

Epstein-Barr Virus, su impacto en hematología

Angélica C. Monsiváis-Orozco*

Instituto Nacional de Pediatría, SSA, México D. F., México

RESUMEN

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un miembro de la familia de herpesvirus, es un virus de DNA de doble cadena lineal que se aisló en 1964 de cultivos de líneas celulares de pacientes con linfoma de Burkitt. El DNA nuclear está rodeado por una cápside icosaédrica y un tegumento. Es el agente causal en la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa (MI). Se ha estimado que más de 90% de la población adulta a nivel mundial, ha sido infectada por el virus. La infección primaria es generalmente asintomática en la infancia, pero en la adolescencia o en los adultos se asocia en un tercio de los casos a un síndrome de mononucleosis autolimitado. El virus es secretado en la saliva y la infección humana ocurre por transmisión oral. La infección en orofaringe es una infección lítica (productiva o permisiva) y posteriormente se infectan las células B circulantes, ocasionando la persistencia del DNA viral en un episoma en el núcleo, estableciendo la infección latente (no permisiva).

Palabras clave:

Epstein Barr virus, mononucleosis infecciosa, linfomas

SUMMARY

Epstein-Barr virus (EBV) is a member of the herpesvirus family. It is a linear, double-stranded virus that was isolated in 1964 from cultures of cell lines from patients with Burkitt's lymphoma. The nuclear DNA is surrounded by an icosahedral capsid and tegument. In most cases it is the causative agent of infectious mononucleosis. It has been estimated that >90% of adults worldwide have been infected by the virus. The primary infection is usually asymptomatic in children, but in adolescence or in adults it is associated in one third of the cases with a self-limiting syndrome of mononucleosis. The virus is secreted in the saliva, and human infection occurs by oral transmission. Oropharyngeal infection is a lytic infection (productive or permissive) and subsequently circulating B cells become infected, causing the persistence of viral DNA in the episome in the nucleus, establishing a latent nonpermissive infection.

Key words:

Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, lymphoma

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un miembro de la familia de herpesvirus, un virus de DNA de doble cadena lineal que se aisló en 1964 de cultivos de líneas celulares de pacientes con linfoma de Burkitt.

En la infección lítica los genes del VEB replican selectivamente componentes del virión, incluyendo el genoma viral de DNA y proteínas. En la infección latente los productos génicos del VEB mantienen la existencia del genoma viral y le confieren la capacidad de evadir al sistema inmune.^{1,2}

Durante la infección primaria el VEB típicamente infecta y se replica en las células B. Después de la infección primaria se adquieren células T específicas contra VEB (Células T citotóxicas, o CTLs) que regulan a las células B infectadas por VEB, siendo la infección generalmente asintomática y ocasionalmente sintomática como MI, sin embargo en un número limitado de personas el VEB infecta a las células T/NK que pueden inducir una infección persistente, por ejemplo en pacientes con infección crónica activa por VEB (ICAVEB). El VEB infecta inicialmente a células CD4+ o NK, estos pacientes no adquieren un número suficiente de CTLs específicos para VEB, lo que sugiere una disfunción inmune de las células T/NK,

que ocasiona carga elevada de VEB y trastornos linfoproliferativos de células T/NK asociados a VEB.³⁻⁵

Se relaciona al VEB con gran variedad de enfermedades (Cuadro I), dependiendo del tipo de célula infectada y el estado inmunitario del huésped.^{6,3,7,8}

Mecanismos moleculares que condicionan infección latente y desarrollo tumoral

Durante la infección latente el VEB es capaz de expresar antígenos virales específicos: 6 antígenos nucleares llamados EBNA y que consisten en EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C, LP (leader protein) y 3 proteínas de membrana de latencia (LMPs) que incluyen el LMP1, LMP 2A y LMP 2B. Todos los EBNA y LMPs, excepto EBNA-1 son moléculas blanco para las células T citotóxicas específicas para VEB. Además de estas 2 proteínas, 2 clases de transcritos no traducidos BARF-0 y EBER (VEB-encoded small nuclear RNA) están siempre presentes durante la infección latente. Con base a los patrones de expresión de los antígenos de VEB, hay al menos 3 formas distintas de expresión latente *in vivo*: Latencia I, II y III (Cuadro II).³

