorescencia)	+	-

La detección de ADN del virus Epstein- Barr en suero por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por si siglas en inglés) es el criterio diagnóstico de infección aguda por VEB en estos casos. Figura 17.

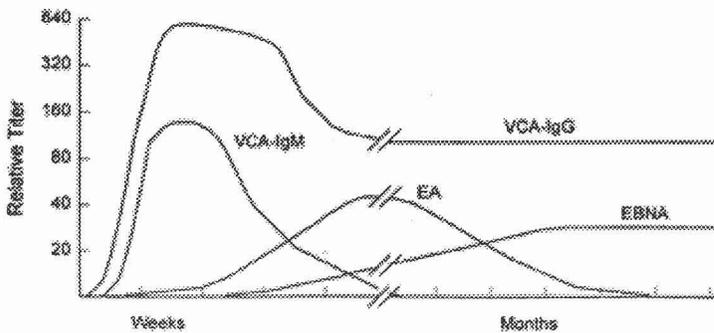


Fig 17. Pruebas de Laboratorio. Comparación de los antígenos comunes del virus en orden de aparición a través del tiempo de infección transcurrido. ⁵¹

- Técnicas moleculares para la detección del genoma viral

Southern Blot: Se necesitan grandes cantidades de ADN de alto peso molecular lo que obliga a utilizar tejido congelado y se realiza con marcaje radiactivo; permite la demostración de clonalidad (hibridando la región terminal repetida).⁶

Reacción en cadena de la polimerasa: puede utilizarse ADN extraído de parafina, es más sensible que la técnica anterior; permite tipificar la cepa del virus (Tipo 1 o 2) y detectar la presencia de delección en el oncogén LMP-1.¹²

Ninguna de estas dos técnicas permite identificar las células infectadas por el virus.⁹

Técnicas moleculares empleadas para la detección del virus⁶

	¿Qué detecta?	Ventajas	Desventajas
Southern blot	Genoma viral (ADN)	Clonalidad	Sólo congelación No localizador
PCR	Genoma viral (ADN)	Sensibilidad Parafina	No localizador
<i>Hibridación in situ</i>	ARN o ADN	Sensibilidad Localizador	Costoso
Inmunohistoquímica	LMP-1, EBNA-1, ZEBRA, etc.	Localizador Demostración de funcionalidad	No siempre se detecta expresión

Se ha demostrado que el espectro morfológico de los linfocitos B que portan el virus *in vivo* abarca desde el linfocito pequeño hasta la célula plasmática pasando por el inmunoblasto. De esta manera el virus persiste dentro de los linfocitos B normal en la que reside obteniendo todos los medios necesarios para que el virus mantenga su ciclo vital y en líneas de linfocitos B "inmortalizadas".¹¹

Los mecanismos patogénicos por los que el virus es capaz de inducir la aparición de neoplasias se relacionan con las proteínas codificadas por algunos de los genes expresados en la infección latente. Dichos productos inducen diferentes efectos sobre la célula huésped infectada que facilitan el desarrollo de neoplasias.²

Alteraciones asociadas a virus Epstein- Barr

El virus tradicionalmente asociado a neoplasias linfoides; también ha sido descrito en neoplasias epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y linfopiteliomas de distintos órganos, incluyendo el cerebro, el estómago, la piel, y los pulmones.^{2,4}

Enfermedades asociadas a virus Epstein- Barr²

Rol definitivo	Asociación fuerte	Controvertido
Mononucleosis Infecciosa	Linfoma de Burkitt	Artritis reumatoide
Enfermedad Linfoproliferativa asociada a Cromosoma X	Carcinoma Nasofaríngeo	Lupus sistémico
Síndrome Hemofagocítico	Carcinoma Gástrico	Hidroa Vacciniforme
	Hipersensibilidad a la picadura de mosquito	Síndrome fatiga crónica
		Síndrome "Alicia en el país de las maravillas"

Se ha demostrado que el espectro morfológico de los linfocitos B que portan el virus *in vivo* abarca desde el linfocito pequeño hasta la célula plasmática pasando por el inmunoblasto. De esta manera el virus persiste dentro de los linfocitos B normal en la que reside obteniendo todos los medios necesarios para que el virus mantenga su ciclo vital y en líneas de linfocitos B "inmortalizadas".¹¹

Los mecanismos patogénicos por los que el virus es capaz de inducir la aparición de neoplasias se relacionan con las proteínas codificadas por algunos de los genes expresados en la infección latente. Dichos productos inducen diferentes efectos sobre la célula huésped infectada que facilitan el desarrollo de neoplasias.²

Alteraciones asociadas a virus Epstein- Barr

El virus tradicionalmente asociado a neoplasias linfoides; también ha sido descrito en neoplasias epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y linfopiteliomas de distintos órganos, incluyendo el cerebro, el estómago, la piel, y los pulmones.^{2,4}

Enfermedades asociadas a virus Epstein- Barr²

Rol definitivo	Asociación fuerte	Controvertido
Mononucleosis Infecciosa	Linfoma de Burkitt	Artritis reumatoide
Enfermedad Linfoproliferativa asociada a Cromosoma X	Carcinoma Nasofaríngeo	Lupus sistémico
Síndrome Hemofagocítico	Carcinoma Gástrico	Hidroa Vacciniforme
	Hipersensibilidad a la picadura de mosquito	Síndrome fatiga crónica
		Síndrome "Alicia en el país de las maravillas"

- Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis infecciosa es la infección vírica aguda causada por el virus de Epstein-Barr, o por el Citomegalovirus¹; ambos son miembros de la familia del virus Herpes Simplex (que se caracteriza por fiebre, faringitis, linfadenopatía, esplenomegalia, y fatiga crónica).^{2,3}

Sin embargo, aún después de desaparecer los síntomas de mononucleosis infecciosa, el virus permanece en estado de latencia de por vida en el paciente.²

El virus se encuentra en la saliva y la mucosidad. Puede ser transmitida de una persona a otra a través de la tos, del estornudo o del beso; por lo que se le ha llamado también la "Enfermedad del beso".^{10,12} El periodo de incubación suele durar entre 7 y 14 días. La sintomatología de la mononucleosis infecciosa aparece entre 4 y 6 semanas después de haber sido infectado el paciente. Generalmente el paciente se enferma sólo una vez. Es más común en las personas entre los 15 y 35 años.¹¹ Figura 18.



Fig 18. Mononucleosis infecciosa.⁵²

Inicialmente se observan síntomas de la enfermedad como fiebre, odinofagia, y cefalalgia, asociados a linfadenopatías en el cuello, las axilas e ingles, y esplenomegalia. De forma variable en cada persona aparecen la náusea, ictericia, cefalalgia, fatiga, amigdalitis, hepatomegalia, lagrimeo, disnea, taquicardia, anorexia, y mialgia y, en ocasiones, un exantema en la piel. Figura 19 y 20.^{3,10,11}



Fig 19. Ganglios linfáticos inflamados en cuello.⁵³



Fig 20. Amígdalas inflamadas con exudado.⁵⁴

La manifestación hematológica principal es el aumento absoluto del número de linfocitos circulantes, absoluto ($> 4.500/\text{mm}^3$) y relativo ($> 50\%$), lo que ocurre en el 70% de casos. Los linfocitos alcanzan su nivel más elevado entre la segunda y tercera semana, por lo que un recuento precoz puede no manifestar la alteración. Los linfocitos atípicos son sugestivos de mononucleosis infecciosa, aunque definitivos, ya que también se observan en otras patologías. Son de mayor tamaño que los linfocitos maduros de la sangre periférica, con citoplasma vacuolado y basófilo; sus núcleos suelen ser segmentados y excéntricos. Figura 21 y 22.^{2,10}

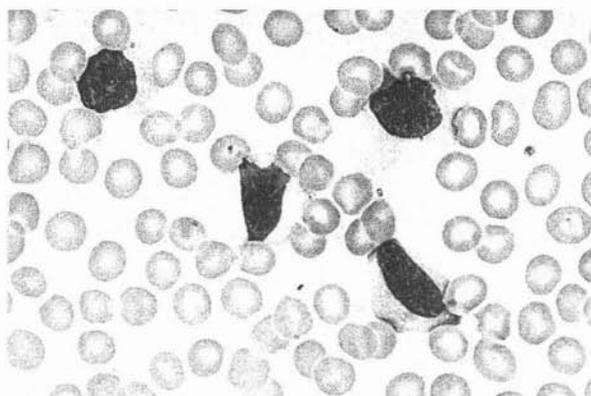


Fig 21. Linfocitos atípicos en mononucleosis infecciosa.⁵⁵



Fig 22. Linfocitos atípicos con orillas curvas y vacuolas en citoplasma.⁵⁶

La cantidad de linfocitos atípicos es variable, en algunos enfermos es mínima o nula, mientras que en otros llega al 90%. En más de la mitad de los pacientes hay neutropenia relativa y absoluta con leve desviación a la izquierda. Ocasionalmente se ha documentado granulocitopenia muy pronunciada. La trombocitopenia leve o moderada puede estar presente hasta en el 50% de los casos, aunque raramente es pronunciada.¹⁰

