



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

VIRUS DE EPSTEIN BARR COMO FACTOR  
DE RIESGO PARA NEOPLASIAS MALIGNAS  
EN CABEZA Y CUELLO.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

CRISTIAN FIDEL IBARRA HERNÁNDEZ

TUTORA: Mtra. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO

ASESORA: Esp. LAURA RIVERÓN NEGRETE



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Esté trabajo no se habría podido realizar sin la colaboración de muchas personas que me han brindado su ayuda, sus conocimientos y su apoyo. Quiero agradecerles a todos ellos cuanto han hecho por mí, para que este trabajo saliera adelante de la mejor manera posible.*

*Quedo especialmente agradecido con mis doctores de tesina. Mtra. Adriana Molotla Fragoso, Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia y Dr. Javier Portilla Robertson que me han ayudado y apoyado en todo momento.*

*A la Mtra. Adriana Molotla Fragoso, le agradezco de todo corazón las lecturas, comentario y correcciones, así como sus consejos y su ayuda.*

*A mi familia, les agradezco todo su apoyo durante toda mi vida.*

*Gracias a todos mis conocidos, por que sigo aprendiendo de ustedes, para lograr ser mejor persona cada día.*

## Indice

1. Introducción.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Marco teórico.....	7
3.1. Definición y ultraestructura del virus de Epstein Barr.....	7
3.2. Epidemiología.....	12
3.3. Patogenia.....	16
3.4. Medios de transmisión.....	19
3.5. Etapas de la infección.....	23
3.6. Neoplasias malignas asociadas a la infección por VEB.....	29
3.6.1. Neoplasias malignas de origen linfoide.....	35
3.6.1.1. Linfoma de Burkitt.....	35
3.6.1.2. Linfoma de Hodgkin.....	38
3.6.2. Neoplasias malignas de origen epitelial.....	45
3.6.2.1. Carcinoma nasofaríngeo.....	45
4. Prevención.....	49
5. Conclusión.....	51
6. Bibliografía.....	52

## **1. Introducción**

Los virus son entidades no celulares que se multiplican en el interior de las células vivas y utilizan la maquinaria enzimática de estas para dirigir la génesis de partículas especializadas, denominadas viriones, que contienen en su interior el genoma vírico y que se transfieren de una célula a otra.

El virus de Epstein Barr (VEB) es un virus con una prevalencia del más del 90% a nivel mundial, en donde la infección primaria es variable de acuerdo al lugar de origen o nivel socioeconómico. El contagio es por medio del contacto con fluidos corporales (besos, relaciones sexuales, etc.) y al igual que otros virus necesita de una célula hospedera para subsistir.

El VEB puede causar enfermedades como la mononucleosis infecciosa; siendo esta la más común, pero al encontrarse el virus con un hospedero con hipersensibilidad al VEB o con alguna inmunodeficiencia aumentan la probabilidad de evolución a ciertas enfermedades y/o neoplasias malignas (linfomas de Burkitt, linfoma de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, etc.). Cada una de estas neoplasias malignas cuentan con histopatología única así como características clínicas independientes pero asociadas al mismo virus.

## **2. Antecedentes**

El virus de Epstein-Barr (VEB) es posiblemente el virus humano más ubicuo; infectando al menos al 90% de los adultos en todo el mundo. El descubrimiento del VEB se informó en 1964 por Epstein, Achong, y Barr por medio de microscopía electrónica en células cultivadas de tejido con linfoma de Burkitt. dando como resultado el desarrollo de métodos para detectar el virus mediante anticuerpos específicos.

El VEB está estrechamente relacionado a cáncer en los humanos, siendo reconocido como el agente causal del linfoma de Burkitt endémico en la década de los 60's. En 1968 se demostró que el VEB también es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa (MI). Posteriormente, en 1970 el VEB se detectó en pacientes con carcinoma nasofaríngeo. En la década de los 80's se asoció el VEB con el linfoma no Hodgkin y la leucoplasia pilosa oral en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). También se realizaron estudios con microscopía electrónica de viriones de herpes en biopsias de una neoplasia de linfocitos B, T y la enfermedad de Hodgkin. Este virus ha evolucionado hasta convertirse en un parásito de los linfocitos B, y la enfermedad que provoca es un reflejo de esta asociación.<sup>1,2</sup>

Su relación con la mononucleosis infecciosa se reconoció de manera accidental cuando se tomó una muestra de suero a un técnico de laboratorio con mononucleosis infecciosa, en donde se encontró que contenía el anticuerpo que identifica las células.

Este hallazgo se confirmó posteriormente con un amplio estudio serológico.<sup>1</sup>

El VEB está estrechamente relacionado con los virus presentes en primates del Viejo Mundo incluidos chimpancés y monos *Rhesus*. Por lo que se considera que el VEB evoluciono a partir de un virus de primates.<sup>2</sup>

### **3. Marco teórico**

#### **3.2. Definición y ultraestructura del virus de Epstein Barr**

Los virus se definen como parásitos intracelulares obligados que dependen de la maquinaria metabólica de la célula anfitriona para su replicación. Muchos virus son responsables de gran parte de las infecciones en los humanos causando enfermedades transitorias como los resfriados y gripe. Sin embargo otros persisten en las células del anfitrión durante años y continúan multiplicándose; por ejemplo la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o bien sobreviven en alguna forma no replicativa denominada infección latente con potencial de reactivarse más tarde.

Puesto que los virus tienen un tamaño de sólo 20 a 300 nm, se visualizan mejor para su estudio con microscopia electrónica. Algunos virus están implicados en la transformación de la célula hospedera desarrollando tumores benignos o malignos como es el caso del virus del papiloma humano (VPH), que produce el desarrollo de neoplasias las benignas como la verruga vulgar o neoplasias malignas como el carcinoma cervical. Un mismo virus puede causar diferentes manifestaciones clínicas dependiendo de la edad o el estado inmunitario del anfitrión.

Los virus se clasifican de acuerdo al genoma que presenta ácido nucleico (Ácido desoxirribonucleico o Ácido ribonucleico), la forma de la cápside (icosaédrica o helicoidal), la presencia o ausencia de cubierta lipídica, o el tipo celular preferido para su replicación (tropismo).<sup>3</sup> Figura 1.

El VEB conocido también como Herpesvirus humano tipo 4, se encuentra clasificado dentro de la familia Herpesviridae, subfamilia Gammaherpesvirinae y género Lymphocryptovirus.<sup>7</sup> El VEB maduro presenta un diámetro que va de 120 a 180 nm y su genoma consiste en una doble cadena de ADN lineal. La estructura de este virus se distingue de: a) el

genoma en forma de ADN bicatenario lineal de 80 a 150 x10<sup>6</sup> daltons de peso molecular; b) una cápside de simetría icosaédrica con 162 capsómeros (150 hexones en aristas y caras y 12 pentones en los vértices): c) una zona proteica denominada tegumento que la separa de la envoltura viral, y d) una doble envoltura lipoproteica, derivada de la parte de la membrana nuclear, con espículas glucoproteicas de 8 nm que constituyen el antígeno g;

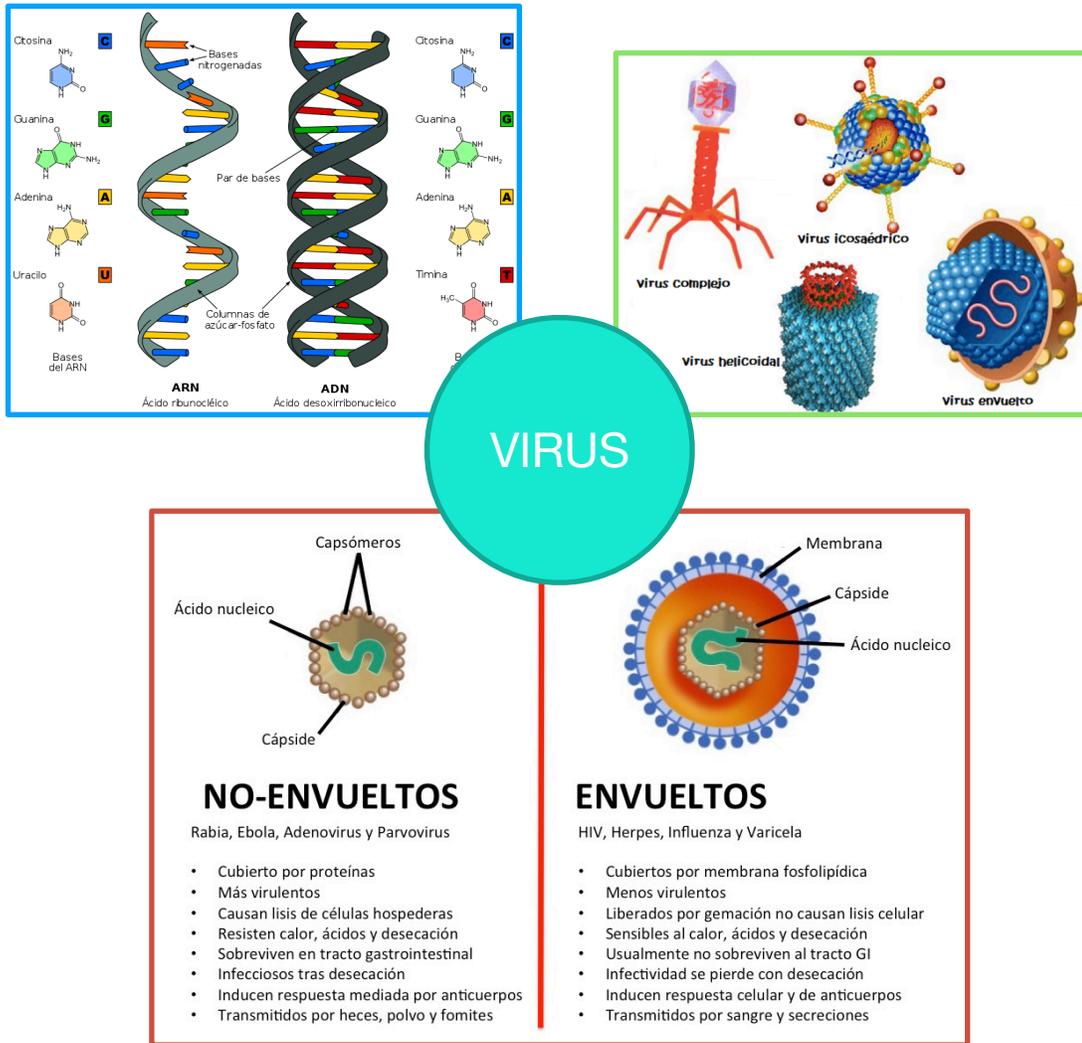


Figura 1. Clasificación de los virus. 4,5,6

importantes para el reconocimiento de receptores y la posterior entrada a la célula hospedera.<sup>8</sup> Figura 2.

