

## **VIRUS EPSTEIN BARR**

El Epstein Barr es un virus de la familia de los Herpes Virus causante de la Mononucleosis Infecciosa, también se sabe que juega un papel muy importante en la etiología de algunos Carcinomas (Carcinoma Nasofaríngeo), en algunos Lifomas (Linfomas de Burkitt) y en algunos desórdenes Linfoproliferativos asociados a la presencia de Inmunosupresión

En el Síndrome de infección por Virus Epstein Barr activo crónico y severo la proliferación de los Linfocitos es característica

Menos exacta es el papel etiológico del Virus Epstein Barr en cuanto su participación en la Artritis Reumatoide, Enfermedad de Hodgkin y el Síndrome de Fatiga Crónica así como también la Esclerosis Múltiple

El Virus Epstein Barr especialmente el que esta categorizado con el nombre del tipo D, se sugiere que es un cofactor del SIDA, pero las relaciones del Virus de la Inmuno Deficiencia Humana y el Virus de Epstein Barr es todavía materia de controversia

En una Linfadenopatía generalizada persistente y la activación de los Linfocitos B de origen policlonal del HIV, se ha visto que el Virus Epstein Barr no juega un papel directo. La infección primaria del Virus Epstein Barr en la infancia generalmente es asintomática, sin embargo, en adolescentes y adultos da como resultado la Mononucleosis Infecciosa. Es posible que algunas formas infecciosas y latentes pueden coexistir a través de la vida de un individuo

Estudios recientes sugieren una asociación entre la del Virus Epstein Barr y el desarrollo del Lupus Eritematoso Sistémico

La prueba más común para detectar la infección por Virus Epstein Barr es conocida como Anticuerpos Heterófilos que se efectúan en el Laboratorio mediante diferentes técnicas, siendo la Aglutinación la más común, la respuesta a la producción de Anticuerpos Heterófilos es detectable durante la infección por Mononucleosis Infecciosa en el 90 a 95% de adolescentes y adultos y puede ser detectado durante varios meses después del inicio de la enfermedad

La prueba de Aglutinación de Anticuerpos Heterófilos no es específica de la presencia del virus Epstein Barr, por otra parte si tomamos en consideración la presencia de Linfocitosis atípica y aumento del número de Linfocitos en sangre tampoco es específico de la Mononucleosis Infecciosa ya que esto podría corresponder algunas otras enfermedades

La Linfocitosis Atípica puede ser producida por el Virus Epstein Barr en el 40% de las situaciones, Citomegalovirus en el 39%, Virus Herpes tipo VI en 25% y Toxoplasmosis en el 3%

El método de Inmunoensayo Enzimático (ELISA) es el método de elección para llegar a definir la causa de la Linfocitosis Atípica, la aplicación del sistema EIA (ELISA) utilizando Antígenos Nucleares sintéticos del Virus Epstein Barr pueden demostrar la presencia de anticuerpos de tipo IgM desde los días 3 a 6 después de que se inician los síntomas de los pacientes en quienes la prueba de Anticuerpos Heterófilos podrían haber resultado positivos o negativos

La prueba rápida es menos exacta y tiene un número importante de resultados falsos positivos; de cualquier manera hay que reconocer que las pruebas de EIA tienen un pequeño número de resultados falsos Negativos o Positivos

En la fase aguda de la Mononucleosis Infecciosa se encuentra la presencia de Anticuerpos tipo IgM y después IgG contra los Antígenos tempranos del Virus Epstein Barr (Antígeno temprano, EA), también contra los Antígenos de la Capside viral de los Virus Epstein Barr (VCA) y contra Antígenos nucleares (EBNA) y ellos van apareciendo en secuencia

De esta manera el estudio de la aparición de estos Anticuerpos VCA del tipo IgM o antígeno temprano de tipo IgM e IgG con ausencia o un valor bajo de los Anticuerpos EBNA es significativo de una infección actual o reciente

Los hallazgos positivos de Antígeno de Capside viral de tipo IgG e IgM en una relación de menos de 1 IgG sobre IgM puede dar una seguridad diagnóstica en casos problemas, el anticuerpo IgG es también útil para distinguir pacientes que tienen reactivaciones o períodos latentes de una infección reciente

La persistencia del Antígeno temprano y el Antígeno de Capside viral del tipo IgG de altos títulos son indicativos de una infección crónica por Virus Epstein Barr