En la mayoría de los pacientes se observan alteraciones funcionales con signos de colestasis intrahepática y niveles aumentados de las enzimas hepatocelulares (GOT, GPT y LDH) en dos o tres veces más de lo normal, sin alcanzar los altos valores observados de las hepatitis virales (<500UI). Es frecuente detectar la existencia de crioglobulinas.¹² Como técnicas indirectas se encuentra la detección de anticuerpos heterófilos como el Monospot, y la prueba clásica es la de Paul Bunnell que consiste en mezclar suero del enfermo con glóbulos rojos de carnero, o la determinación de los anticuerpos específicos contra el virus Epstein-Barr.¹²

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad benigna, que en algunas ocasiones tiene complicaciones.²

Complicaciones de Mononucleosis Infecciosa ⁶	
Neurológicas	Encefalitis, meningitis, mielitis, síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica, neuritis retrobulbar, parálisis de los nervios craneanos, mononeuritis múltiple, neuropatía del plexo braquial, convulsiones, panencefalitis esclerosante subaguda, mielitis transversa, psicosis, desmielinización, y hemiplejía.
Respiratorias	Obstrucción de vías altas, neumonías, pleuritis, adenopatías hiliares, neumonitis intersticial.
Esplénicas	Ruptura.
Hematológicas	Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, agranulocitosis.
Hepáticas	Hepatitis, necrosis hepática masiva.
Cardíacas	Miocarditis, pericarditis.
Dermatológicas	Vasculitis, acrocianosis, urticaria.

No existe un tratamiento específico contra el virus. El reposo en cama al principio y luego mantenerse en casa relajado por lo menos dos o tres semanas. Se recomienda también tratamiento sintomático en caso de ser necesario. Cuando se compruebe una amigdalitis por estreptococo asociada, se añade un antibiótico.^{4,5,6}

- Infección crónica activa por virus Epstein- Barr

La infección crónica activa por virus Epstein- Barr es una enfermedad rara no neoplásica, inflamatoria, para la cual no hay tratamiento definitivo. Después de la infección primaria del virus, normalmente se establece un estado latente permanente en los linfocitos B de los pacientes inmunocompetentes. Los síntomas recurrentes o persistentes son raros. Se ha notado el incremento de un espectro de manifestaciones poco comunes de la infección crónica del virus incluyendo una variedad de condiciones linfoproliferativas y neoplásicas.^{13,14,15}

El diagnóstico de la enfermedad crónica está frecuentemente basado en los siguientes tres criterios:

1. La enfermedad relacionada al virus por tres meses o más, con síntomas como fiebre, hepatitis persistente, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, neumonía intersticial, hidroa vacciniforme, e hipersensibilidad a la picadura de mosquito.
2. El incremento de las cantidades del virus (ADN del virus) en tejidos o sangre periférica, y altos niveles IgG anti-VCA.
3. No existir evidencia previa de anomalías inmunológicas o enfermedades recientes que puedan explicar la condición actual.

La búsqueda del virus basado únicamente en marcadores serológicos puede ser confuso, porque el perfil de anticuerpos en la infección crónica puede imitar a un estado saludable latente. Además la presencia de altos niveles virales circulantes en la sangre, o la identificación de ácidos nucleicos virales en los tejidos, incrementa la afinidad crónica para el diagnóstico, que es como resultado de una exclusión, porque la infección activa del virus puede coexistir con otras alteraciones y enfermedades neoplásicas o inmunológicas.^{13,14}

Las complicaciones de la infección crónica incluyen hemofagocitosis, linfocitosis, linfoma, coagulación intravascular diseminada, úlceras o perforaciones del tracto digestivo, falla hepática, aneurismas en la arteria coronaria, y alteración por lesión del sistema nervioso central.^{11,15}

Algunos casos de infección crónica activa por virus Epstein- Barr terminan en infección viral fulminante. Algunos pacientes con enfermedad de tipo similar han sido documentados en Asia.^{11,14}

- Síndrome linfoproliferativo postransplante

Los síndromes linfoproliferativos postransplante son una complicación potencialmente fatal de la inmunosupresión que puede aparecer en los receptores de trasplantes de un órgano sólido o de células madre de médula ósea. Su aparición depende del grado de inmunosupresión y del seroestado respecto al virus del receptor que aumenta al ser seronegativo.^{16,17}

Morfológicamente se describen varias formas Society Hematopathology Workshop: hiperplasia linfoide reactiva, hiperplasia polimórfica, monomorfa (linfomas B y T) y otros (plasmocitoma-like, Hodgkin-like), siendo de carácter monoclonal las formas polimorfa y monomorfa.¹⁷

En el tratamiento de esta infección se utiliza la suspensión o disminución de los inmunosupresores, la poliquimioterapia y los anticuerpos monoclonales anti-CD20.
^{16,18} Figura 23 y 24.

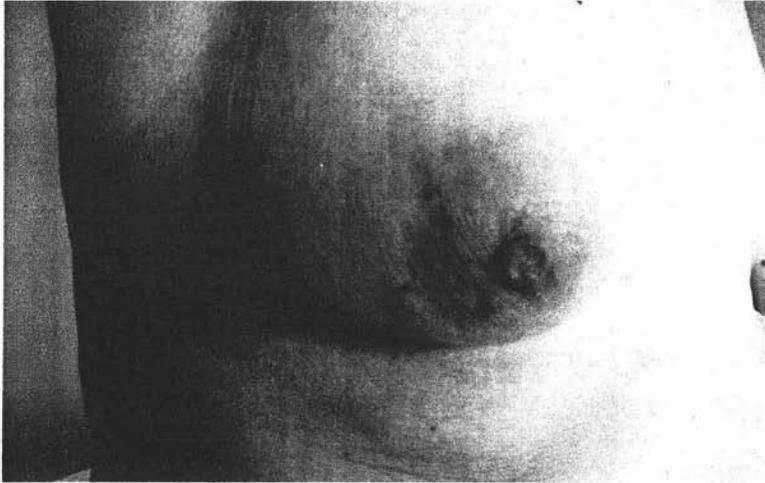


Fig 23. Linfoma de células B desarrollado en la mama de una paciente que había sido trasplantada de riñón varios años antes.⁵⁷



Fig 24. Acúmulo celular produciendo una notable expansión del espacio interfolicular y zona T.⁵⁸

- Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es considerada una enfermedad auto inmune por la presencia de linfocitos T autoreactivos y anticuerpos. Su causa es desconocida, varios rasgos genéticos predisponen a la enfermedad pero ninguno esta presente en todos los pacientes. No existe una asociación epidemiológica con un agente patógeno específico. Los anticuerpos que existen no son completamente específicos para la enfermedad. Por consiguiente, se ha propuesto que la artritis reumatoide es una enfermedad de etiología multifactorial, que implica la presencia de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Los linfocitos T continúan siendo importantes en la patogénesis de la artritis reumatoide, aunque algunos investigadores no lo consideren así debido a que los linfocitos T que infiltran las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide, son de los que responden y producen pequeñas cantidades de citocinas. Muchos auto antígenos han demostrado ser blanco de linfocitos T sin embargo pocos son específicos de la enfermedad y es claro que no es un simple antígeno el que dispara la cascada de eventos clínicos e inmunológicos en este padecimiento.²

La presencia de anticuerpos específicos contra el virus en los pacientes con artritis reumatoide y el conocimiento de que éste es un activador policlonal de los linfocitos B con sobreproducción de Igs G como el factor reumatoide, sugiere un papel en la patogénesis de la artritis reumatoide. La glucoproteína 110 de la proteína del virus contiene la secuencia de aminoácidos del epítoto compartido QKRAA en el HLA DRB1*0401 que está asociada con artritis reumatoide grave y agresiva.

Aunque no se conoce como el epítoto compartido predispone a la enfermedad, un mecanismo de acción posible es que la presentación de los péptidos del epítoto compartido derivados de proteínas virales autoinmunes, se puede disparar una

respuesta inmune contra la gp110 del virus y contra HLA clase II. (Mimetismo molecular)^{2,7}

El virus codifica un antígeno nuclear (EBVNA-1) que comparte reactividad cruzada con antígenos p62 de las células de recubrimiento sinovial en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con artritis reumatoide tienen aumentados los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y disminuida su respuesta inmune celular contra el virus cuando se comparan con los pacientes sanos. El virus podría comportarse como un agente disparador de la enfermedad.