El genoma viral del VEB está encerrado dentro de una nucleocápside, que a su vez está rodeada por la envoltura viral.<sup>9</sup> Está formado por una serie de terminales directos repetitivos en cada extremo y secuencias repetitivas internas que sirven para dividir al genoma en dominios cortos y largos de secuencia única que poseen la mayoría de la capacidad codificante.<sup>10</sup>

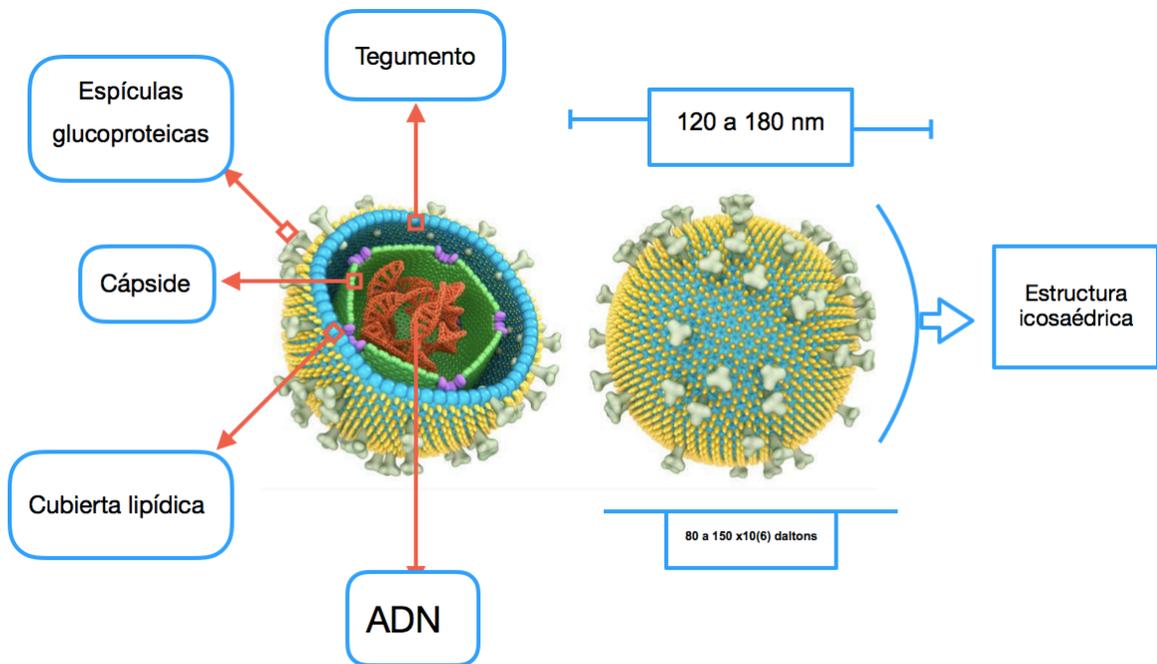


Figura 2. Estructura del VEB.<sup>11</sup>

Su material genético contiene aproximadamente 192 kpb que codifican alrededor de 100 genes. El ADN de VEB tiene alto porcentaje G-C y contiene una serie de secuencias repetitivas directas terminales (TR) e intermedias (IR) entre las que se encuentra IRI1 (Secuencia de repetición interna mayor), la cual divide al genoma en una secuencia única larga (UL) y una corta (US). Además, contiene dos orígenes de replicación OriP y OriLyt que son usados en ciclo de latencia y lítico respectivamente.<sup>7</sup>

Se conocen 2 subtipos de VEB que infectan al ser humano: VEB tipo 1 y VEB tipo 2. Dichos subtipos difieren en la organización de los genes que codifican para los antígenos nucleares del VEB (EBNAs). El VEB tipo 2 transforma a las células B menos eficientemente que el VEB tipo-1, y los linfocitos B infectados in vitro, no crecen bien en cultivos con bajas concentraciones del virus, porque el VEB tipo 2 presenta mayor dificultad para infectar líneas celulares. Estas diferencias están determinadas por las regiones codificadoras de los EBNAs.

Las características comunes de estos virus son el linfotropismo, la habilidad para establecer una infección latente dentro de las células del huésped y la capacidad de inducir proliferación de las células con infección latente.<sup>10</sup>

Los productos génicos de VEB interactúan o exhiben homología con una amplia variedad de moléculas antiapoptóticas, citoquinas o señales de traducción que promueven la infección, immortalización y transformación celular. Después de la infección primaria el virus permanece transcripcionalmente activo, aunque de una forma restringida, y los genes que se expresan entonces son llamados “genes latentes”. Estos comprenden aproximadamente diez tipos de productos génicos que son expresados en diferentes perfiles de transcripción o patrones de latencia.

Los genes conocidos como “genes muy tempranos” se expresan inmediatamente durante la fase lítica y codifican para factores de transcripción. Los genes cuya activación no se afecta por la síntesis viral, incluyen las enzimas del metabolismo de los nucleótidos del huésped y la síntesis de ADN y se denominan “genes tempranos”. Los genes cuya expresión genera nuevos templados genómicos lineales, y que se bloquean por la inhibición de la síntesis de ADN viral lineal en fase lítica, son llamados “genes tardíos” e incluyen a la mayoría de las proteínas virales estructurales,

y también a las no estructurales como las de la interleucina 10 viral (IL10v; BCRF1). También pertenecen al grupo tardío los genes que codifican para la glicoproteína 110 (BARFF 4) y la glicoproteína 350 (BLLF 1).<sup>12</sup>

Al igual que otros virus de la misma familia, el VEB se caracteriza por causar infección latente en el hospedero una vez que es adquirido. Aunque en la mayoría de casos la infección cursa de manera asintomática, se ha relacionado con la aparición y desarrollo de diferentes patologías tales como la mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo, cáncer gástrico, entre otras.<sup>7</sup>

### **3.2. Epidemiología**

El virus de Epstein-Barr está ampliamente distribuido por todo el mundo; de hecho, se estima que aproximadamente el 95% de los adultos con edades comprendidas entre los 35 y los 40 años han sido infectados.<sup>13</sup>

La enfermedad sintomática más común asociada a la infección por VEB es la Mononucleosis infecciosa. La incidencia de MI en Estados Unidos de Norteamérica se estima de 20-70/100 000 habitantes por año e incrementó en jóvenes a 100/100 000 habitantes por año. En China se ha reportado una seropositividad de anticuerpos para VEB del 80 % en niños de 6 años y del 100% en niños de 10 años. Las diferencias epidemiológicas reportadas con los países del oeste se asocian a estilo de vida, densidad de población y niveles de higiene.

En nuestro país no existen datos epidemiológicos en relación a MI; considerando que las características de nuestra población son semejantes a países con pobre infraestructura sanitaria y alta densidad demográfica se espera que a menor edad, existirá un mayor grado de primoinfección. Con respecto a países latinoamericanos se han realizado estudios en adolescentes universitarios encontrándose consistencia en seropositividad para VEB en un 80% en pacientes menores de 19 años.<sup>14</sup>

En países desarrollados los niños pueden estar adquiriendo la infección primaria por el VEB a una edad posterior. Entre los estudiantes de primer año de la Universidad de Minnesota, la prevalencia de anticuerpos contra el VEB disminuyó del 64% en 2006 al 52% en 2012. Esto es consistente con los datos de las Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), donde, la prevalencia de anticuerpos contra el VEB entre los niños de EE. UU. de 6 a 19 años disminuyó de un promedio de 72% durante

2003-2004 a 65% durante 2009–2010. El promedio de disminución en la prevalencia de anticuerpos de VEB es de aproximadamente el 2% anual. También se ha observado una disminución en la infección primaria por VEB, en los niños pequeños, en países como Inglaterra, Gales y Japón. Los factores asociados a una menor prevalencia del anticuerpo contra el VEB: estado socioeconómico, mayores ingresos del hogar y el nivel educativo.<sup>2</sup>

La MI puede presentarse en cualquier estadio de la vida ; sin embargo la mayoría de los casos se observan en adolescentes y adultos jóvenes. Los niños se hacen susceptibles de padecer esta infección tan pronto como desaparecen los anticuerpos maternos. La MI es una enfermedad propia de personas jóvenes, en los países en vías de desarrollo un alto porcentaje de la población se infecta antes de la adolescencia; por el contrario, en ciudades con altos niveles de higiene, así como en los países desarrollados, la infección se retrasa y las mayores prevalencias se registran en el grupo poblacional correspondiente a adultos jóvenes.