Las anormalidades en las serologías del Virus Epstein Barr en el síndrome de fatiga crónica no han probado su utilidad en estudios clínicos. En el laboratorio existen algunas otras pruebas para ayudar a dilucidar casos difíciles o sospechosos de la presencia del Virus en la clínica

La determinación de DNA del Virus Epstein Barr puede ayudar a distinguir entre formas latentes o formas activas de replicación en especímenes como sangre completa, biopsia de tejido que ayudaría a distinguir y diagnosticar algunas enfermedades Linfoproliferativas

Los pacientes que reciben Inmunglobulinas profilácticas a menudo el diagnóstico de la infección por el Virus es problemático y en estas situaciones la prueba de PCR para detectar la presencia del DNA viral sería de utilidad, en estos casos en técnicas de hibridización se determina el DNA, pero se extrae de células mononucleares presentes en la sangre de los pacientes sospechosos

En algunos trabajos de investigación se ha visto que el paciente que va a responder a tratamientos mediante Aciclovir o Ganciclovir son los que muestran un Virus de Epstein Barr en fase replicativa en cambio los que tienen un virus latente no van a responder a esos medicamentos por tal motivo el estudio de PCR para definir el estado en que se encuentra el virus es de utilidad

La prueba de PCR también es útil para detectar el Virus en metástasis de cuello, a partir de un tumor de origen desconocido, si en estos ganglios linfáticos invadidos donde se encuentra la presencia del Virus Epstein Barr posiblemente estemos frente a un caso de Carcinoma Nasofaríngeo

Existe también una prueba que se practica en saliva y que es muy sensible se basa en PCR, detecta la presencia del Virus Epstein Barr en enfermedades Linfoproliferativas

Algunos trabajos de investigación han detectado que el Virus causa roturas cromosómicas sobre todo en casos de Linfomas del tipo Burkitt y este tipo de

investigación se está llevando a cabo y se auxilia mediante el método de PCR para detectar el DNA viral

## **ENFERMEDADES MALIGNAS ASOCIADAS AL VIRUS EPSTEIN BARR**

Como se describió anteriormente el Virus Epstein Barr pertenece a la familia de los Herpes Virus y causa Mononucleosis Infecciosa, pero también juega un papel muy importante en la etiología de algunas Neoplasias como sería el Carcinoma Nasofaríngeo, el Linfoma de Burkitt y algunos trastornos Linfoproliferativos; en la presencia de Inmunosupresión, el Virus Epstein Barr ha sido detectado en el Linfoma periférico de Células T, en la Leucoplaquia vellosa oral, y en la Leucemia Linfocítica de células grandes matadoras naturales (LGLL-NK) también en el Linfoma angiocéntrico y en el 50% de pacientes con Enfermedades de Hodgkin

Existen 2 subtipos del Virus Epstein Barr (AB) ambos se distinguen por su característica secuencia del DNA en los Antígenos del Virus Epstein Barr (EBNA) -2, 3 A, 3 B y 3 C difieren en su habilidad para transformar las Células B

La variedad del tipo B es un transformador más débil que la variedad del tipo A y es identificable en el 50% de pacientes con Linfoma relacionado al SIDA, en la mayoría de los casos de Linfoma de Burkitt

El tipo A es la variedad predominante en la Enfermedad de Hodgkin occidental de pacientes en los cuales no existe deficiencia Inmunológica, también en el Linfoma no Hodgkin de Células T asiático y en Carcinoma Nasofaríngeo

Las pruebas de hibridización DNA no solo detectan el DNA viral también ayudan a estudiar las formas latentes y replicativas del virus de las Biopsias en tejidos de pacientes con enfermedades Proliferativas, las formas replicativas del virus responden a Aciclovir mientras que las formas latentes no responden, la prueba de PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa, puede detectar los genomas del Virus Epstein Barr en estos tejidos y en células mononucleares de sangre periférica de algunos pacientes. Existen 3 formas latencia que han sido identificadas. Los estudios de Hibridización In Situ Antígeno Nuclear del Virus Epstein Barr son más sensibles para detectar una infección del Virus Epstein Barr latente. En la latencia grado I solo el antígeno nuclear del Virus Epstein Barr -1 esta expresado y el Virus Epstein Barr RNA (EBER) -1 y 2 son detectables; en la latencia tipo II las proteínas de membranas latentes (LMP) - 1, - 2 A y - 2 B son expresadas; y en latencia tipo III la mayoría de genes latentes incluyendo EBNA -2, - 3 A, - 3 B, - 3 C, - 4, - 5, - 6 y LB son expresados. Todos los 3 tipos de latentes son encontrados mientras que en los Linfomas relacionados a deficiencias Inmunológicas se asocian con el patrón de latencia tipo I. En enfermedades inmunes, el virus frecuentemente se reactiva y se replica y esto puede ser detectable