Se consideran que la presencia del virus Epstein- Barr en pacientes con artritis reumatoide es más un epifenómeno que un agente etiopatogénico de esta enfermedad.⁷ Figura 25.



Fig 25. Manifestación general de artritis reumatoide.⁵⁹

- Procesos linfoproliferativos postransplante

La aparición de neoplasias oportunistas está en relación con la inmunosupresión de los pacientes que están sometidos a tratamiento para evitar el rechazo del órgano trasplantado. La presentación clínica es heterogénea y puede ser ganglionar o muy frecuentemente extraganglionar.¹⁷

Existe una forma de aparición más precoz, frecuentemente en el primer año postransplante, y otra forma tardía que puede aparecer varios años después. En la forma de aparición temprana suele haber disfunción del órgano trasplantado pudiendo semejar un rechazo. Una disminución intensa de Linfocitos T favorece el crecimiento de linfocitos B infectados por el virus junto a cofactores como el desbalance de citocinas y quimiocinas.

Los procesos linfoproliferativos postransplante son de linfocitos B, el 70% son extraganglionares, el 95% se origina de las células del huésped y en el 90% está presente el virus. La clínica es variada y frecuentemente surgen como una enfermedad general parecida a la mononucleosis infecciosa. Si hay inmunosupresión intensa el curso puede ser fulminante con infiltración multiorgánica simulando una sepsis o una enfermedad del injerto frente al huésped. El estudio microscópico demuestra una proliferación polimorfa o monomorfa, policlonal o clonal. En éste caso la mayoría de células neoplásicas tienen el patrón proliferativo. Las neoplasias monoclonales suelen tener mutaciones en los oncogenes, los genes supresores o en las translocaciones de oncogenes que intervienen en la progresión del proceso.¹⁸

- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o Enfermedad de Duncan

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X es una inmunodeficiencia combinada que envuelve a linfocitos T y B; debido a una alteración de la respuesta frente al virus. El defecto se encuentra en el gen XLP (Xq25). Se ha registrado, en mujeres portadoras una respuesta serológica anormal frente al virus, un defecto parcial de los linfocitos T y disgamaglobulinemia. No existen datos claros sobre defectos puntuales en las niñas con patología asociada al virus.¹¹

Es un desorden genético caracterizado por inmunodeficiencia por infección del virus, cuyas manifestaciones clínicas son de aparición súbita y tienen un curso progresivo. Se presenta únicamente en niños varones y ha sido denominada síndrome linfoproliferativo. Los niños varones con este trastorno inmunitario tienen una susceptibilidad muy alta para infectarse con el virus y el trastorno inmunológico ha sido definido como una incapacidad para controlar, específicamente, la replicación de este virus.¹⁹

La infección por el virus provoca que los niños con la enfermedad de Duncan presenten lesiones graves y extensas, las cuales no suelen observarse cuando el mismo virus infecta otras personas que no han heredado esta deficiencia inmunológica en particular. La mayoría de los niños con este desorden genético presentan el cuadro clínico de mononucleosis infecciosa grave después del contagio con el virus, pero existen otros que desarrollan una hipogammaglobulinemia adquirida, un linfoma maligno o ambos. Una vez infectados por el virus, la tasa de mortalidad es muy alta (80%) para los niños con esta inmunodeficiencia.^{2,18}

Los pacientes que inician su enfermedad con las manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa generalmente evolucionan mal y mueren a causa de

una falla fulminante de las funciones del hígado y de la médula ósea. Las lesiones de estos órganos se deben a que son infiltrados por linfocitos B que están infectados por el virus. En algunos casos se ha encontrado una actividad aumentada de los linfocitos T supresores. En cambio, la actividad de los linfocitos asesino natural se encuentra deprimida. Se ha intentado la administración de gammaglobulina comercial profiláctica con el fin de detener la aparición de la inmunodeficiencia combinada grave y progresiva que sigue casi inevitablemente después de la infección por el virus.¹¹

- Síndrome hemofagocítico o Linfoma fulminante de células T

La infección fulminante por el virus Epstein- Barr ha sido descrita bajo el nombre de y síndrome hemofagocítico asociado a virus Epstein- Barr. En niños pequeños la mayoría de los casos tienen desenlace fatal.

Algunos casos de mononucleosis infecciosa fatal se asocian al síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X.^{2,4}

El síndrome hemofagocítico es una entidad clínico patológica poco frecuente que en muchas ocasiones es de evolución fatal. Se caracteriza por proliferación difusa hemofagocítica benigna de histiocitos, fiebre, pancitopenia, disfunción hepática, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hipertrigliceridemia y coagulopatía.¹¹

Puede cursar también con afectación pulmonar, insuficiencia renal aguda, o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Este síndrome ha sido observado durante el curso clínico de una amplia variedad de desórdenes, incluyendo infecciones virales, y neoplasias malignas.²⁰

También se puede considerar que el síndrome hemofagocítico ocurre como resultado de una cirugía. Este trastorno de la inmunorregulación está

caracterizado por la activación y producción, no controlada, de linfocitos y macrófagos, que provocan una sobreproducción de citocinas, responsables de la mayoría de los hallazgos clínicos, como fiebre, hemofagocitosis, hepato y esplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia y coagulopatía. Las células hematopoyéticas son fagocitadas por monocitos y macrófagos en los ganglios linfáticos, en la médula ósea, en el hígado y en el bazo, lo que constituye *per se* un criterio de diagnóstico.¹¹

En el linfoma fulminante de células T, el síndrome hemofagocítico puede ser causado por citocinas, especialmente por el factor de necrosis neoplásica tumoral y por los interferones liberados por los linfocitos T neoplásicos.²

La hipofibrinogenemia es causada por la acción directa de los macrófagos, activados, sobre el Factor X y la consecuente activación de la cascada de las reacciones de la coagulación, con la recaptación de fibrina y/o fibrinógeno. Ello explica la disminución tan rara de la velocidad de sedimentación globular media, un hallazgo frecuente en los procesos inflamatorios, que puede generar un falso sentimiento de seguridad en el clínico, que utiliza la velocidad de sedimentación globular media como parámetro para monitorizar la actividad del proceso inflamatorio.

Los niveles de triglicéridos en la sangre se encuentran notablemente elevados durante la fase activa y disminuyen con el tratamiento, pero en ocasiones permanecen elevados durante varias semanas. Se ha sugerido que los niveles elevados de citocinas contribuyen a la génesis de las alteraciones biológicas observadas en el síndrome hemofagocítico, incluyendo la supresión de la lipoproteína lipasa.¹⁷

La alteración de la función hepática puede contribuir a las alteraciones en la coagulación, siendo común la hepatomegalia y la disfunción hepática en el síndrome hemofagocítico.²

La manifestación cutánea específica, aunque no constante del síndrome hemofagocítico es la paniculitis citofágica, en la cual la hemofagocitosis histiocítica, necrosis e inflamación del tejido celular subcutáneo da lugar a nódulos y úlceras. Otras manifestaciones cutáneas pueden ser el edema o la púrpura.²⁰

Criterios de diagnóstico del síndrome hemofagocítico ²⁰	
Fiebre	Picos de 38.5°C o más durante al menos 7 días
Esplenomegalia	Al menos 3 cm por debajo del arco costal
Dos de las siguientes alteraciones:	Anemia: Hb < 9 g/dl Trombocitopenia: < 100 000 plaquetas/mm ³ Neutropenia: < 1,0 neutrófilos x 10 ⁹ /l
Una de las siguientes alteraciones:	Hipertriglicidemia Hipofibrinogenemia
Hemofagocitosis:	Médula ósea, bazo, o ganglios linfáticos
En el síndrome hemofagocítico deben descartarse neoplasias, infecciones, alteraciones inmunológicas, o hipoplasias de la médula ósea.	

El tratamiento es difícil e incluye medidas de soporte y de las alteraciones de coagulación.^{2,20}

No hay un protocolo de tratamiento consensuado para el síndrome hemofagocítico, sin embargo, lo que está ampliamente aceptado son las medidas de soporte, el control del balance hidroelectrolítico y de las alteraciones en la coagulación. También administrar corticoides por vía paraentel a altas dosis e inmunosupresores, aunque en la mayoría de ocasiones no hay respuesta al tratamiento y la evolución es fatal; así como tratamiento de la causa subyacente.

Puesto que se trata de una entidad de evolución potencialmente fatal, ante la sospecha diagnóstica del mismo y a pesar de no hallar hemofagocitosis en la médula ósea, no debe retrasarse el inicio del tratamiento.²⁰ Figura 26.