Aunque la mononucleosis puede padecerse más de una vez, en muy raras ocasiones estos episodios son debidos a un resurgimiento de la actividad viral. La reactivación de la enfermedad sólo ha sido registrada en pacientes que han recibido trasplantes y no se ha detectado nunca una reactivación sintomática de la enfermedad en personas sanas. <sup>13</sup>

Existe una relación compleja entre la edad de adquisición del VEB primario, la gravedad de la enfermedad aguda y el riesgo posterior de desarrollo de neoplasias malignas o enfermedades autoinmunes estimulados por VEB.

En Kenia, se reportó que la edad más temprana en el momento de la infección primaria por el VEB entre los bebés estaba asociada a niveles

elevados de viremia por el VEB durante la infancia, lo que llevó a los investigadores a postular que estos bebés tenían un mayor riesgo de linfoma de Burkitt endémico. Melbye y colegas descubrieron que los niños esquimales de Groenlandia adquirieron infección primaria por VEB a una edad más temprana y tenían valores más altos de anticuerpos IgG contra el VEB que los niños daneses de la misma edad. Se especula que la infección temprana con un gran inóculo de VEB explica por qué los esquimales tenían un alto riesgo de carcinoma nasofaríngeo frente a los daneses.

Por otro lado, se cree que la adquisición tardía de la infección primaria del VEB en adolescentes y adultos jóvenes da como resultado el desarrollo de MI con mayor frecuencia que en los niños. Los estudios realizados en grupos de niños en Uganda y Gambia sugieren que los niños pequeños son asintomáticos. Jayasooriya y colaboradores mostraron que los bebés menores de dos años que adquieren el virus, tenían linfocitos T activados y específicos para VEB y cargas virales comparables a los adolescentes que presentaban MI, pero carecían de linfocitosis simultánea en los períodos examinados.<sup>2</sup>

Por lo tanto, la edad de la infección inicial varía en diferentes entornos culturales y socioeconómico. En entornos urbanos pobres o en países en desarrollo, del 80% al 100% de los niños son seropositivos entre los 3 y 6 años de edad. La mayoría de las infecciones primarias en estos grupos son subclínicas o levemente sintomáticas. En estratos económicamente altos y países desarrollados, la infección primaria ocurre más tarde en la vida, a menudo entre las edades de 10 a 30 años y estos casos se asocian más a menudo con síntomas clínicos.

Debido a la alta tasa de infección en la población en general, se puede suponer que el VEB se propaga de manera relativamente eficiente. Las

infecciones similares a la MI pueden ocurrir más de una vez en individuos inmunocompetentes, pero un caso confirmado de reactivación aguda y sintomática de la enfermedad por VEB no ha sido reportado.<sup>15</sup>

### 3.3. Patogenia

El VEB es transmitido principalmente a través de la saliva, donde posteriormente ingresa a la orofaringe, donde es capaz de infectar tanto a células epiteliales como a los linfocitos B. Al igual que otros herpesvirus, el VEB utiliza diferentes combinaciones de glicoproteína y de receptores para definir el tropismo celular, de tal manera que las interacciones necesarias para el ingreso a los linfocitos B, varían con respecto al mecanismo de entrada en las células epiteliales. Figura 3.

Una vez que el virus ha ingresado a la célula, se da lugar al proceso de descapsidación donde el ADN viral es transportado al núcleo y las proteínas virales del tegumento son liberadas al citoplasma; por ejemplo, la proteína BNRF1 la cual se une a la proteína celular Daxx alterando el complejo Daxx/ATRAX, facilitando así la transcripción de genes virales. En ambos tipos celulares, el virus puede experimentar un ciclo de replicación lítica, dando como resultado la producción de nuevas partículas infecciosas en las células epiteliales de la nasofaringe, donde se ha observado que la replicación se da directamente en la infección primaria. A partir de este punto, el virus puede colonizar las glándulas salivales, células epiteliales los tejidos de la orofaringe donde los linfocitos B son infectados a medida que van circulando. Dando como resultado que el VEB puede llevar una serie de replicación lítica o la expresión diferencial de genes latentes.<sup>7</sup>

La glucoproteína gp350/220 de la envuelta del VEB se une a CD21 el receptor para el componente C3d del complemento presente en los linfocitos B. La infección vírica comienza en el tejido linfoide de naso y orofarínge, particularmente las amígdalas; ya sea a través de infección transitoria del epitelio o bien mediante transcitosis a la submucosa, teniendo así acceso a

los tejidos linfoides submucosos. La infección de los linfocitos B puede ocurrir de dos formas: en una minoría de linfocitos B se observa una infección productiva con lisis de las células infectadas y liberación de viriones que pueden infectar otros linfocitos B. En la mayoría de los linfocitos B, el VEB establece una infección latente. Cabe destacar que las personas con agammaglobulinemia ligada a X, que carecen de linfocitos B, no llegan a presentar infección latente ni liberan viriones, lo que sugiere que los linfocitos B son el principal reservorio de la infección latente.

Durante la infección latente se expresa un pequeño número de genes del VEB que están implicados en el establecimiento de la latencia. Los productos génicos incluyen EBNA1 que une el genoma del VEB a los cromosomas mediando la persistencia y el mantenimiento episomal, y EBNA2 y la proteína latente de membrana 1 (LMP1), que dirigen la activación y proliferación de los linfocitos B. La LMP1 parece actuar mediante la unión a factores asociados al receptor de TNF, y activa vías de señalización que imitan la activación de los linfocitos B por CD40, que está implicado en las respuestas normales de estas células. EBNA2 estimula la transcripción de muchos genes de la célula anfitriona, incluyendo genes que determinan la entrada en el ciclo celular. Los linfocitos B activados se dispersan entonces por la circulación y segregan anticuerpos con varias especificidades, incluyendo anticuerpos heterófilos anticarnero de los eritrocitos que se utilizan para el diagnóstico de la MI. Los anticuerpos heterófilos se unen a antígenos que difieren de los antígenos que los inducen. Por ello las personas con mononucleosis sintetizan anticuerpos que aglutinan los eritrocitos de carnero o de caballo en el laboratorio, pero estos anticuerpos no reaccionan con el VEB.

Los síntomas de MI aparecen con el inicio de la respuesta inmunitaria del anfitrión. La inmunidad celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ y

linfocitos NK es el componente más importante de esta respuesta. Los linfocitos atípicos que se observan en la sangre, tan característicos de esta enfermedad, son principalmente linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos para el VEB, pero también incluyen linfocitos NK CD16+. La proliferación reactiva de linfocitos T se centra en gran medida en los tejidos linfoides, lo que es responsable de la linfadenopatía y la esplenomegalia. Precozmente en la evolución de la infección, se forman anticuerpos IgM contra los antígenos de la cápside vírica; posteriormente se forman anticuerpos IgG que persisten toda la vida. En personas sanas, las respuestas humoral y celular al VEB completamente desarrolladas actúan como frenos para la emisión del virus de las células, dando lugar a la eliminación de los linfocitos B que expresan todo el complemento de genes de latencia asociados del VEB. Sin embargo, el VEB persiste toda la vida en una pequeña población de linfocitos B en reposo en los que la expresión de los genes del VEB se limita a EBNA1 y LMP2. En anfitriones con defectos adquiridos de la inmunidad celular (p. ej., SIDA, trasplante de órganos) esta proliferación puede progresar a través de un proceso en múltiples pasos hasta linfomas de células B asociados al VEB.<sup>3</sup>

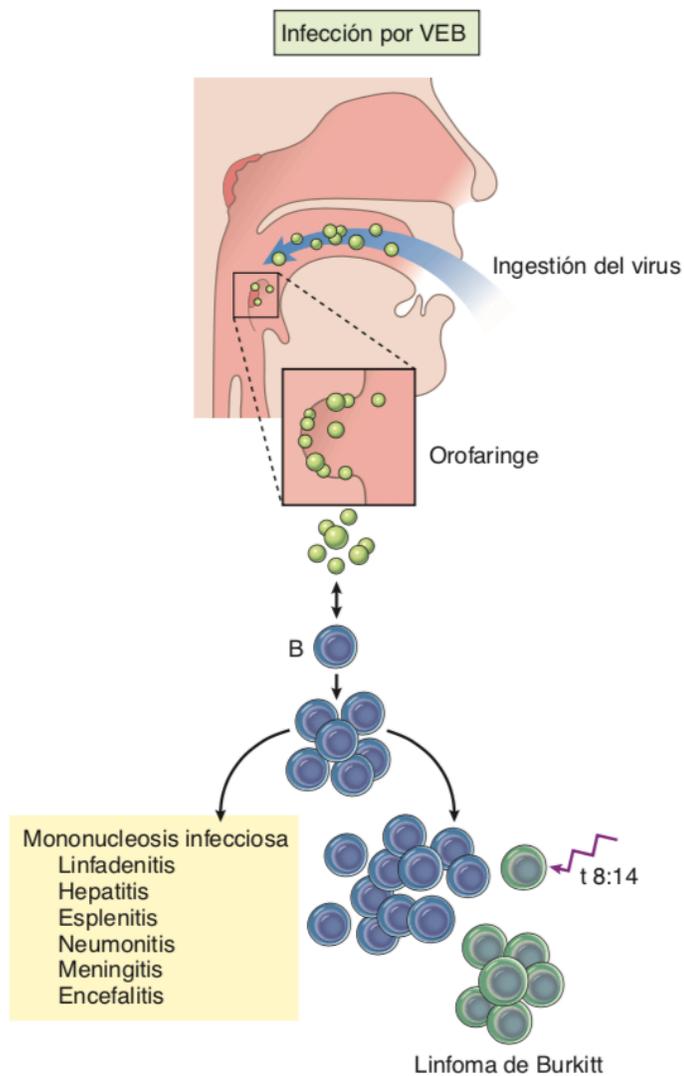


Figura 3. Proceso de infección por el VEB.<sup>3</sup>

### 3.4. Medios de transmisión

El VEB infecta preferentemente a los linfocitos B y se transmite principalmente en la saliva o, con menos frecuencia, por transfusión de sangre. La transmisión por medio de aerosol o fómites es poco probable.<sup>15</sup>

## **Besos**

La infección por VEB entre adolescentes y adultos jóvenes se adquiere principalmente por besos profundos, como lo proponen las observaciones clínicas de Hoagland y se confirma décadas más tarde por estudios prospectivos entre estudiantes universitarios de pregrado. La cantidad de ADN de VEB después de la infección primaria por VEB puede ser extremadamente alta y puede persistir durante meses, lo que es evidencia de apoyo para esta vía de transmisión. La mediana de las cargas orales del VEB alcanzó un máximo de 4.8 log<sub>10</sub> copias / mL (63,000 copias / mL) una mediana de 2 meses después del inicio de la infección y persistió durante una mediana de 5.2 meses.