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Angélica C. Monsiváis-Orozco. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530 México D. F., México. Tel: (55)1084 0900. Ext. 1329. Fax. (55)1084 5508. Correo electrónico: angelicamonsivais@hotmail.com

Cuadro I. Enfermedades asociadas con la infección por VEB

Infecciones primarias

- Mononucleosis infecciosa
- Síndrome hemofagocítico asociado a VEB
- Síndrome de Gianotti-Crosti

Infecciones crónicas

- Linfocitosis hemofagocítica (LHH)
- Infección crónica activa por virus de Epstein-Barr (ICAVEB)
- Hipersensibilidad a la picadura de mosquito (HPM)
- Hidroa vacciniiforme (HV)

Trastornos linfoproliferativos de células B

- Linfoma de Burkitt/Linfoma de Hodgkin
- Granulomatosis linfomatoidea
- Trastorno linfoproliferativo asociado a trasplante
- Trastorno linfoproliferativo ligado al X (Enfermedad de Duncan)
- Linfoma asociado a piotórax/Linfoma asociado a metotrexate
- Síndrome de Richter

Trastornos linfoproliferativos de células T/NK

- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- Linfoma extranodal nasal de células NK/T
- Leucemia/linfoma de células T/NK
- Leucemia crónica de células NK

Trastornos linfoproliferativos asociados a VIH

- Linfomas primarios del SNC
- Linfoma de efusión primario
- Linfoma plasmablastico

Carcinomas

- Carcinoma nasofaríngeo
- Cáncer gástrico
- Cáncer de glándulas salivales
- Leucoplaquia oral

Sarcomas

- Leiomiomasarcoma

Enfermedades inmunológicas

- Esclerosis múltiple

mecanismo del VEB para sobrevivir a la respuesta inmune. La latencia III (programa de crecimiento) pertenece a las células B nativas que expresan todos los antígenos de latencia. La célula B nativa entra al centro germinal (CG) donde prolifera y se expande clonalmente, incrementando la población de células B infectadas, estas células infectadas del CG presentan un patron restringido de expresión de productos génicos (EBNA 1, LMP-1, LMP-2) que se denomina Latencia tipo II (programa de omisión). Posteriormente las células infectadas del CG se diferencian en células B de memoria que funcionan como el reservorio a largo plazo del VEB. La mayoría de las B de memoria infectadas en la periferia no expresan ninguno de los antígenos (considerado por algunos como latencia tipo 0) pero algunos expresan sólo EBNA-1 que se ha referido como latencia tipo I.²

Las células neoplásicas de pacientes con linfoma de Burkitt expresan únicamente EBNA-1 (latencia I); en esta condición VEB es invisible al sistema inmune porque la inmunidad mediada por células se dirige contra proteínas extrañas y no contra ácidos nucleicos extraños. En pacientes con carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin y linfoma de células T, las células neoplásicas expresan EBNA-1 y LMPs, sin expresión de otros EBNA (Latencia II) y pueden evadir la supervisión inmune y persistir como infección latente. En contraste, en el linfoma de células B de pacientes inmunocomprometidos, se pueden expresar todos los antígenos de VEB (Latencia III) debido a la pobre respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del huésped.³

Función biológica de los productos génicos del VEB expresados en infecciones latentes (cuadro III)

Revisaremos algunas de las patologías asociadas a la infección por VEB con mayor impacto en hematología pediátrica.

Mononucleosis infecciosa (MI)

La célula infectada es el linfocito B, la infección en niños es generalmente asintomática, algunos niños y adultos jóvenes

Se han descrito tres programas diferentes de latencia que son equivalentes al estado de diferenciación de las células B. La presencia de diferentes programas de latencia son un

Cuadro II. Tipos de Infección latente por VEB³

Producto génico del VEB	Latencia I	Latencia II	Latencia III
EBNA 1	+	+	+
EBNA 2	-	-	+
EBNA 3A	-	-	+
EBNA 3B	-	-	+
EBNA 3C	-	-	+
EBNA-LP	-	-	+
LMP 1	-	±	+
LMP 2A	-	±	+
LMP 2B	-	±	+
EBERs	+	+	+
BARF 0	+	+	+
Enfermedades	Linfoma de Burkitt Cáncer gástrico	Carcinoma nasofaríngeo Linfoma células T/NK	Linfomas oportunistas Linfoma asociado HIV

presentan MI cuyos síntomas clásicos son fiebre, faringoamigdalitis, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, conjuntivitis y erupciones cutáneas, la enfermedad es generalmente autolimitada, ocasionalmente puede presentar complicaciones graves como: neutropenia, trombocitopenia, obstrucción de vía aérea por hipertrofia amigdalina, neumonitis, hepatitis, insuficiencia hepática, ruptura esplénica y afección al SNC. Puede también ser la manifestación inicial de una ICAVEB.^{9,5,3}