La prueba más común para detectar la infección por Virus Epstein Barr causando Mononucleosis Infecciosa es la prueba rápida de Anticuerpos Heterófilos; los Anticuerpos Heterófilos son detectables en el 95% de adolescentes y adultos. La prueba de Anticuerpos Heterófilos no es específica para el Virus de Epstein Barr y no es útil en la evaluación de infección crónica

Los Anticuerpos contra el Antígeno de Capside Viral tanto del tipo IgM y posteriormente de tipo IgG se observan elevados al tiempo de diagnóstico en la mayoría de pacientes y la IgM generalmente desaparece en uno a dos meses

Los Anticuerpos contra el Antígeno temprano forman un patrón difuso y aumentan más tarde y desaparecen cuando el paciente se mejora de su enfermedad; el patrón restrictivo de Antígeno temprano es más raro y se detecta de semanas a meses después de la infección y se asocia con el proceso de una Mononucleosis Atípica y prolongada que generalmente se asocia al Linfoma de Burkitt; el Antígeno nuclear del Virus Epstein Barr es el más tardío en aparecer y se desarrolla durante la convalecencia y persiste por años

## **CARCINOMA NASOFARÍNGEO**

El Carcinoma Nasofaríngeo muestra una incidencia alta en el sur de China y en algunos países Chinos como Taiwan, Singapur, Hong Kong, Malasia y Estados Unidos en la porción Occidental; en el mediterráneo y en África Ecuatorial y también en algunos esquimales americanos

La incidencia aumenta en individuos que migraron de aquellos países hacia los Estados Unidos y está presente durante una a dos generaciones. El perfil serológico típico en pacientes con Carcinoma Nasofaríngeo incluye la presencia de Anticuerpos de tipo IgG e IgA en contra del Antígeno de Capside Viral, Antígeno temprano y contra el Antígeno Nuclear del Virus Epstein Barr

En análisis serológico, el Antígeno de Capside Viral de tipo IgA es detectable en 5.3% de personas entre las edades de 40 a 59 años en algunas provincias de China y en el 2.65% en algunas otras provincias del sur de China. Utilizando este Anticuerpo de tipo IgA contra el Antígeno de Capside Viral para estudiar la población asintomática en China la prevalencia que detectó fue de 100 a 1900 por 100,000 personas investigadas

El anticuerpo de tipo IgA contra el Antígeno temprano es más específico y tiene una frecuencia en la misma población estudiada del orden del 0.09%

La combinación de estudiar a la población asintomática mediante la prueba de Anticuerpos IgA tanto del Antígeno de Capside Viral como el Antígeno Temprano aumenta la detección temprana con una frecuencia de 30% a 40% mayor que cuando se determina por separado, lo que permite una adecuada combinación de pruebas para detectar población que podría tener la enfermedad sin haberse dado cuenta

Altas concentraciones de Anticuerpos contra el Antígeno Temprano del Virus Epstein Barr son detectables en el Carcinoma Nasofaríngeo y los títulos aumentan paralelamente a la progresión de la enfermedad desde el Estadio I al Estadio IV. La presencia de la Enzima Timidina Quinasa del Virus Epstein Barr es una prueba que representa un pronosticador muy sensible de la presencia del Carcinoma Nasofaríngeo y podría ser utilizado como Marcador Tumoral

El Antígeno Nuclear del Virus Epstein Barr del tipo I se expresa en casi todas los casos de Carcinoma Nasofaríngeo y los Anticuerpos en contra de las Proteínas latente de Membrana (LMP1) en dos terceras partes de casos

Los Anticuerpos contra las Proteínas Latentes de Membranas LMP-2A y LMP-2B son muy específicas de la presencia de Carcinomas Nasofaríngeos

Los Anticuerpos tanto hacia el Antígeno LMP-2A o LMP-2B son detectables en 70 a 78 % de pacientes con Carcinoma Nasofaríngeo de estas regiones Asiáticas, 59% de Carcinoma Nasofaríngeo en California y 44% en Suecia; no se observaron

anticuerpos detectables de este tipo en Neoplásias asociadas del tipo Linfoma de Burkitt, en la Leucoplasia vellosa oral, y en la Enfermedad de Hodgkin, tampoco en la Mononucleosis Infecciosa o en controles sanos