## **Relaciones sexuales**

Se ha informado que las relaciones sexuales mejoran la transmisión. Sin embargo, estudios prospectivos de la Universidad de Minnesota descubrieron que los sujetos que se besaban profundamente con o sin relaciones sexuales penetrantes tenían el mismo riesgo o más alto de infección primaria por el VEB durante sus años de pregrado en comparación con los sujetos que informaron no besarse y no tener relaciones sexuales.

## **Transfusión de sangre**

Se ha informado que los productos sanguíneos transmiten el VEB, que en algunos casos resulta en mononucleosis infecciosa . El riesgo parece ser bajo, pero se desconoce la incidencia exacta, ya que la mayoría de los adultos que reciben productos sanguíneos permanecen asintomáticos.

### **Trasplante de aloinjerto**

La transmisión del VEB del donante al receptor se ha documentado en el trasplante de células hematopoyéticas y en el trasplante de órganos sólidos . Shapiro y cols. demostraron la transmisión del VEB de donante a receptor durante el trasplante de células hematopoyéticas al comparar polimorfismos de longitud de fragmento de restricción de cepas de VEB en sangre, médula ósea y tejido. Verghese y sus colegas utilizaron la variación de secuencia en el gen de la proteína 1 de membrana latente del VEB (LMP-1) para documentar la transmisión del VEB de un donante de riñón vivo y no relacionado a un niño de 16 años que no había recibido VEB y que posteriormente desarrolló un postrasplante trastorno linfoproliferativo.

### **Contacto cercano con miembros del hogar o cuidadores**

Se desconoce cómo contraen VEB los niños preadolescentes. Una suposición razonable es que están infectados por sus padres, hermanos, otros miembros del hogar o cuidadores que son "portadores" del virus y eliminan periódicamente el VEB en sus secreciones orales. Un ejemplo de esto es la adquisición muy temprana de VEB entre tres poblaciones melanesias distintas, cuyos bebés tienen múltiples cuidadores que premastican la comida del bebé. Otro artículo que estudia el cuidado de niños en Sudáfrica también menciona la premasticación de alimentos como una forma en que los niños pueden estar expuestos a la saliva, además de limpiar la cara o la boca del niño con saliva. Compartir utensilios para comer, vasos para beber, cepillos de dientes o juguetes con una persona infectada ha sido implicado, pero no se ha demostrado que sea una ruta de transmisión.<sup>2,13</sup>

El virus se transmite mediante la saliva infectada, tal y como ya se ha señalado, alcanza las células epiteliales de la orofaringe y seguidamente

tiene lugar el proceso de replicación, con producción de viriones y lisis celular. Los linfocitos B son infectados al contactar con las células epiteliales, mientras que los linfocitos de las criptas tonsilares son infectados directamente; seguidamente se produce la diseminación del virus a través del sistema linforreticular. Los linfocitos B infectados producen anticuerpos específicos frente a la proteína gp350, proteína que forma parte de la envoltura del virus y que permite la unión de éste con el receptor celular CD21. En la fase aguda de la enfermedad tiene lugar un agrandamiento de los nódulos linfáticos y del bazo, consecuencia de la proliferación de los linfocitos T y de los linfocitos natural killer (NK).

Si la inmunidad mediada por linfocitos T está comprometida, puede tener lugar una proliferación de linfocitos B, lo que supondría la evolución desde una mononucleosis infecciosa hasta un linfoma; no obstante, este tipo de evolución es sumamente raro.<sup>13</sup>

### 3.5. Etapas de la infección

El VEB utiliza diferentes combinaciones de glicoproteína y de receptores para definir el tropismo celular, de tal manera que las interacciones necesarias para el ingreso a los linfocitos B, varían con respecto al mecanismo de entrada en las células epiteliales.

La infección de los linfocitos B vírgenes comienza por la unión de la glicoproteína de la envoltura viral, gp350/220 al receptor del complemento tipo 2, o CD21 o al CD35. Tras la fijación del virus al linfocito B, la proteína gp42 es escindida en su dominio transmembrana, generando una proteína soluble que interactúa con su receptor que es el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II). En las células epiteliales, la entrada se da por fusión directa con la membrana plasmática, y requiere la unión del complejo gH/gL con las integrinas  $\alpha\beta 5$ ,  $\alpha\beta 6$  y  $\alpha\beta 8$ , a través del motivo de unión a integrina KGD, lo que posiblemente induce un cambio conformacional en el complejo, que facilita la unión de gB y desata la fusión.<sup>7</sup>

Figura 4

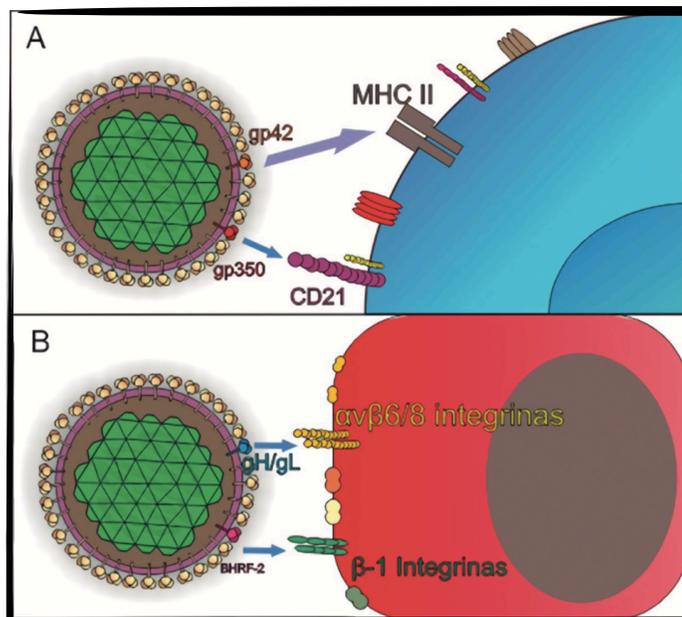


Figura 4. Mecanismo de entrada del VEB.<sup>7</sup>

## **Fase lítica**

Se presenta durante la primoinfección o la reactivación de la infección y se caracteriza por la expresión de todos los marcos de lectura abiertos del genoma viral. Durante esta fase, el material genético es transportado al núcleo y se replica gracias a la ADN polimerasa viral. Existen tres tipos de productos génicos líticos: inmediatos, tempranos y tardíos. Los genes inmediatos BZLF1 y BRLF1, responsables del cambio de fase de latencia a fase lítica, son los primeros en transcribirse. Además, son transactivadores de los genes tempranos y tardíos. BZLF1 codifica para Zta o Zebra, una proteína con tres dominios: un dominio de transactivación, un dominio básico con alta homología a la región conservada de c-jun/c-fos, y un dominio de homodimerización.

Durante la reactivación viral, por medio de Zta y Rta se activa la transcripción desde el promotor de BRLF1 (Rp) a partir de múltiples promotores virales. Zta también actúa en la replicación al unirse a elementos de respuesta a Zta (Zres), situados dentro del origen de replicación lítico OriLyt. Zres incluyen tanto elementos clásicos de respuesta AP-1, como sitios con motivos CpG metilados que han sido identificados mediante diseños computacionales. Por otra parte, Zta contiene un dominio con homología a las ankirinas p53BP2/ASPP2, que se dimeriza formando una estructura denominada ZANK, capaz de interactuar con NF- $\kappa$ B y p53 inhibiendo las vías de apoptosis mediadas por estas moléculas en linfocitos B, pero estimulándolas en células epiteliales y linfocitos T infectados transitoriamente.

BRLF1, codifica para otro transactivador, la proteína Rta, la cual se une directamente a regiones ricas en G-C conocidas como elementos de respuesta a Rta (RREs) ubicados dentro de los promotores de los genes

líticos tempranos, donde actúa como potenciador, además interactúa con Sp1, MCAF1 y Oct-1, TAF4 y TSG101 para la transcripción de diversos genes virales. Rta suprime la inducción del IFN- $\beta$ , al inhibir la expresión de dos de sus factores reguladores, IRF3 e IRF7. BZLF1 y BRLF1 también inducen alteraciones morfológicas y funcionales en la mitocondria, obteniendo así el ATP necesario para el ensamblaje y otras funciones relacionadas con la fase lítica.