Posterior a un periodo de incubación de 2-7 semanas, las células B infectadas por VEB aumentan en número durante la fase aguda de MI, sin embargo son rápidamente abolidas por la respuesta inmune celular mediada por células NK y linfocitos T activados, y por citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. Las células T activadas, CD8+, HLADR+, incrementan en la sangre periférica y corresponden a los linfocitos atípicos característicos de la mononucleosis. El suero de pacientes con MI aguda contiene niveles elevados de IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, interferón γ , que corresponden a la expansión de las células CD8+ activadas.³

En la fase aguda sintomática se detectan por RT-PCR 10³⁻⁴ copias de DNA-VEB en células mononucleares periféricas y en plasma.³ Esta carga viral es menor a la observada en pacientes con ICAVEB o con trastornos linfoproliferativos asociados a VEB.⁵

Anticuerpos contra la cápside viral (VCA) IgM e IgG y el antígeno temprano (EA) se detectan en la fase aguda, mientras que el EBNA-1 es negativo. Posterior a la resolución de la fase aguda VCA IgG y el anti EBNA-1 se presentan por tiempo prolongado en el organismo. Durante el estado de portador estable, CTLs dirigidos contra VEB suprimen la proliferación de las células B infectadas. La mayoría de las células B infectadas están en fase latente *in vivo*. La reactivación puede ocurrir en varias condiciones asociadas con niveles elevados de

anticuerpos contra antígenos de la fase lítica del VEB como VCA y EA.³

Linfocitosis hemofagocítica asociada a VEB (LHH-VEB)

La linfocitosis hemofagocítica (LHH) o síndrome hemofagocítico (SH) es un síndrome raro caracterizado por fiebre, esplenomegalia, ictericia, pancitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID) y hemofagocitosis en macrófagos de médula u otros tejidos. La LHH puede asociarse a varias condiciones incluyendo la LHH familiar con o sin defectos del gen de la perforina, a infecciones virales, bacterianas, linfomas, cáncer y enfermedades autoinmunes.³ De acuerdo a las guías diagnósticas de la sociedad del histiocito, los pacientes deben cumplir con 5 de 8 criterios (fiebre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia/hipofibrinogenemia, bicitopenia, hemofagocitosis, actividad baja o ausente de las células NK, hiperferritinemia y elevación del receptor soluble de IL-2).¹⁰ La asociación a VEB se documenta por detección del DNA viral o mRNA. Entre las causas infecciosas de la LHH, el VEB es el más frecuente y grave en niños y adultos jóvenes, en esta entidad las células T o NK infectadas por VEB tienen una proliferación mono u oligoclonal y activan a macrófagos, con un estado de hiperferritinemia que es el principal causante del daño tisular y la disfunción a múltiples órganos.⁹ Se observa incremento de INF- γ , FNT- α , IL-6, IL-10, IL-2 Rs, Fas-s, Fas.L.³ Se ha demostrado que el genoma de VEB se encuentra principalmente en células T CD8+ de pacientes con LHH, aunque la infección latente también se ha detectado en células T CD4+, células NK CD16+, y células B CD20 +.³