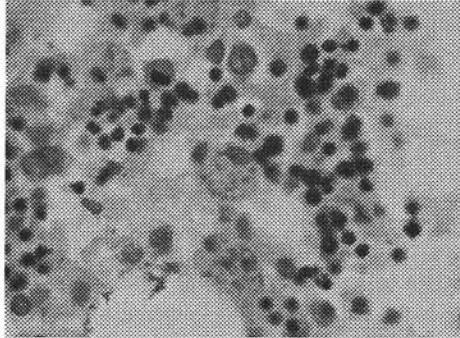


Fig 26. Macrófagos hemofagocíticos.⁶⁰

- Síndrome “Alicia en el país de las maravillas”

El síndrome “Alicia en el país de las maravillas” constituye una complicación poco frecuente (1-10%) de la mononucleosis infecciosa causada por el virus la cual puede presentarse como síntoma inicial.

Se caracteriza por alucinaciones visuales y distorsión de la imagen corporal así como por la percepción alterada de la forma, el tamaño (micropsia), la distancia, y el color de los objetos (metamorfopsia), y personas. Seguramente por infiltración y lesión de la corteza cerebral occipital, parietal y temporal.

Fue Todd en 1955 quien le dio al síndrome un nombre literario en honor a la niña protagonista de la obra publicada en 1864 por Lewis Carroll quien sufría de migraña; se ha sugerido que la novela que da nombre al síndrome fue inspirada por un equivalente de este síntoma migrañoso.

Se ha descrito este síndrome en asociación con migraña, epilepsia, estado hipnótico, intoxicación con drogas como LSD y mariguana; hiperpirexia, lesiones cerebrales y esquizofrenia. También se informaron casos asociados con infección por otros virus como Coxackie y Varicela.

Su etiopatogenia no queda aún clara; sin embargo, estudios de Tomografía Computarizada con perfusión cerebral mostraron la existencia de áreas con alteraciones de la perfusión en los lóbulos temporales. Otras publicaciones avalan su origen a nivel del lóbulo parietal, mientras que las alucinaciones visuales podrían estar relacionadas con patología a nivel de los lóbulos temporal u occipital. Cabe remarcar que estas complicaciones neurológicas pueden aparecer al inicio del cuadro y complicar el diagnóstico.²¹ Figura 27.



Fig 27. Distorsión de la imagen corporal así como por la percepción alterada de la forma.⁶¹

- Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía autoinmune que caracterizado por una disminución de la secreción de lágrimas y salivas (*complejo sicca*) lo cual genera una *queratoconjuntivitis sicca* (ojo seco) y una xerostomía (boca seca). Afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y la quinta década de la vida. Puede presentarse solo (síndrome de Sjögren primario) o en asociación con otras enfermedades del tejido conectivo, como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva; o con otros desórdenes autoinmunes, como la cirrosis biliar primaria (síndrome de Sjögren secundario).⁷

El compromiso clínico de esta patología es muy amplio, pudiendo desarrollar los pacientes manifestaciones generales, como la vasculitis, el compromiso renal o el compromiso espiratorio. El estudio del síndrome de Sjögren es particularmente importante por dos razones; existe una gran cantidad de pacientes que están afectados y la mayoría no han sido diagnosticados. Este proceso benigno autoinmune puede desencadenar el desarrollo de un linfoma maligno.^{2,7}

Su etiología es desconocida como en toda enfermedad autoinmune, sin embargo, hay diversos factores que intervienen en la génesis y expresión clínica de la enfermedad. Los más importantes son los factores genéticos y virales. Existe una importante asociación con el antígeno mayor de histocompatibilidad clase I y II, antígeno leucocitario humano tipo B (HLA-Bs), antígeno de la respuesta inmune humana tipo D (HLADR3) y el antígeno leucocitario humano tipo DRw52 que se ha reportado mayor incidencia en ciertas familias.⁵

Dentro de los agentes virales el más importante es el virus, indicándose que una exagerada respuesta inmune contra virus podría provocar lesión glandular.

El papel del virus en la patogenia de la enfermedad ha sido sugerido por varias causas; puede estar presente en las células endoteliales de individuos sanos y

una exagerada respuesta inmune contra éste podría inducir la lesión de la glándula salival en el síndrome de Sjögren. Las biopsias de la glándula salival presentan incremento de los niveles del virus comparado con las biopsias de glándulas salivales normales, indicando reactivación viral e incapacidad para controlar la replicación viral en los pacientes con síndrome de Sjögren.²²

Cuando ocurre la infección primaria por el virus se presenta una fuerte respuesta de las células T, el virus queda crónicamente en la glándula, pero éste es suprimido y no se presenta lesión glandular. En las glándulas salivales normales puede ocurrir una periódica reactivación del virus dentro de la célula epitelial, pero éste es vertido al conducto glandular y posteriormente eliminado por la saliva sin provocar respuesta inmune.²

En la glándula salival de los pacientes con síndrome de Sjögren las células epiteliales expresan en su superficie antígenos de histocompatibilidad (HLA-DR); la inducción de la molécula HLA junto con los antígenos expresados en la superficie celular estimulan a los linfocitos T y CD4, dando como respuesta liberación de citoquinas inflamatorias por los linfocitos, perpetuando la producción de moléculas HLA-DR, activación de linfocitos T y B, daño de las células endoteliales de las vénulas y atracción de más linfocitos a la glándula. Otros agentes vírales también se han asociado con él, como el virus de la hepatitis C, y el virus de la inmunodeficiencia humana, que puede provocar un síndrome muy parecido al síndrome de Sjögren.⁷

Aunque exista evidencia indirecta que sugiere el potencial real del virus en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, se debe tener precaución al asignar al virus el papel principal de la patogénesis, y este agente quizás solo perpetúe una disregulación inmune de pacientes predispuestos genéticamente.^{7,22}
Figura 28 y 29.



Fig 28. Manifestación bucal de síndrome de Sjögren.⁶²

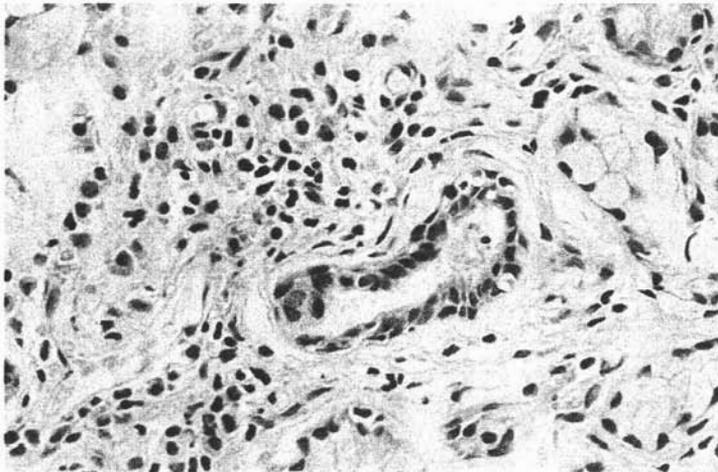


Fig 29. Infiltración linfocítica en glándula salival.⁶³

- Hipersensibilidad a la picadura de mosquito

La hipersensibilidad a la picadura de mosquito es caracterizada por síntomas locales intensos en piel. Esto no solo consiste en eritemas o vesículas grandes, sino en úlceras o cicatrices y síntomas generales como fiebre alta seguida a la picadura de mosquito. La mayoría de los casos que han sido reportados fueron en el Este de Asia, y la mayoría de los pacientes mueren por síndrome hemofagocítico.^{23,24}

Por otro lado un tercio de los pacientes con infección crónica activa por virus Epstein- Barr pueden tener hipersensibilidad a la picadura de mosquito y proliferación de linfocitos T asesino natural. Recientemente se ha demostrado que los pacientes desarrollan la proliferación células con el virus después de la infección primaria. Se cree que el infiltrado de células en la piel puede jugar un rol importante en el desarrollo de la hipersensibilidad a la picadura de mosquito.^{24,25}

Figura 30.