La transcripción de los genes tempranos es inducida por los transactivadores inmediatos, generándose la producción de diversas enzimas, que en su mayoría participan en el proceso de replicación viral. Uno de estos genes es BHRF1, el cual codifica una proteína transmembrana de 17 KDa homóloga al protooncogen humano Bcl-2, que actúa como un gen de supervivencia celular al inhibir la apoptosis inducida por estímulos como la  $\gamma$ -radiación, diversos agentes quimioterapéuticos, el retiro del factor de crecimiento, la granzima B y p53, prolongando de esta forma, el tiempo disponible para la replicación de EBV y la producción de nuevos virus. Los productos génicos tardíos codifican mayoritariamente proteínas requeridas para el ensamblaje, maduración y liberación del virus. Un gen tardío importante para la evasión de la respuesta inmune del hospedador es BCRF1, que codifica un análogo viral de la IL-10 humana, capaz de inhibir la función de los linfocitos T, la activación de macrófagos, la síntesis de IFN- $\gamma$ , y de interferir con la lisis mediada por los linfocitos NK.

En contraste con los genes inmediatos y tempranos, la expresión de los genes tardíos precisa de la replicación viral y la formación de un complejo de preiniciación, en el que BCRF1 se une a la secuencia promotora TATT y a la forma hiperfosforilada de la RNAP II, regulando de esta forma la transcripción de los genes tardíos.<sup>9</sup>

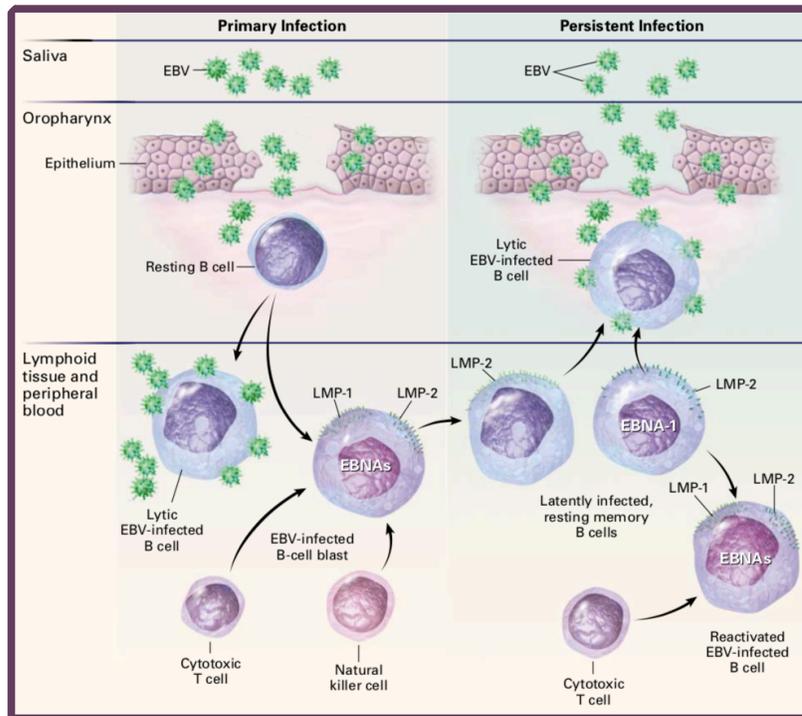


Figura 5. Modelo de infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) en humanos.<sup>9</sup>

### Fase de Latencia

Esta fase se caracteriza por tres eventos: el genoma viral persiste de forma episomal principalmente dentro del núcleo de linfocitos B, la replicación está dada por la ADN polimerasa del hospedero, y ocurre una regulación negativa de la expresión génica viral, desencadenando un ciclo de latencias (I - III) asociadas a diversas patologías. Una vez infectado el linfocito B virgen, el virus ingresa en el programa de crecimiento o latencia tipo III, donde expresa la totalidad de sus antígenos induciendo la transformación, multiplicación celular, y activación de linfocitos T citotóxicos. A continuación, tres de las proteínas nucleares virales, regulan negativamente el programa de crecimiento, latencia tipo II, que permite la posterior migración de la célula a los folículos linfoides para iniciar la reacción del centro germinal; una vez generadas los linfocitos B de memoria, estas pueden salir a la circulación donde hay un silenciamiento total de la expresión génica, llamada también

latencia tipo 0. Eventualmente los linfocitos B de memoria se dividen y así mismo expresan una única proteína nuclear viral, EBNA-1, entrando en latencia tipo I, o migran a las amígdalas reactivando el ciclo lítico.<sup>7</sup>

Dependiendo del ambiente externo, características del hospedero y eventos virales, se silencia la expresión de determinados genes, condicionando el paso de un tipo de latencia a otro. Ocasionalmente, los linfocitos B de memoria regresan a las amígdalas donde pueden experimentar la diferenciación a células plasmáticas, desencadenando la replicación viral y liberando nuevas partículas a la saliva, para la difusión a otros hospedadores u otros linfocitos B.<sup>7</sup> Figura 6

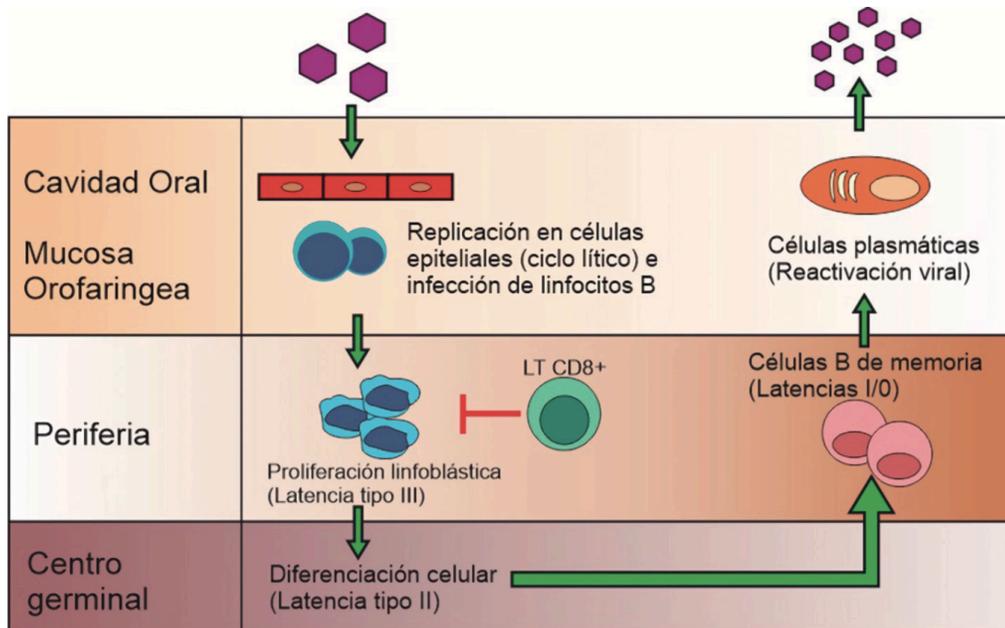


Figura 6. Ciclo del VEB<sup>7</sup>

Los linfocitos B infectados pueden escapar de la respuesta T porque la expresión de proteínas inmunogénicas como EBNA-3 A, 3 B y 3 C, es silenciada una vez que se produce la infección latente. Debido a que EBNA-1 es indispensable para mantener el genoma viral en la célula huésped en división, su transcripción es continua y es iniciada desde un promotor autorregulado. A pesar que EBNA-1 es una proteína extraña para el huésped, las células infectadas que expresan EBNA-1 no son reconocidas por la respuesta T debido al efecto inhibitorio de una proteína Gly-Ala repetida, en el procesamiento proteosomal y la subsiguiente presentación restringida por las moléculas de histocompatibilidad clase I.<sup>10,7</sup> Figura 7.