Cuadro III. Productos génicos del VEB en infecciones latentes³

Proteína	Función
EBNA-1	Se une a OriP para replicar el genoma de VEB Se une a los cromosomas en metafase
EBNA-2	Transactivación de LMPs, CD23, c-fgr y c-myc Se une a elementos que responden a EBNA-2 al interactuar con RBP-Jx/CBF-1
EBNA-3A	Regula la expresión de CD21
EBNA-3B	Regula CD40 y CD77
EBNA-3C	Regula LMP-1, CD21 y CD23 Interactúa con el supresor de metástasis humano Nm23-HI
EBNA-LP	Interactúa con la familia HSP 70, Rb y p 53 Cooperación con EBNA-2
LMP-1	Familia de receptor del FNT Contiene a TES 2 que une a TRADD y RIP Contiene RES1 (transformation effector site I) que une a TRAF 1, 2, 3 y 5 Sobrerregulación de la expresión de genes celulares (CD23, CD39, CD40, CD44, vimentina, LFA-1, LFA-3, ICAM-1, receptor de transferrina, bcl-e, ciclina D2, IL-6, IL-10 prevención del envejecimiento inducido por Ras, inhibición de la apoptosis, induce la expresión de EGFR en células epiteliales, mimetiza la vía de señal CD40
LMP-2A/2B	Previene la reactivación viral al bloquear la señal de receptor antigénico de células B Contiene el motivo ITAM, mimetiza a los receptores antigénicos de células B
EBER 1/2	Se une al antígeno La, Proteína L22 asociada a EBER y a protein cinasas dependientes de RNAs, Inactiva las protein cinasas inducidas por interferon, induce la IL-10 celular
BARTs (BARF0)	Inhibe la reactivación viral, interactúa con Notch

A pesar de que se sospecha un estado de inmunosupresión, éste no se ha establecido, presentándose la LHH-VEB en pacientes aparentemente inmunocompetentes, previamente sanos.⁹

Infección crónica activa por VEB

Algunos pacientes infectados por VEB tienen síntomas prolongados o recurrentes de MI, asociados a manifestaciones cutáneas como hipersensibilidad a la picadura de mosquito, hidroa vacciniiforme y/o vasculitis. A este tipo de infección por VEB se le ha llamado Infección crónica activa por VEB (ICAVEB).⁹ Los síntomas observados son fiebre persistente o intermitente, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fatiga, faringoamigdalitis, cefalea, mialgias, artralgias, y pueden presentarse complicaciones hematológicas, gastrointestinales, neurológicas, pulmonares, oculares, dermatológicas y/o cardiovasculares (aneurisma o enfermedad valvular). Los criterios para el diagnóstico de esta entidad se muestran en el Cuadro IV.¹¹

Los pacientes con ICAVEB pueden tener defectos congénitos o adquiridos en la respuesta de CTL contra VEB que pueden permitir la supervivencia de células T y NK infectadas por VEB.³ Las células infectadas son los linfocitos T CD4+ y las células NK más que los linfocitos T CD8+.⁵

Kimura y col. estudiaron 30 pacientes japoneses con ICAVEB y demostraron la infección de células T en 16 pacientes y de células NK en 12 pacientes, estos autores encontraron que cuando la célula T es la afectada, los pacientes muestran títulos más elevados de Ac contra VEB, y tienen mortalidad más temprana; y cuando las células NK son las infectadas, los pacientes presentan síntomas de hipersensibilidad a la picadura de mosquito y concentraciones elevadas de IgE. Por RT-PCR se demostró en una y otra células cargas elevadas de VEB.³

Trastornos linfoproliferativos asociados a VEB

Con base en el tipo de célula infectada, los trastornos linfoproliferativos asociados a VEB se clasifican en:

- Trastornos linfoproliferativos de células B.
- Trastornos linfoproliferativos de células T/NK.

Trastornos linfoproliferativos de células B

Debido a la predilección del VEB por las células B son el tipo más frecuentes de trastornos linfoproliferativos asociados a VEB e incluyen: Linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, trastornos linfoproliferativos postraspante, granulomatosis linfoidea, linfoma asociado a ptiórax, linfoma de efusión primaria, linfoma plasmablastico.

Linfoma de Hodgkin

Trastorno en el que las células características conocidas como células de Reed Sternberg (RS) están en un medio inflamatorio y constituyen aproximadamente 2% de la masa tumoral. El linfoma de Hodgkin clásico incluye los subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocitario y de depleción

Cuadro IV. Criterios para el diagnóstico de ICAVEB*

- Síntomas de MI persistentes o recurrentes
- Patrón inusual de anticuerpos contra VEB. Incremento de Anticuerpos contra VCA y EA^a, y/o un incremento del genoma de VEB en el tejido afectado incluyendo sangre periférica^b
- Enfermedad crónica que no puede ser explicada por otras patologías conocidas^c

* Se deben cumplir todos los criterios diagnósticos

^a Los anticuerpos anti VEB generalmente son con títulos de VCA-IgG $\geq 1:640$ y de EA IgG $\geq 1:160$, También pueden detectarse anticuerpos IgA contra VCA y EA