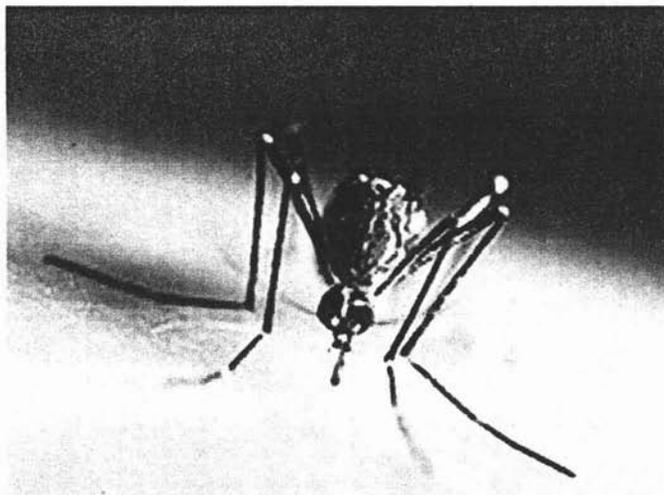


Fig 30. Picadura de Mosquito.⁶⁴

Neoplasias asociadas a virus Epstein- Barr

La infección de virus Epstein- Barr está asociada a distintos tipos de cáncer en diferentes regiones del mundo. En Norte América y Europa, el virus se asocia con la enfermedad de Hodgkin, mientras que en China se asocia con el cáncer nasofaríngeo y en África con el linfoma de Burkitt. Casi todos los casos de linfoma de Burkitt en África presentan evidencia de infección con el virus; comparado con solo 15 a 20% de los casos en los Estados Unidos. Los factores ambientales pueden cumplir un papel importante en estas manifestaciones únicas.^{1,4,6,26,27}

- Carcinoma gástrico

En la década de los noventas se reportaron muchas asociaciones entre carcinoma gástrico e infección de virus Epstein- Barr. Burke fue el primero en detectar el virus en carcinomas tipo linfoepitelioma en el estómago por reacción en cadena de la polimerasa, y numerosas investigaciones surgieron confirmando el hallazgo. El carcinoma tipo epitelioma es un tipo común de carcinoma gástrico fuertemente asociado con el virus. Ocurre en cualquier persona, sobre todo en pacientes mayores, predominantemente hombres, mostrando predilección por el cardias y la porción media del estómago, otros autores apuntan que el antro es el lugar más típico. Este tipo de cáncer muestra una tasa alta de supervivencia.²⁷

En investigaciones posteriores, la evidencia de infección del virus ha sido encontrada en especímenes de tejido gástrico de pacientes con gastritis atrófica crónica; el epitelio gástrico es frecuentemente infectado con el virus.²⁸

Dado que estas características han sido descritas en México y en descendientes mexicanos en Estados Unidos, se ha sugerido la presencia de un perfil único del carcinoma gástrico asociado al virus en Latinoamérica.²⁹ Figura 31 y 32.

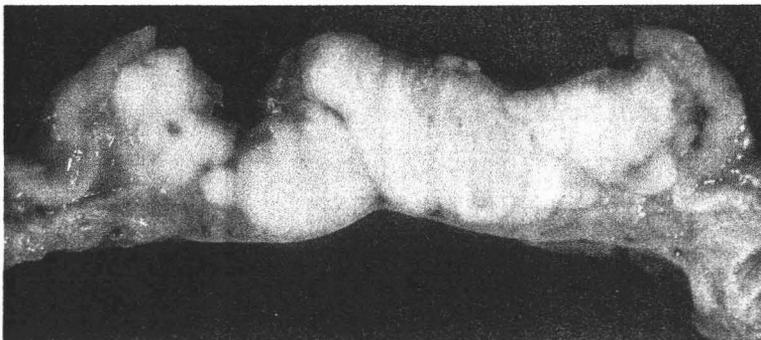


Fig 31. Corte de neoplasia dónde se observa la invasión de toda la pared gástrica y el abombamiento de la serosa.⁶⁵

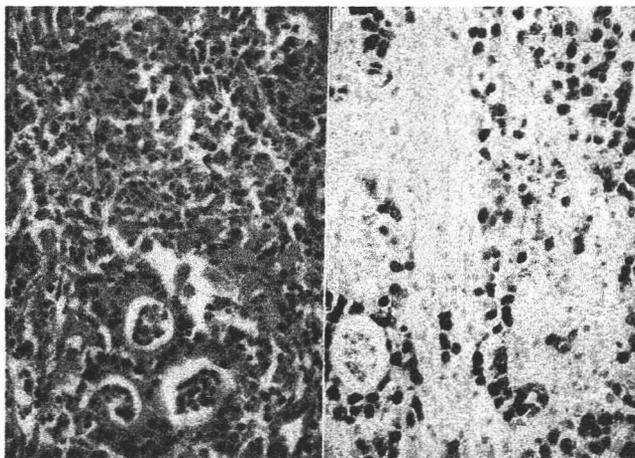


Fig 32. Adenocarcinoma Gástrico asociado con el virus Epstein- Barr.⁶⁶

- Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma nasofaríngeo surge en el revestimiento de la cavidad nasal y de la faringe y representa la tercera parte de todos los cánceres de las vías respiratorias superiores. Tiene una incidencia aproximada de 1 en cada 100,000 personas menores de 20 años de edad en los Estados Unidos. Esta neoplasia es más frecuente en África del Norte y Asia Sudoriental.²

El carcinoma nasofaríngeo ocurre en asociación con el virus, el virus relacionado con la mononucleosis infecciosa. Este virus se puede detectar en el espécimen de biopsia de este cáncer y las células tumorales pueden contener antígenos contra el virus Epstein- Barr en la superficie celular. La Organización Mundial de la Salud reconoce tres subtipos histológicos: el tipo 1 es el carcinoma de células escamosas; el tipo 2, el carcinoma no queratinizado y el tipo 3 es el carcinoma no diferenciado.⁶

Estas neoplasias se diseminan con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos del cuello, lo que puede alertar al paciente, y al clínico de la presencia de esta neoplasia. El carcinoma nasofaríngeo debe distinguirse de todos las demás neoplasias que pueden presentar ganglios linfáticos inflamados y de todos los demás tipos de neoplasia que afectan la cabeza y el cuello. Del mismo modo, deben tenerse en cuenta otras neoplasias como el carcinoma tiroideo, el rabdomiosarcoma, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Hodgkin y el linfoma de Burkitt, así como las afecciones benignas como el angiofibroma nasal, que presenta con epistaxis; y las infecciones que drenan en los ganglios linfáticos del cuello.^{30,31}

Varios informes han indicado que la tasa global de supervivencia para los pacientes con enfermedad en estadio inicial es del 75% por lo menos; para los pacientes con enfermedad en estadio más avanzado, la tasa de supervivencia es menor. El tratamiento combina el empleo de la cirugía, la radioterapia y la

quimioterapia. La terapia de modalidad combinada más radiación y quimioterapia parece ser el tratamiento más eficaz para esta neoplasia.³¹ Figura 33 y 34.

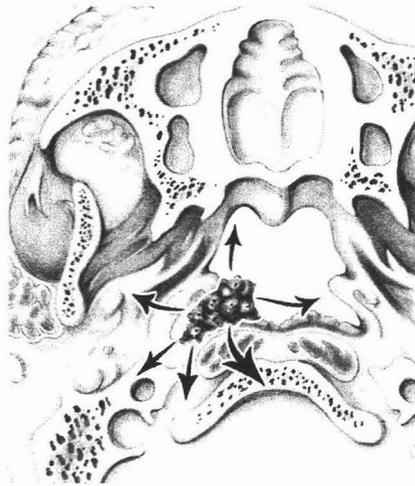


Fig 33. Localización de carcinoma nasofaríngeo. Corte transversal.⁶⁷

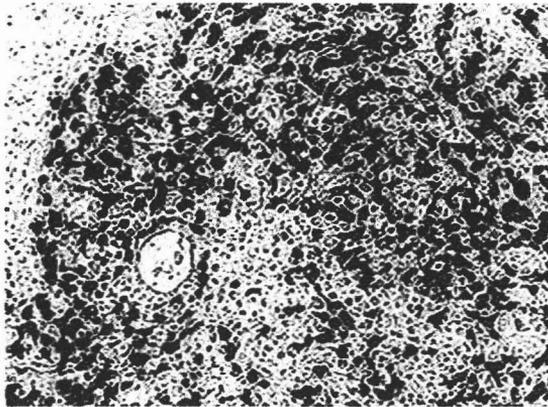


Fig 34. Hibridación *in situ* para carcinoma nasofaríngeo por virus Epstein-Barr.⁶⁸

- Linfomas

Los linfomas son neoplasias malignas de tejido linfoide que se dividen en dos grupos dependiendo de la ubicación de la zona afectada.

El linfoma de Hodgkin afecta los ganglios linfáticos aislados o en cadena ganglionar con células neoplásicas gigantes. A su vez los linfomas de Hodgkin se clasifican en esclerosis nodular, de celularidad mixta, y de predominio linfocítico.