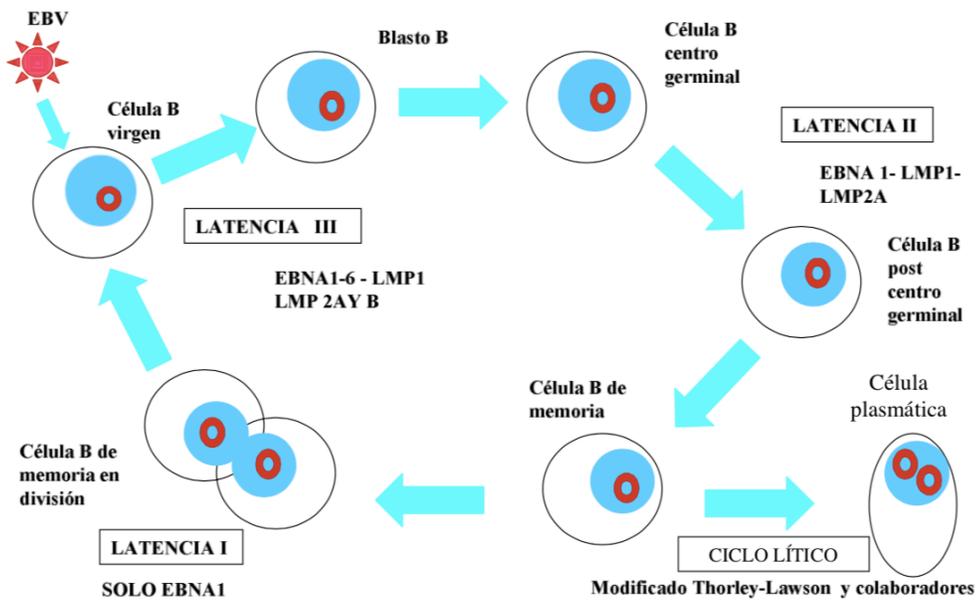


Figura 7. Latencia y persistencia del VEB<sup>10</sup>

### **3.6. Neoplasias malignas asociadas a la infección por VEB**

En las últimas décadas se ha logrado demostrar los mecanismos por los cuales algunos virus pueden llevar al desarrollo de neoplasias malignas; el VEB no ha sido la excepción, y como resultado, se han propuesto nuevas estrategias preventivas y terapéuticas para abordar esta asociación. El VEB puede infectar células epiteliales y de la línea linfoide, presentando especial tropismo por los linfocitos B. Una vez en el interior de la célula, el virus es regulado por mecanismos epigenéticos y ha evolucionado para aprovechar la maquinaria epigenética de la célula huésped, establecer una infección latente y posteriormente avanzar a la fase productiva del ciclo lítico. Durante este proceso, el virus inmortaliza a la célula, estimula la proliferación, induce la expresión de BCL-2 y favorece la evasión de la apoptosis y la respuesta inmune. La infección latente se caracteriza por la persistencia viral con expresión restringida, ya que el sistema inmune del hospedero inmunocompetente reduce la replicación viral después de la infección y el VEB permanece en el individuo por el resto de la vida, sin causar síntomas agudos de la infección ni dar lugar a antígenos detectables, aunque con el potencial de reactivación y replicación lítica. Los linfocitos B con infección latente dejan de proliferar, forman centros germinales, se diferencian a linfocitos B de memoria que contienen el genoma del VEB en forma de episomas, y expresan determinadas proteínas latentes de membrana (LMP), proteínas de localización nuclear o antígenos nucleares (EBNA) y dos micro-ARN (EBER-1 y -2), dependiendo del programa de latencia en que se encuentren (I, II, III). Estas moléculas están implicadas en la alteración de las vías de señalización celular y pueden promover el desarrollo de diferentes tipos de neoplasias de origen epitelial, linfoide o mesenquimal. Por ejemplo, durante la latencia de tipo I el patrón de expresión de EBNA-1 y EBER se asocia con el cáncer gástrico y el linfoma de Burkitt (LB); la latencia de tipo II se encuentra estrechamente relacionada con el linfoma de Hodgkin y el

carcinoma nasofaríngeo; y la latencia tipo III está ligada a enfermedades linfoproliferativas postrasplante y a linfomas asociados con el VIH/ SIDA.<sup>16</sup>

Tabla1.

Tabla 1. <sup>16</sup> Tipos de latencia, moléculas del VEB y malignidades asociadas		
Tipo de latencia	Moléculas expresadas	Tipos de cáncer asociado
I	EBNA-1 EBER LMP-1,2,3	Carcinoma gástrico Linfoma de Burkitt Linfoma de células B
II	EBNA-1 EBER LMP-1,2,3	Linfoma de Hodgkin Linfoma de células T/NK Carcinoma nasofaríngeo
III	EBNA, EBER  LMP	Enfermedades linfoproliferativas postrasplante Linfomas asociados con el VIH/ SIDA

EBER: ARN pequeños codificados por VEB  
 EBNA: antígenos nucleares del VEB  
 LMP: proteínas latentes de membrana

### Linfomagénesis

Es útil considerar a los linfomas como la contrapartida neoplásica de reacciones que normalmente ocurren en el tejido linfoide para comprender su patogenia. La linfomagénesis es considerada un proceso con múltiples pasos durante el cual se produce la acumulación de alteraciones genéticas.

Además de las anormalidades genéticas, la estimulación antigénica crónica juega un rol importante en la linfomagénesis. La presencia de un antígeno no sólo estimula la proliferación celular transmitiendo las aberraciones genéticas a las células hijas, sino que también induce los procesos de rearrreglo de

inmunoglobulinas y por lo tanto, aumenta la probabilidad de que ocurran nuevos rearrreglos aberrantes. En la mayoría de los desórdenes linfoproliferativos asociados al VEB la expresión génica viral es limitada y no involucra la replicación lítica del genoma o la producción de nuevos viriones. En las neoplasias asociadas al VEB el genoma viral se encuentra en las células neoplásicas en su forma episomal latente y se replica durante la división celular utilizando la maquinaria de la célula huésped.

La asociación de VEB con varias neoplasias linfoides es bastante contundente, indicando un rol etiopatogénico en su desarrollo. Sin embargo, dado que la infección por VEB está presente en la mayoría de los seres humanos es difícil establecer su rol causal en la linfomagénesis. El concepto de que el VEB es un virus oncogénico está avalado por su capacidad para infectar y transformar linfocitos B normales in vivo e in vitro determinando su inmortalización y permitiendo el continuo crecimiento de los linfocitos B.

La alta frecuencia de linfomas positivos para el VEB en comparación con la baja frecuencia de linfocitos B positivos en portadores sanos y la presencia de virus en todas las células neoplásicas, con evidencia de infección de la célula madre del clon linfomatoso por el VEB, apoya la relación entre el VEB y la transformación de los linfocitos B. En algunos casos se encuentra al VEB únicamente integrado al genoma celular, lo cual indica que el virus podría haber estado presente en más casos de linfomas al inicio y luego haber desaparecido.

Para comprender mejor el rol del VEB en la patogénesis de los linfomas es importante conocer en qué estadio del desarrollo del linfocito B que origina al linfoma se produce la infección, y si esa infección ocurre antes o después de eventos transformantes.

Para ser oncogénico, el VEB debe mantener su genoma dentro de la célula blanco, evitar la muerte de la célula infectada, y su reconocimiento por la respuesta inmune. Finalmente el virus debe activar las vías que controlan el crecimiento celular.

El VEB activa a los linfocitos B con infección latente e induce su transformación a blastos proliferantes para convertirlas en linfocitos B de memoria de larga sobrevivencia. Este mecanismo tiene importancia en la patogénesis de las enfermedades asociadas al VEB. Por un lado, la activación de células recientemente infectadas es peligrosa tanto para el huésped como para el virus, por el riesgo de desarrollar una enfermedad neoplásica potencialmente fatal que limitará el tiempo en que el virus pueda diseminarse a otros huéspedes, pero por otro lado, el virus se asegura que los linfoblastos proliferantes tengan corta sobrevivencia.

El riesgo para el huésped surge si el VEB infecta a un linfocito B bajo condiciones en las cuales la célula infectada no puede salir del ciclo celular, quedando bloqueada su maduración en el estadio de centro germinal, determinando la expresión constitutiva de los genes del programa de latencia tipo II, o si las células de memoria accidentalmente expresan los genes del programa de crecimiento. Ambas situaciones podrían llevar al crecimiento desregulado y al desarrollo de tumores. Lo anterior se evita porque el VEB tiene la propiedad de conservar los blancos virales que las células T citotóxicas reconocen en los linfoblastos infectados. Por lo tanto, el VEB en los linfoblastos proliferantes es un blanco seguro de la respuesta inmune, lo que garantiza que los linfoblastos que expresan el programa de crecimiento pero que no pueden diferenciarse y salir del ciclo celular serán destruidos.

Los patrones de latencia del VEB están sujetos a la naturaleza de las células de la neoplasia de la cual derivan, o de la respuesta inmune del huésped

como en el caso de las enfermedades linfoproliferativas postransplante y de los linfomas relacionados al SIDA. Además, se han encontrado patrones de expresión en genes del VEB que codifican para proteínas homólogas a las humanas involucradas en la proliferación, diferenciación, inhibición de la apoptosis y supresión de la respuesta inmune local.

Algunos genes latentes pueden ejercer su función predominantemente en la transformación inicial de los linfocitos B, como EBNA 2 y EBNA-LP, y luego ser subregulados o aún mejor cambiados por otros. Otros genes latentes, como el EBNA 1 y LMP2 A, pueden ser más importantes, en el mantenimiento de la sobrevivencia a largo plazo del genoma del VEB en los linfocitos B latentes, mientras que LMP1 puede mantener el crecimiento temporal de estas células al pasar a través de los nódulos linfáticos.

Los tres tipos principales de linfomas asociados a VEB difieren marcadamente en su patogénesis y en el probable rol del virus en este proceso.

En el linfoma de Burkitt (LB) endémico el rol principal del VEB sería favorecer las propiedades proliferativas sobre las propiedades pro apoptóticas del c-myc, promoviendo de esta manera la expansión clonal no controlada de los linfocitos B. El LB se originaría a partir de un linfocito B del centro germinal en su camino hacia el compartimiento de memoria detenida durante la proliferación por un oncogen c-myc activado expresándose solo EBNA-1 o programa de latencia tipo I.

En el Linfoma de Hodgkin (LH) las células de Reed-Sternberg (R-S) probablemente deriven de los linfocitos B preapoptóticas del centro germinal infectada por el VEB y la expresión de LMP1 y LMP2 (programa de latencia tipo II) podría tener un rol en el rescate de los precursores de las células R-S

de la apoptosis. Tanto en el LH como en el LB, el evento crítico podría ser una mutación durante las alteraciones inmunológicas asociadas con la infección aguda por el VEB.