^b Pruebas para detección de VEB por PCR con más de $10^{2.5}$ copias/ μ g, Hibridación in situ, Inmunofluorescencia, Southern Blott, Identificación de célula afectada por doble tinción

^c Enfermedades asociadas a VEB como LHH o trastornos linfoproliferativos de células T/NK con frecuencia se presentan durante el curso de la enfermedad, algunos pacientes pueden presentar hipersensibilidad a los picaduras de mosquito o erupción tipo hidroa vacciniiforme

linfocitaria. El origen de las células de RS fue motivo de debate por muchos años, la escasez de las células de RS en la masa tumoral fue un factor limitante para poder estudiar estas células molecularmente, pero al poder aislar y analizar las células de RS por PCR se determinó que derivan de células B CG como resultado de mutaciones catastróficas. Sólo 2% de los casos se originan de células T. El reporte de títulos elevados de antígenos para VEB hizo que se investigara el rol potencial del VEB en la patogénesis del linfoma de Hodgkin hasta que se logró localizar al VEB en la célula RS por hibridación *in situ* y posteriormente por PCR de células aisladas.² El VEB se asocia más con el linfoma de Hodgkin clásico, especialmente el subtipo de celularidad mixta. En el Cuadro V se muestra la frecuencia de la asociación de VEB a diferentes tipos de neoplasias.¹² Los casos positivos a VEB son más frecuentes en países en vías de desarrollo así como en hombres de origen hispánico o asiático, de igual forma son más frecuentes en niños y adultos mayores. Las células de RS muestran un patrón de latencia tipo II que indica la importancia del VEB en el rescate de las células de RS preapoptóticas, LMP1 y LMP2A pueden mimetizar o reemplazar señales de supervivencia inducidas por CD40 y BCR respectivamente. LMP1 constituye un receptor de CD40, además de que es antiapoptótico al incrementar la proteína bcl2 y al activarla por la vía de señal del factor nuclear (NF κ B) que induce la proliferación de las células de RS. Mientras que LMP2A mimetiza a BCR² (Cuadro V).

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt se describió en niños de África Ecuatorial por Denis Burkitt en 1958. Es un tumor de células B que incluye 3 variantes: 1) Endémica, que afecta a niños de África Ecuatorial y Nueva Guinea, 2) Esporádica, que afecta a niños y adultos jóvenes de todo el mundo y 3) Asociada a inmunodeficiencia, principalmente a VIH.² El descubrimiento del VEB en el linfoma de Burkitt en 1964 creó el paradigma de que el cáncer puede estar mediado por virus. Prácticamente cien por ciento de los linfomas de Burkitt de África Ecuatorial son portadores del virus, lo que constituye el argumento más fuerte

Cuadro V. Características de las malignidades asociadas a VEB¹

Malignidad	Subtipo	Patrón de expresión génica	% de positividad VEB
Linfoma de Burkitt	Endémico	Latencia I	>95%
	Noendémico		15-30%
Enfermedad de Hodgkin	Celularidad mixta	Latencia II	70%
	Depleción linfocitaria		>95%
	Esclerosis nodular		10-40%
	Predominio linfocitario		<5%
Linfoma No Hodgkin	Nasal T/NK	Latencia II	>90%
	Angioinmunoblástico		Desconocido
TLP Postrasplante		Latencia III	>90%
Linfomas asociados a VIH	IP-SNC	Latencia III	95%
	Otros		30-50%

del papel directo del virus en la patogénesis del linfoma de Burkitt,¹² sin embargo, el VEB sólo se ha aislado en el 15-20% de los casos esporádicos y en 30-40% de los casos asociados a inmunodeficiencia. La variabilidad de esta frecuencia llevó a considerar que el virus puede ser un pasajero en el proceso neoplásico y no el factor iniciador. En todas las variantes, independientemente del estado del VEB, la activación del oncogén c-myc por una translocación en el loci de las inmunoglobulinas, es el factor clave en la oncogénesis del linfoma de Burkitt. La detección de mutaciones somáticas en la región V de los genes de inmunoglobulinas, y el fenotipo de linfoma de Burkitt indican un origen CG del linfoma. La mayoría de los casos sólo expresa EBNA-1 y EBERs (Latencia I) EBNA 1 tiene un papel importante en el mantenimiento y replicación del genoma viral, pero su potencial oncogénico es controvertido. EBERs tienen actividad apoptótica, así como la capacidad de inducir la expresión e IL-10 que puede promover el crecimiento celular y la supervivencia.²

Trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLP-PT)

Es una entidad clinicopatológica que acompaña a un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan posterior al trasplante de órganos sólidos o de médula ósea como consecuencia de la inmunosupresión y van desde la hiperplasia reactiva hasta las formas malignas monoclonales. De acuerdo a la OMS, se dividen en lesiones tempranas, polimórficas, monomórficas y tipo Hodgkin. Debido a mutaciones somáticas se ha postulado un origen CG o pos CG. El mecanismo patogénico es similar al del linfoma de Hodgkin. La disminución de la vigilancia inmune por las células T citotóxicas también facilita la acción del VEB.²

El riesgo de desarrollar TLP-PT depende de varios factores como el tipo de trasplante, edad del paciente, régimen de acondicionamiento y estatus del VEB. El VEB se ha asociado casi en cien por ciento a los casos que ocurren temprano (en el primer año) y en el Linfoma de Hodgkin asociado a trasplante. Los TLP-PT negativos a VEB constituyen 20% de los casos y ocurren en forma tardía (después de 5 años), se desconoce su etiología. La latencia observada es de tipo III.²

Granulomatosis linfomatoidea

Es un trastorno linfoproliferativo de células B angiocéntrico y angiodestructivo que se compone predominantemente de células T reactivas y pocas células B neoplásicas positivas para VEB, el sitio más frecuente de afección es pulmonar y con menor frecuencia otros sitios extranodales como piel, riñón, hígado y SNC. Al inicio de su descripción se creía que su origen era en células T CD4+. Cuando se aisló en VEB se sospechó un origen en células B y la detección de rearrreglos en los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas confirmó este origen. Se clasifica en 3 grados según el porcentaje de células positivas para VEB: Grado I: < 5, grado II 5-20% y grado III > 20. El tipo de latencia no ha sido completamente establecido, pero se han detectado LMP1, EBNA 2 y EBERS lo que sugiere una latencia tipo III.²

Trastorno linfoproliferativo ligado al X (Enfermedad de Duncan)

Se presenta en pacientes de sexo masculino. En estos pacientes se han encontrado pequeñas deleciones y mutaciones intragénicas que alteran al gen DSHP/SH2DIA/SLAM-associated proteína (SAP)³ y tienen una proteína SAP deficiente que causa disfunción de las células NK ocasionando una mononucleosis fulminante y mortal después de la exposición al VEB.⁹

Trastornos linfoproliferativos de células T/NK

Aunque la mayoría de los trastornos linfoproliferativos asociados a VEB son de células B, también se ha asociado a VEB algunos trastornos linfoproliferativos de células T, principalmente en Asia y Latinoamérica. El VEB puede infectar células CD4+. CD8+ y NK. Estos trastornos exhiben un fenotipo citotóxico (granzima B y TIA-1+) que sugiere que se originan de las células T citotóxicas que tratan de eliminar a las células B infectadas, debido a que las células T son refractarias a la infección por VEB *in vitro*, se desconoce el mecanismo por el cual ingresan e infectan a las células T. La mayoría de los linfomas de células T asociados a VEB se presentan después

de una ICAVEB y tienen mal pronóstico. Los pacientes generalmente presentan fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías generalizadas, pérdida de peso, falla orgánica múltiple con una mediana de supervivencia de pocos meses a pesar de quimioterapia intensiva. El patrón de latencia es tipo II. El mecanismo patogénico es aún hipotético, se ha postulado que niveles elevados de IL-9 inducidos por EBERs tienen efecto antiapoptótico y promueven la proliferación y transformación de células T. Otra teoría es por un mecanismo similar al del linfoma de Hodgkin en el que LMP1 mimetiza o actúa como un análogo viral de miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (rFNT) como el CD40, transmitiendo señales de crecimiento mediante factores citoplásmicos asociados al rFNT. El FNT α puede ser la causa de fiebre y pérdida de peso y se correlaciona con la actividad de la enfermedad y de la infección por VEB por lo que algunos autores sugieren que se puede utilizar como un marcador pronóstico. Los trastornos linfoproliferativos de células T que se han asociado a VEB incluyen un subgrupo de linfomas T periféricos AILT (linfadenopatía angioinmunoblástica) linfoma nasal extranodal tipo NK/T, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma de células T γ/δ no hepatoesplénico, leucemia/linfoma de células T/NK.²