El linfoma no Hodgkin a diferencia de los linfomas de Hodgkin son extraganglionares. Estas neoplasias pueden ser de lento crecimiento, bajo grado; o bien, de rápido crecimiento, alto grado.^{2,4}

- Linfoma de Hodgkin o Enfermedad de Hodgkin

El linfoma o enfermedad de Hodgkin consiste básicamente en un agrandamiento de los ganglios linfáticos de manera firme, no dolorosa ni molesta. El paciente tiene inmunidad celular defectuosa, concretamente en los linfocitos-T.^{2,6,32}

Un estudio reciente halló que los pacientes que han contraído mononucleosis infecciosa tienen doble riesgo de contraer la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, el riesgo es aún bajo; solo uno de cada 1000 adultos jóvenes con mononucleosis infecciosa contraerá la enfermedad de Hodgkin.^{2,6}

Está considerado como un posible factor etiológico de la enfermedad de Hodgkin. Esta hipótesis se basa en la evidencia de que pacientes que han sufrido mononucleosis infecciosa poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Hodgkin. Por su parte, los enfermos de Hodgkin presentan con gran frecuencia títulos elevados de anticuerpos anti virales, si bien este hecho puede estar condicionado por la afectación de la inmunidad celular provocada por el linfoma.³²

Por diversas técnicas de biología molecular se ha demostrado la presencia de ADN del virus en una alta proporción de casos de enfermedad de Hodgkin. El verdadero papel que juega el virus en el desarrollo y/o mantenimiento de la enfermedad está en discusión, sin que parezca, en cualquier caso, que es un factor único.²

Por el contrario otras muchas observaciones indican una clara diferencia entre áreas geográficas de dispar grado de industrialización de forma que mientras en los países industrializados de Europa y Norteamérica solamente el 40-60% de los casos pediátricos son virus Epstein- Barr positivos, en zonas como Perú, Honduras o Malasia esta proporción es, prácticamente, del 100%. En cualquier caso edad, etnia y los efectos físicos de la pobreza y el subdesarrollo parecen formar un conjunto de factores interrelacionados modificadores de la asociación del virus y enfermedad de Hodgkin.³² Figura 35 y 36.

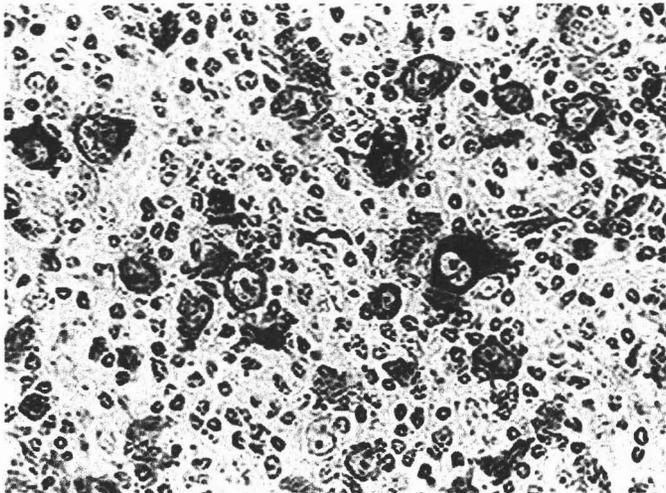


Fig 35. Enfermedad de Hodgkin. Tinción inmunohistoquímica para virus Epstein- Barr.⁶⁹

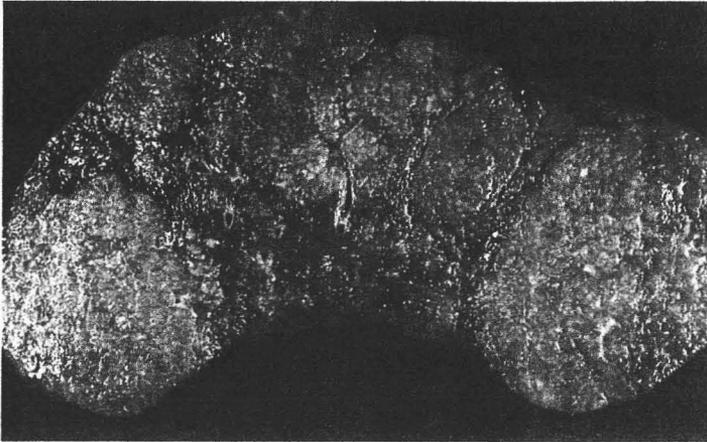


Fig 36. Infiltración esplénica por linfoma de Hodgkin.⁷⁰

- Linfoma no Hodgkin

Se asocia a la enfermedad del virus o células asesino natural, o incluso ambas. Este contraste con las infecciones típicas de linfocitos B que implican la mononucleosis infecciosa, enfermedad linfoproliferativas asociadas a linfocitos B. La fiebre alta y los niveles altos de anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside viral se caracterizan las variantes de enfermedades crónicas de linfocitos T donde los pacientes a quienes los linfocitos asesino natural tienen típicamente como objetivo provocar hipersensibilidad a la picadura de mosquito, la linfocitosis granular alargada y altos niveles de IgE.^{6,26} Figura 37 y 38.

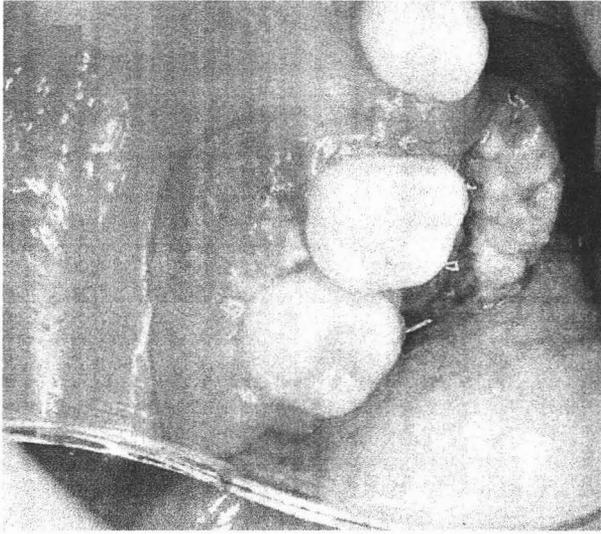


Fig 37. Linfoma no Hodgkin en cavidad bucal.⁷¹

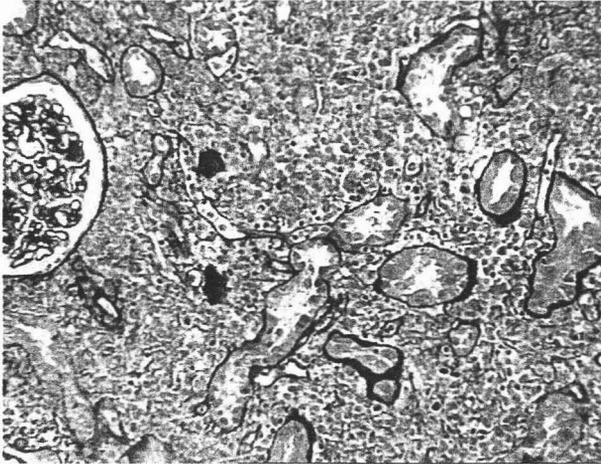


Fig 38. Linfoma no Hodgkin. Compresión de túbulos y glomerulos.⁷²

- Linfoma de Burkitt

Es una neoplasia sólida de linfocitos B caracterizado por células pequeñas no hendidas de apariencia uniforme.²

El linfoma de Burkitt se puede notar inicialmente como una inflamación de los ganglios linfáticos del cuello o debajo de la mandíbula. Con frecuencia, estos nódulos son asintomáticos. Estos ganglios linfáticos inflamados a menudo son indoloros que crecen rápidamente y parecen formar un tapiz. La enfermedad puede iniciarse en otras regiones del cuerpo.³³

Se clasifica como un linfoma no Hodgkin de invasión de alto grado, y uno de los de mayor velocidad de crecimiento; incluso puede llegar a duplicarse cada 24 horas.

El linfoma de Burkitt se encuentra casi exclusivamente en África central y es el tipo de cáncer infantil más común de la región.

Esta misma región africana tiene una incidencia alta de malaria y se cree que ésta infección parasitaria juega un papel en la aparición del linfoma, permitiendo un aumento de la multiplicación de los linfocitos B viralmente infectadas. Los niños africanos que desarrollan un linfoma de Burkitt habitualmente no tienen una respuesta inmunológica adecuada a la infección primaria del virus, posiblemente por la coexistencia de malaria que es inmunosupresora. La proliferación excesiva de linfocitos B puede durar desde meses hasta años.⁶

Esta estimulación da una mayor oportunidad para que ocurran accidentes genéticos durante la división celular, conduciendo a la activación de oncogenes (c-myc) y desarrollo de neoplasias. Algunas personas infectadas con el virus nunca desarrollan neoplasias de linfocitos B por ser este proceso multifactorial.