La situación es más diversa en los síndromes linfoproliferativos postransplante (LPPT); la mayoría de los casos probablemente podrían derivar de los linfocitos B del centro germinal, de precursores seleccionados por la expresión del receptor de linfocitos B (BCR), o provenir de linfocitos B del centro germinal alteradas. En estas patologías la expresión del programa de latencia III es necesaria para la expansión de los clones tumorales aunque en algunos casos, la adquisición de eventos transformantes evita la necesidad de expresar el programa completo de latencia.<sup>10</sup> Figura 8

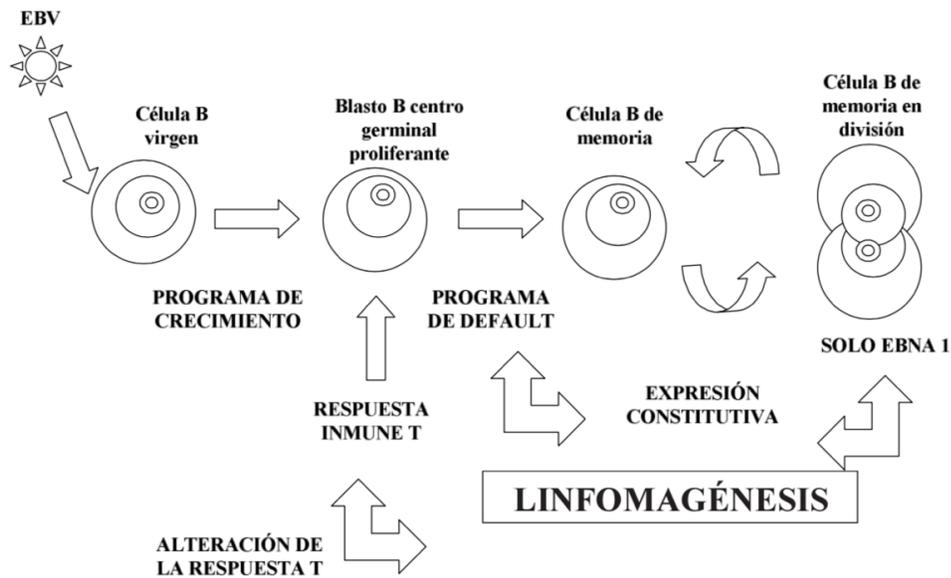


Figura 8. Proceso de linfomagénesis.<sup>10</sup>

### **3.6.1. Neoplasias malignas de origen linfoide**

#### **3.6.1.1. Linfoma de Burkitt**

El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B, altamente proliferativo, que presenta tres variantes clínicas: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia, similares en morfología, inmunofenotipo y características genéticas. La variante endémica ocurre en África ecuatorial y Papua Nueva Guinea, donde representa el 90% de todos los linfomas.

El linfoma de Burkitt es un linfoma agresivo, cuya marca característica es una translocación cromosómica entre el cromosoma 8 y el cromosoma 14, 2 o 22. Como consecuencia de ésta translocación, el oncogen c-myc en el cromosoma 8 se yuxtapone con el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (cromosoma 14) o a los genes de la cadena liviana de inmunoglobulinas (cromosoma 2 o 22). Estas células normalmente expresan el programa de latencia, pero debido a la sobreexpresión del oncogén c-myc, se detiene en la etapa de proliferación y expresa constitutivamente sólo EBNA 1 (latencia tipo I).

El primer indicio de su etiología viral fue la distribución relacionada con las áreas climáticas con alta incidencia en las regiones donde prevalecía la malaria. La malaria disminuye el control que los linfocitos T ejercen sobre los linfocitos B, facilitando su proliferación. Se postula que la estimulación de los linfocitos B causada por las continuas reinfecciones con malaria podrían contribuir a la expansión de linfocitos B proliferantes infectados por el VEB, las cuales tendrían una mayor probabilidad de adquirir alteraciones citogenéticas.

El VEB está presente aproximadamente en el 95% de los linfomas Burkitt (LB) endémicos con localización habitual en la mandíbula, mientras que en Estados Unidos y Europa, donde se denomina como LB esporádico, la localización abdominal es la más frecuente y representa del 10 al 20%.

Los sitios de localización tumoral están relacionados con la variable clínica, así, en la forma endémica son frecuentes las presentaciones faciales (mandibular, periorbital) y abdominales, mientras que la afectación del ovario y médula ósea es infrecuente. Por otra parte, en la forma esporádica, el 80% de los casos presentan afectación abdominal, seguida de la presentación en cuello y cabeza. Alrededor del 20% de los pacientes en países desarrollados presentan infiltración de la médula ósea clasificada en algunos casos como un síndrome leucémico.<sup>10,16</sup>

El tipo endémico inicialmente suele presentarse como un aumento de volumen de los nódulos linfáticos del cuello y/o de los nódulos inguinales, generalmente indoloros y que crecen rápido. En la forma esporádica, los síntomas generalmente inician en el área abdominal, como un dolor en el cuadrante inferior derecho o con obstrucción intestinal aunque también puede iniciarse en otras partes del cuerpo como los ovarios, los testículos o el cerebro. Entre las cadenas ganglionares más afectadas se encuentran las cervicales, las supraclaviculares, las mediastínicas, las intraabdominales, las inguinales y las axilares. De estas la gran mayoría son las cervicales. Figura 10

Según la región anatómica afectada pueden presentar los siguientes síntomas: -abdominal: masas mediastínicas, hepatomegalia y ascitis.-sistema nervioso central: cefalea, paraplejía y alteraciones de los pares craneales. Otros: fiebre, mareos, vómitos, mala absorción gastrointestinal, pérdida de peso, dolor abdominal intenso, astenia, artritis, anemia, etc.<sup>18</sup>

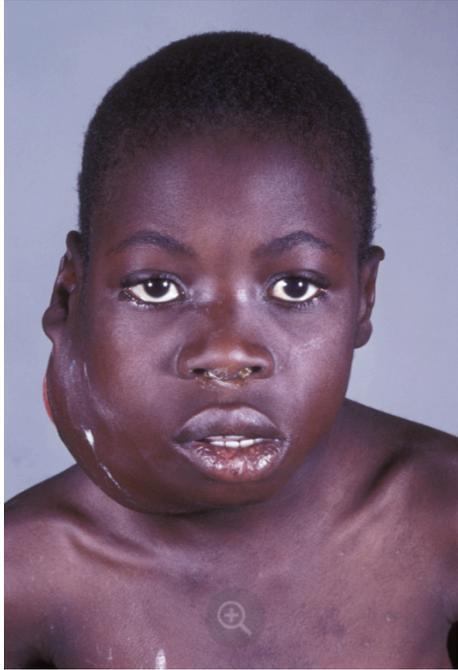


Figura 10. Foto clínica de paciente con LB.<sup>19</sup>

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células monomórficas de tamaño medio que presentan un núcleo aumentado de tamaño, redondo a oval con un patrón de cromatina dispersa y conteniendo múltiples nucléolos basófilos paracentrales, cuyo inmunofenotipo se caracteriza por fuerte expresión de inmunoglobulinas, CD20, CD19, CD22, CD10, Bcl-6, Y Ki-67, y bajos niveles de MHC I, además de nula expresión de CD23, CD5 y Bcl-2. Figura 9.

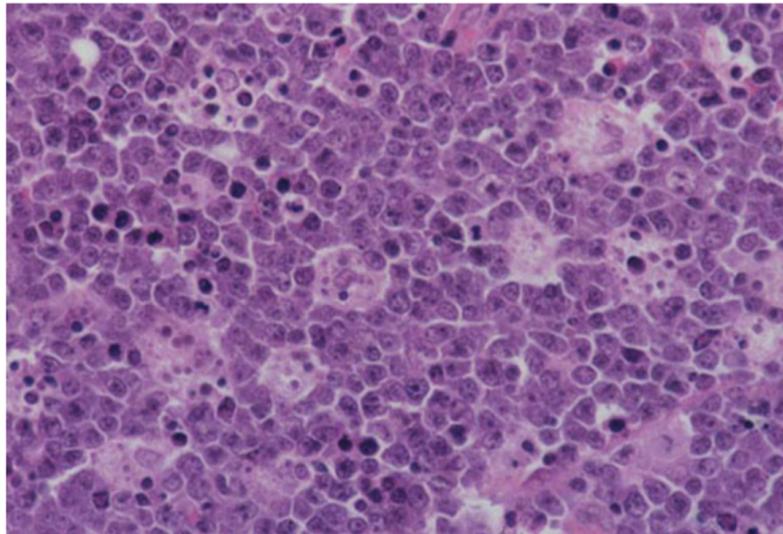


Figura 9. Fotomicrografía del Linfoma de Burkitt <sup>17</sup>

### **3.6.1.2. Linfoma de Hodgkin**

El linfoma Hodgkin (LH) es uno de los linfomas malignos más frecuentes en los países occidentales. Se caracteriza morfológicamente por la especial composición del infiltrado, en el que las células neoplásicas son minoritarias, siendo mayor el componente no neoplásico. Con base en la morfología de las células neoplásicas, el inmunofenotipo y la composición del infiltrado inflamatorio, se reconocen dos entidades biológicamente distintas, el linfoma Hodgkin clásico y el linfoma Hodgkin con predominio linfocítico nodular.

El LH se asocia a la infección con VEB en aproximadamente 40% de los casos en Europa occidental y Estados Unidos y hasta en un 80% en los países en vías de desarrollo.

Existen varias evidencias que vinculan al VEB con el Linfoma de Hodgkin (LH):

1. Cuatro veces más riesgo de padecer LH en individuos con historia de mononucleosis infecciosa.
2. Títulos de anticuerpos anti cápside viral de VEB aumentados en pacientes con LH.
3. Detección de episoma de VEB monoclonal en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg

En el LH, las células de Reed Sternberg (RS) a menudo tienen mutaciones deletéreas de la región variable de las Ig y como consecuencia pierden la expresión del BCR. Las células que adquieren dichas mutaciones normalmente son eliminadas por apoptosis en el centro germinal. Las células de RS en pacientes VEB positivos probablemente deriven de linfocitos B del centro germinal mutado que fueron rescatados de la apoptosis por algún evento transformante. El genoma del VEB que en dichas células es monoclonal, indicaría que la infección se produce antes que la expansión clonal de las células malignas.

El rol del VEB en el LH aún no está bien definido. La expresión génica del VEB sigue el patrón de latencia tipo II, con la expresión de EBNA-1, LMP-1, LMP2A, y LMP2B y EBERs. A pesar que tanto LMP-1 como LMP2A están expresados no se desencadena una respuesta inmune T contra las células RS<sup>43</sup>.