Las técnicas de hibridización In Situ y PCR detectan las secuencias Vírales del Virus Epstein Barr y pueden llegar a detectar 100% de pacientes con Carcinoma Nasofaríngeo, lo cual es útil para determinar el origen tumoral de pacientes con Metástasis de Ganglios Linfáticos Cervicales

La técnica de Hibridización In Situ del Virus Epstein Barr detecta la Ribonucleoproteína I en todos los casos de Carcinoma Nasofaríngeo del tipo queratinizante o no queratinizante y en sus metástasis, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial en casos difíciles

El RNA del Virus Epstein Barr y sus proteínas son detectables en la mayoría de las Biopsias de Cáncer Nasofaríngeo en pacientes en los cuales puede tratarse de Displasias o Carcinomas Preinvasivos In Sitos los cuales eventualmente desarrollaran el cuadro completo de Carcinoma Nasofaríngeo

La proteína latente de Membrana -1 es detectable en todos estos especímenes

El tipo A del Virus Epstein Barr es la forma más común (97%) de Virus encontrado en Carcinomas en pacientes con Carcinomas Nasofaríngeo. Una mutación específica en el gen de la proteína latente de Membrana -1 da como resultado una alteración genética que puede conferir propiedades de transformación y puede ser un marcador específico para la presencia de Carcinoma Nasofaríngeo comparado contra otras neoplasias como sería Linfoma de Células T nasal que también pueden asociarse con el Virus Epstein Barr

## **LINFOMA DE BURKITT**

El Virus Epstein Barr se encuentra presente en aproximadamente 95 % de pacientes con Linfomas de Burkitt Africano y el 30% de Linfomas de Burkitt asociado a la presencia de Virus de la Inmunodeficiencia Humana. La mayoría de casos brasileños son de tipo A (93%) y muestran un defecto genético en la secuencia de cromosomas caracterizado por una lesión de la secuencia genética que codifica la Proteína latente de Membrana -1 en el 80% de las circunstancias. La misma delición es detectable en la mayoría (59%) de individuos Epstein Barr positivo que son normales o que tienen reacciones linfoides reactivas

En el Linfoma de Burkitt Africano Endémico; en un pequeño porcentaje de casos se podrían encontrar también los tipos A y B, y en ellos es de utilidad la determinación de Antígeno Nuclear del Virus Epstein Barr -1 ya que estas proteínas virales están expresadas

Estudios genéticos en el Linfoma de Burkitt muestran una translocación de (8;14) (q24; 32) en el cromosoma 14 y existen algunas variantes. Este tipo de anomalías genéticas codifican cadenas ligeras de Inmunoglobulinas y de tipo Kapa y Lambda. De acuerdo con la colocación de la translocación, los diversos cuadros de Linfoma se clasifican genéticamente como traslocaciones clase I, traslocaciones clase II y Traslocaciones tipo III. En el Linfoma de Burkitt Africano Endémico la Traslocación tipo III es la más frecuente, mientras que en el Linfoma de Burkitt tipo esporádico predominan las Traslocaciones clase I y clase II

## **LINFOMA RELACIONADO A DEFICIENCIA INMUNOLOGÍA**

En algunos Pacientes que reciben trasplante de órganos, el Virus Epstein Barr se encuentra asociado a un proceso Linfoproliferativo de Células T y que puede demostrar tres patrones de latencia. En el Linfoma asociado al Virus Epstein Barr en SIDA, todos los patrones de expresiones proteicas son posibles

## **ENFERMEDAD DE HODGKIN**

En estos casos el Antígeno temprano contra el Virus se expresa en 69% pacientes con enfermedad de Hodgkin en los cuales es posible advertir que la variedad de Hodgkin es tipo celularidad mixta y se encuentra este antígeno en diferentes estadios, en Estadio I, 57% de las ocasiones, en Estadio II, 50%, en Estadio III, 75% y en Estadio IV 100% de los paciente lo demuestran. La proteína latente Membrana -1 se expresa en 45% de los pacientes con la Enfermedad de Hodgkin. La Enfermedad de Hodgkin que afecta la infancia va asociada en su mayoría a la presencia de Virus Epstein Barr

### **Referencias:**

Uso e interpretación de pruebas de Laboratorio. Specialty Laboratory.  
Autores: Patnaika.