En la mayoría de los casos de linfoma de Burkitt (aproximadamente 90%), una translocación recíproca donde se une el proto-oncogen *c-myc* de su posición normal en el cromosoma 8 (8q-) al locus cercana de los potencializadores de los genes de los anticuerpos de cadena pesada en el cromosoma 14 (14q+).

El locus de genes de cadena pesada en el cromosoma 14 es una zona peligrosa, dado a que muchos otros proto-oncogenes producen linfocitos B neoplásicos como leucemias, linfomas, y mielomas múltiples, cuando se han translocado a este locus.

El riesgo de las translocaciones relacionadas al locus de cadena pesada probablemente es especialmente alto por el rompimiento de ADN naturalmente ocurrido durante la síntesis de anticuerpos; ligada a la recombinación de ADN. Figura 39, 40, 41, y 42.³⁴



Fig 39. Linfoma de Burkitt con desplazamiento dental.⁷³

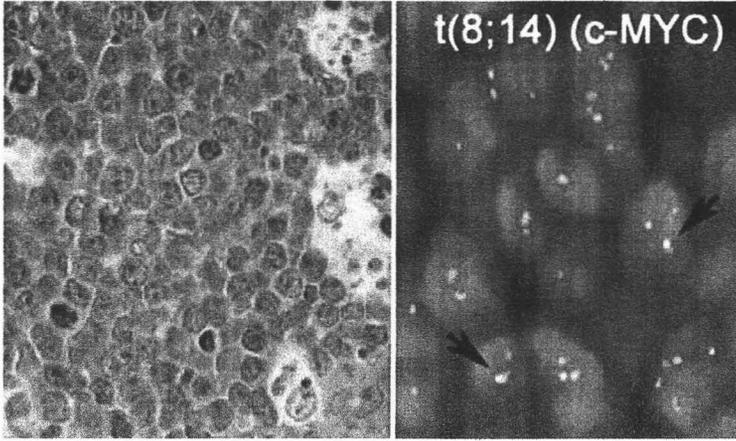


Fig 40. Determinación de linfoma de Burkitt por inmunofluorescencia.⁷⁴

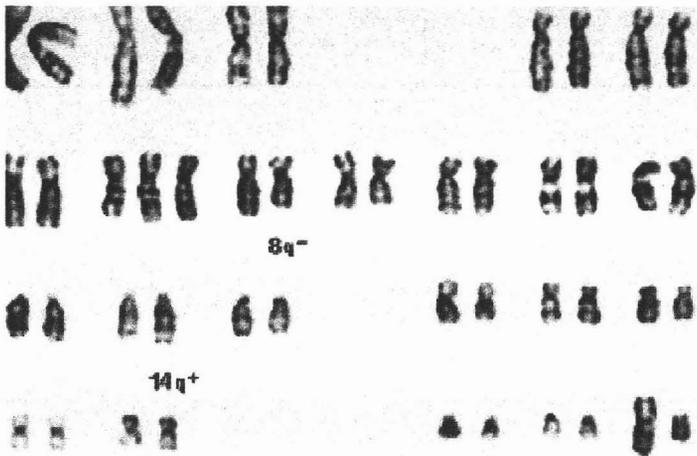


Fig 41. Cariotipo de linfoma de Burkitt.⁷⁵

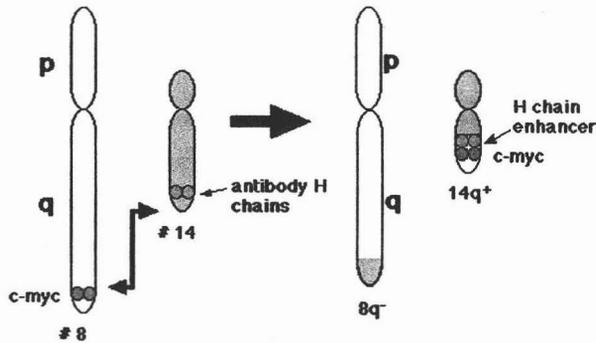


Fig 42. Translocación del cromosoma 8 al cromosoma 14 en linfoma de Burkitt. ⁷⁶

- Linfoma de células T tipo hidroa

El linfoma de células T tipo hidroa o hidroa maligna, paniculitis edematosa y cicatricial, ha sido descrito bajo una gran variedad de nombres y guarda relación con el virus. Se trata de una forma del linfoma centro facial edematoso y cicatricial de linfocitos T en la población infantil.

Paralelamente en la literatura aparecen informes de pacientes de países asiáticos que muestran cuadros clínicos similares aunque con hallazgos histológicos interpretados de forma diferente. En 1995 se reporta una niña con hidroa y edema facial, que además presentaba datos de papulosis linfomatoide. Esta última condición está clasificada hoy entre los linfomas cutáneos de células T. Se caracteriza por un denso infiltrado en cuña, que afecta principalmente la dermis, con presencia de linfocitos atípicos de estirpe T, y característicamente células CD-30 positivas. Cho en Corea aporta, además, cuatro pacientes con un cuadro que él encuentra como de pápulas y vesículas necrozantes recurrentes en cara. Se demuestra en ellos la presencia del virus por hibridización *in situ*. Tres de estos cuatro pacientes progresaron a linfoma de células T. El autor, sin embargo, prefiere denominar al cuadro, como un desorden linfoproliferativo, asociado al virus.

Los estudios histológicos de lesiones en diferentes estadios de casos peruanos confirman el hecho del inicio dérmico del proceso, para luego extenderse progresivamente a la grasa. En la epidermis se observa espongirosis, necrosis confluyente, exocitosis, y formación de una ampolla sub-epidérmica. Los estudios de inmunoperoxidasa corroboran la estirpe T de los linfocitos neoplásicos. Los estudios de EBER corroboraron la relación con dicha enfermedad viral. Estudios de rearrreglo genético en tres de estos pacientes constituyeron una evidencia más del carácter neoplásico del proceso.

Pareciera que la entidad no se limita a la población infantil, pues existen informes de la existencia de por lo menos un caso en una mujer adulta proveniente del Perú. Otros estudios han descrito el desarrollo de un cuadro clínico de hidroa vacciniforme clásica, llamada benigna, luego de infección por el virus. Se plantea así la hipótesis de una secuencia de eventos, en la que a una población genéticamente susceptible, el virus es capaz de inducir primero hipersensibilidad a la picadura de mosquito, hidroa benigna, que progresa en un número menor a hidroa maligna o linfoma centofacial para eventualmente fallecer por síndrome hemofagocítico.^{24,25} Figura 43.



Fig 43. Edema facial y lesiones cutáneas de Linfoma tipo Hidroa.⁷⁷

CONCLUSIONES

El virus Epstein- Barr es una entidad muy difundida dentro de la población Asiática y Latina, y con gran potencial a provocar patologías. Desgraciadamente en casi todos estos países, no se ha estudiado el virus de forma más a fondo.

La relación que existe entre el virus y sus alteraciones asociados, en algunos casos no es muy clara. Debería estudiarse con detenimiento la acción del virus en el organismo y su interacción con otras patologías.

El Cirujano Dentista se ve precisado a conocer las manifestaciones clínicas que genera este virus dado que la infección primaria es clara y evidente en la cavidad bucal.

La población en general está infectada y la transmisión es frecuente. Como miembros del Sector Salud, los Cirujanos Dentistas tenemos mayor riesgo a la exposición con el virus y con otras enfermedades transmisibles. Por lo anterior, resalta la importancia de la prevención durante el desempeño laboral así como la vigilancia constante en el estado de salud, pues este influye en la posibilidad de adquirir el virus o reactivarlo.

Es de gran importancia continuar con el estudio del virus de Epstein- Barr para diagnosticarlo tempranamente, limitar el daño ocasionado, y en un futuro implementar una vacuna para prevenirlo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Freeman, B. Microbiología de Burrows. Editorial Interamericana, España, 1996. Pp 881- 3.
- 2- Cotran, R. Robbins Patología Estructural Funcional. Editorial Interamericana, México, 2003. Pp 330-333, 393- 395, 702-707, 1291-1297.
- 3- Green, W. A man with fever and petechiae. Lancet 1997;349:696.
- 4- Brooks, G; et al. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. Editorial Manual Moderno, México, 2001. Pp 479-483.
- 5- Abbas, A; et al. Inmunología Celular y Molecular. Editorial Interamericana, España, 2002. Pp 539- 552.
- 6- Kasper, D; et al. Harrison Principios de Medicina Interna. Editorial Interamericana, España, 1999. Pp 881-884.
- 7- Fonseca, M; et al. Anticuerpos antivirales en pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (Epstein Barr, HIV, Hepatitis C). Sección de Reumatología e Inmunología Hospital Municipal Bernardino Rivadeneria, Argentina; 2002. Pp 56-71.
- 8- Pierson, DL; et al. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. Brain Behav Immun 2005 May;19(3):235-42.