Trastornos linfoproliferativos asociados a VIH y VEB

La incidencia de trastornos linfoproliferativos está aumentada en individuos VIH+, siendo el linfoma (después del sarcoma de Kaposi) el tumor más frecuente, la incidencia ha disminuido desde que se introdujo el tratamiento antirretroviral. La mayoría de estos linfomas son muy agresivos y se originan en células B. Los linfomas asociados a VIH se dividen en dos grupos: 1) Los linfomas que se pueden presentar también en sujetos inmunocompetentes como el linfoma de Burkitt, Hodgkin y el linfoma difuso de células grandes. 2) Los linfomas que ocurren exclusivamente en pacientes VIH+ como el linfoma de efusión primaria y el linfoma plasmablastico. El VEB se ha encontrado en 60% de todos los linfomas asociados a VIH, encontrándose en cien por ciento de los linfomas primarios del SNC, en 80% de los linfomas difusos de células grandes tipo B con características inmunoblásticas, en 30-50% de los tipo Burkitt, en 60% de los linfomas plasmablasticos, 70% de los de efusión primaria, así como cerca del cien por ciento de los linfomas Hodgkin.²

Tratamiento

La mayoría de los trastornos linfoproliferativos asociados a VEB no se curan con agentes antivirales, por lo que se requiere

tratamiento con inmunomoduladores como interferón γ , IL-2, esteroides, ciclosporina A y gammaglobulina o tratamiento con quimioterapia. (11; 9). El Anti CD20 (Rituximab) es el mejor tratamiento para el trastorno linfoproliferativo de células B asociado a VEB, así como para el trastorno linfoproliferativo asociado al X. Mientras que la inmuno-quimioterapia con esteroide, ciclosporina A y etoposido es efectiva en los trastornos linfoproliferativos de células T/NK asociados a VEB, en particular a la LHH. También el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es necesario para el tratamiento de los casos resistentes o refractarios al tratamiento y para la ICAVEB.⁹ La infusión de linfocitos del donador o células T modificadas específicas contra VEB han sido útiles para el control del TLP-PT de médula ósea.³

Perspectivas

El conocimiento de los mecanismos precisos de infección latente y la respuesta inmune del huésped puede contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas específicas que permitan controlar al VEB y sus enfermedades asociadas.³

Referencias

1. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and cancer. *Clinical Cancer Research* 2004;10:803-821.
2. Sherif A, Rezk MD, Lawrence M, Weiss MD. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathology* 2007;38:1293-1304.
3. Keiji Iwatsuki, Takenobu Yamamoto, Kazuhide Tsuji, Daisuke Suzuki, Kazuyasu Fujii, Hironori Matsuura, et al. A Spectrum of clinical manifestations caused by host immune responses against Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama* 2004;169-180.
4. Carbone A, Ghoghini A, Dotti. VEB-Associated lymphoproliferative disorders: Classification and treatment. *The Oncologist* 2008;13:577-985.
5. Nobuko Yamashita, Hiroshi Kimura, Tsuneo Morishima. Virological Aspects of Epstein-Barr Virus Infections. 6. *Acta Medica Okayama* 2005;59:239-246.
6. Evan L. Thacker, SM, Fariba Mirzaei, MD, Alberto Ascherio, MD. Infectious Mononucleosis and Risk for Multiple Sclerosis: A Meta-analysis. *Ann Neurol* 2006;59:499-503.
7. Omoti, Caroline Edijana Omotima and Afekhide Ernest. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *British Journal of Haematology* 2008;142:709-716.
8. Apostolia-Maria Tsimeridou, Michael J Keating. Richter syndrome. 2, 15 de January de 2004, *Cancer* 2004;103:216-228.
9. S, Imashuku. Systemic type Epstein-Barr virus related lymphoproliferative diseases in children and young adults: Challenges for Pediatric Hematol. Oncologists and Infectious disease specialists. *Pediatric Hematology and Oncology* 2007;24:563-568.
10. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
11. Motohiko Okano, Keisei Kawa, Hiroshi Kimura, Akihiro Yachie, Hiroshi Wakiguch, Akihiko Maeda, et al. Proposed guidelines for diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Hematol* 2005;80:64-69.
12. Thorley-Lawson DA, Allday MJ. The curious case of the tumor virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nature Reviews* 2008;6:913-924.