9- Krupp, M. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Editorial Manual Moderno, 1998, México. Pp 1236-1238.

10- Scully, R. Case Records of the Massachusetts General Hospital. New Engl J. Vol 330;24:1739-36.

11- Quintanilla- Martinez, L; et al. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorders following acute/chronic EBV infection: a distinct clinopathologic syndrome. Blood, Vol 96 N2(Jul15),2000:443-451.

12- Ritter, K; et al. Autoantibodies against triosephosphate isomerase. J Exp Med. Vol 171, Feb;1990:565-570.

13- Alp, O; et al. Severe Chronic Active Epstein- Barr Virus Infection and Salmonella Typhi Associated Hemophagocytic Syndrome. Haema 1998;1(4): 194-197.

14- Roth Daniel E.; et al. Severe Chronic Active EBV infection mimicking Steroid-Dependent Inflammatory Bowel Disease. The Pediatric Infectious Disease Journal March 2005, 24:3.

15- Sang- Yoon, H; et al. Severe Chronic Active EBV Infection in an Adult Patient: Case Report. J Korean Med Sci 2004; 19: 453-7.

16- Parry- Jones, N; et al. Epstein- Barr Virus (EBV) associated B-Cell Lymphoproliferative Disease Following HLA Identical Sibling Marrow Transplantation for Aplastic Anemia in a Patient with an EBV Seronegative Donor. Transplantation Vol 67(10)27May1999;1373-1375.

17- O'Connor, J; et al. Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder: Endoscopic Findings. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol 31(4)Oct2000;458-461.

- 18- Amlot, P. Restoring Cellular Differentiation in Posttransplant Lymphoproliferative Disease. *Trasplantation* Vol 73(2)27 Jan2002; 163-165.
- 19- Ryo S; et al. SH2D1A Mutations in Japanese Males with Severe EBV-Associated Illnesses. *Blood*, 15 august 2001, Vol. 98, pp. 1268-1270.
- 20- Artigues Barceló, A; et al. Síndrome Hemofagocítico y Linfoma Cutáneo de Células T. *An. Med. Interna (Madrid)* vol.21 no.3 Madrid Mar. 2004
- 21- Giannotti, A. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas e infección por virus de Epstein- Barr. *Arch Argent Pediatr* 2003 Vol 101(1)41-43.
- 22- Padalko, EY; et al. Anti-dsDNA antibodies associated with acute EBV infection in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, Oct 2001, 60(10) 992.
- 23- Kawa, K; et al. Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease. *Blood*, 15 Nov 2001;98(10):3173-4.
- 24- Bravo- Puccio, F. Nuevas enfermedades dermatológicas inducidas por virus. *Dermatología* 2004 Vol 43 (4): 675- 682.
- 25- Pusio, F. Manifestaciones Clinicopatológicas de Epstein- Barr Virus Asociados con Desórdenes Cutáneos Linfoproliferativos. *Arch Dermatol* 2000; 133(9)1081-6.
- 26- Quintanilla- Martinez, L; et al. Primary non- Hdgkin's Lymphoma of the intestine: high prevalence of Epstein- Barr Virus in Mexican Lymphomas as compared with European cases. *Blood*, Jan 15 1997, 89(2) p644-51.
- 27- Rika, F; et al. Gastric T-Cell Lymphoma Associated with Hemophagocitic Syndrome. *World Journal of Surgical Oncology* Vol 2 2004; 335-342.

28- Lopes, LF; et al. Epstein-Barr virus infection and gastric carcinoma in Sao Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res*, Nov 2004, 37(11) p1707-12.

29- Herrera-Goepfert, R; et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Mexico: analysis of 135 consecutive gastrectomies in two hospitals. *Mod Pathol* 1999; 12: 873-8.

30- Weinstein, M; et al. Hemoptisis and Epstein- Barr Virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal* August 2000, 19: 8.

31- Tong, J; et al. Quantitative Epstein-Barr virus DNA analysis and detection of gene promoter hypermethylation in nasopharyngeal (NP) brushing samples from patients with NP carcinoma. *Clin Cancer Res*, Aug 2002, 8(8) p2612-9.

32- Aslı, Ö; et al. Detection of Epstein Barr Virus in Hodgkin's Disease in Trakya Region of Turkey; by in Situ Hybridization. *Turkish Journal of Haematology* 2002, Vol 19, Num 4, Pp 461-464.

33- Bell, A; et al. Epstein-Barr virus, the TCL-1 oncogene and Burkitt's lymphoma. *Trends Microbiol*, Nov 2003, 11(11) p495-7.

34- Baran-Marszak F; et al. Gene array identification of Epstein Barr virus-regulated cellular genes in EBV-converted Burkitt lymphoma cell lines. *Lab Invest*, Nov 2002, 82(11) p1463-79.

- Imágenes:

35- <http://www.biosci.ohiou.edu/virology/EBV/> (20/10/05, 09:40)

36- http://www.gsf.de/GENV/EBV/pics/maxi_ebv_plasmid.gif (20/10/05, 09:41)

- 37- <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/01003854h.htm> (20/10/05, 09:44)
- 38- <http://pathmicro.med.sc.edu/mhunt/dna15.jpg> (20/10/05, 09:46)
- 39- <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/01003866h.htm> (20/10/05, 09:49)
- 40- <http://microvet.arizona.edu/Courses/VSC519/Secure/CaseEBV/CaseEBV.html>
(20/10/05, 09:50)
- 41- <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/hsv-3bc.gif> (20/10/05, 09:52)
- 42- <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk/fig001mcl.gif> (20/10/05, 09:54)
- 43- http://www.mbcl.co.jp/compendium/main.asp?field=05&m_class=04&s_class=0003
(20/10/05, 09:55)
- 44- <http://esamultimedia.esa.int/images/imt/astro.jpg> (20/10/05, 09:56)
- 45- <http://www.phenopath.com/images/diagnostic/teachingcases/c1018EBV.gif>
(20/10/05, 09:57)
- 46- <http://www.idac.tohoku.ac.jp/dep/ccr/TKGdata/TKGvol06/TKG0611.html>
(20/10/05, 09:59)
- 47- <http://www.biosci.ohiou.edu/virology/EBV/Detection1.htm> (20/10/05, 10:00)
- 48- <http://www.mdeur.com/images/Monospot.JPG> (20/10/05, 10:02)
- 49- <http://www2.eur.nl/fgg/pathol/research/dinjens/EBV.htm> (20/10/05, 10:03)
- 50- <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/ebv-fluor.jpg> (20/10/05, 10:03)
- 51- Abbas, A; et al. Inmunología Celular y Molecular. Editorial Interamericana, España, 2002. Pp 543.

52- http://www.unishealth.nhs.uk/Com_Med_Probs/Glandularf.htm

(20/10/05, 10:07)

53- <http://microvet.arizona.edu/Courses/VSC519/Secure/CaseEBV/CaseEBV.html>

(20/10/05, 10:08)

54- <http://microvet.arizona.edu/Courses/VSC519/Secure/CaseEBV/CaseEBV.html>

(20/10/05, 10:08)

55- <http://www.md.huji.ac.il/mirror/webpath/HEME.html> (20/10/05, 10:10)

56- <http://microvet.arizona.edu/Courses/VSC519/Secure/CaseEBV/CaseEBV.html>

(20/10/05, 10:12)

57- <http://www.linfomar.com/imagenes.php?secc=imagenes> (20/10/05, 10:12)

58- <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/CONFERENCIAS/Alvaro/>

(20/10/05, 10:15)

59- <http://www.dermis.net/doia/image.asp?zogr=d&lang=e&cd=47&nr=51&diagr=710200>

(20/10/05, 10:18)

60- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=es

(20/10/05, 10:19)

61- Carroll, Lewis. Alicia en el País de las Maravillas. Editorial Porrúa, 1992, México. p 3.

62- <http://microvet.arizona.edu/Courses/VSC519/Secure/CaseEBV/CaseEBV.html>

(20/10/05, 10:20)

75- <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/jul-set04/176-179.html> (20/10/05, 10:41)

76- <http://www.novocastra.co.uk/mvph.htm> (20/10/05, 10:44)

77- <http://conganat.sld.cu/6CVHAP/autores/trabajos/T088/> (20/10/05, 10:45)

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**