El VEB mediante la expresión de LMP 1 y LMP 2 aportaría señales de supervivencia imitando las señales de CD 40 y BCR respectivamente (latencia tipo II). El rol propuesto para el VEB en la patogénesis del LH se basa en el rescate de los linfocitos B preapoptóticos BCR negativos, imitando los procesos de selección normal a través de LMP-1 y LMP-2A. Figura 11

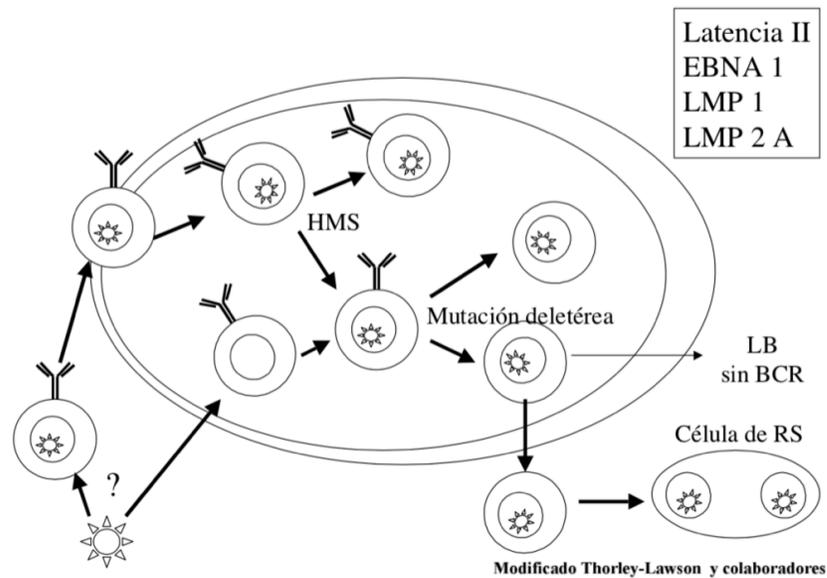


Figura 11. Relación entre el Linfoma de Hodgkin y el VEB<sup>10</sup>

Estas proteínas podrían evocar una respuesta inmune mediada por células T citotóxicas aunque in vivo podría existir una inhibición de la respuesta inmune local en el tumor, donde LMP 1 tendría un rol activo directa o indirectamente a través del aumento de IL 10 humana.

La Interleucina (IL) 10 suprime la respuesta inmune T mediada por Interferón  $\gamma$  y la producción de IL 2 por las células T- cooperadoras Th1, además las células productoras de IL 10 pueden escapar de la inmunovigilancia.<sup>10</sup>

Desde el punto de vista clínico el LH se manifiesta por el aumento del tamaño de un nódulo linfático o grupo de ellos. La historia natural de la enfermedad lleva a la diseminación a grupos ganglionares vecinos, con afectación de hígado, bazo y médula ósea. Tanto las características clínicas como la respuesta al tratamiento de este tipo de linfoma, son diferentes a la de los procesos linfoproliferativos malignos denominados LNH.<sup>10,20</sup>

Los distintos tipos de LH se diferencian en la morfología de las células RS, en la composición del infiltrado reactivo y en sus características epidemiológicas, clínicas y en la historia natural de la enfermedad. Hay cinco subtipos de LH que se denominan: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), LH rico en linfocitos (LHRL), depleción linfocitaria (DL) y linfoma Hodgkin predominio linfocítico (LHPL).

La diferencia más importante entre las antiguas clasificaciones del LH y la más recientemente propuesta por la OMS, es que en ésta se reconocen dos formas diferentes de LH : el clásico y con predominio linfocítico nodular (LHPLN) conocido también como paragranuloma nodular. El LH clásico engloba a los tipos EN, CM, LHRL y DL. El predominio de linfocitos en el componente no neoplásico no es suficiente para clasificar un caso como LHPLN. Existen casos con morfología e inmunofenotipo de LH clásico que contienen un predominio de linfocitos T en el infiltrado acompañante. Estos casos en la actualidad son clasificados como LH clásico rico en linfocitos.<sup>21</sup>

### **Linfoma de Hodgkin clásico**

El linfoma Hodgkin clásico incluye la esclerosis nodular, la celularidad mixta, la enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos y la depleción linfocitaria.

En la esclerosis nodular se observa un patrón parcialmente nodular debido a la presencia de bandas fibrosas junto a áreas difusas. La célula característica es la variante lacunar de la célula RS. Figura 13,14. Estas células tienen un núcleo multilobulado, con nucleolos pequeños y abundante citoplasma pálido que se retrae en el tejido fijado en formol y produce un espacio vacío una laguna. Las células lacunares suelen ser abundantes, se observan también células RS, pero éstas suelen ser escasas. El componente no neoplásico

con- tiene linfocitos mayoritariamente de estirpe T, histiocitos, plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos . Es frecuente la presencia de necrosis siendo más numerosas las células neoplásicas alrededor de los focos necróticos. <sup>21</sup>

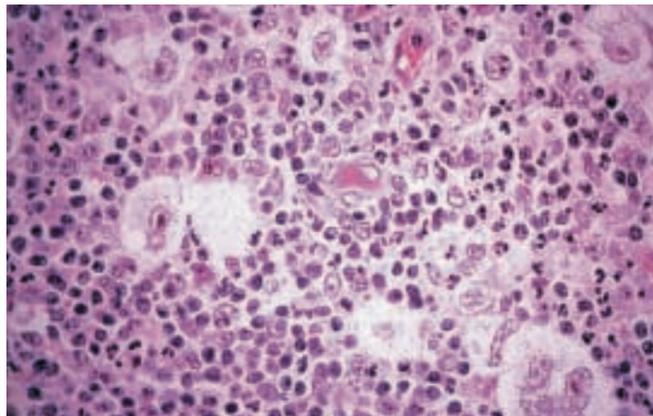


Figura 13. Fotomicrografía de Linfoma Hodgkin clásico tipo Esclerosis Nodular. Células lacunares. <sup>2</sup>

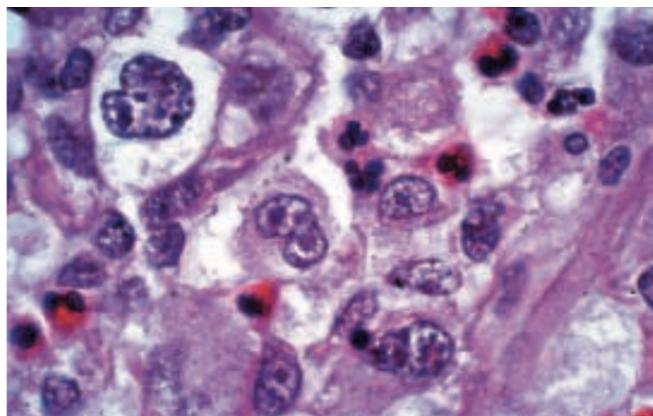


Figura 14. Fotomicrografía de Linfoma Hodgkin clásico (LHc). Célula de Reed-Sternberg binucleada. <sup>21</sup>

## **Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN)**

Aunque el LHPLN se parece a los otros tipos de LH en la especial composición celular, con una minoría de células neoplásicas sobre un fondo constituido por células inflamatorias benignas, difiere del LH clásico por su morfología, sus características inmunofenotípicas y por su manifestaciones clínicas.

El LHPLN en la actualidad se define por tener un patrón de crecimiento nodular que ocupa al menos el 30% del ganglio afecto con o sin áreas difusas. La variante de célula RS que lo define, se caracteriza por poseer un núcleo vesicular polilobulado con nucléolos pequeños generalmente periféricos sin halo perinucleolar. Estas células se denominan células L-H o células en «palomita de maíz» Figura 15. El fondo inflamatorio está constituido predominantemente por linfocitos acompañados de acúmulos de histiocitos mientras que las células plasmáticas, los eosinófilos y neutrófilos generalmente no están presentes en el infiltrado, así como tampoco las células HRS de tipo clásico. Ocasionalmente se observa esclerosis similar a la de la EN.<sup>21</sup>

El LHPLN constituye el 5% de los casos de LH. Típicamente afecta a pacientes generalmente varones, entre los 25-45 años de edad y suele afectar a ganglios periféricos respetando el mediastino. El 80% de los pacientes están en estadios iniciales en el momento del diagnóstico y el 90% de los pacientes hacen remisiones completas después del tratamiento. Las recaídas aparecen con igual frecuencia que en el LH clásico, pero las recaídas tardías y múltiples son más frecuentes que en los otros tipos de LH aun- que suelen ser recaídas ganglionares aisladas que no se asocian con menor supervivencia. Los pacientes con LHPLN tienen un riesgo mayor de desarrollar LNH que los pacientes con otros tipos de LH. En las diferentes

series se describe que entre un 2% y un 2,5% de pacientes con LHPLN desarrollan un LNH de linfocitos B.<sup>21</sup>

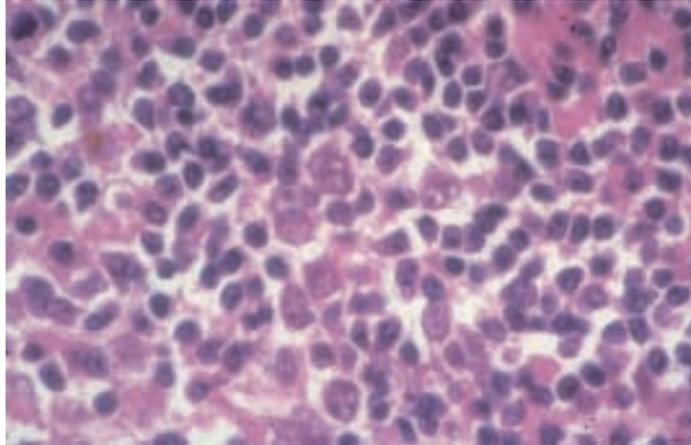


Figura 15. Fotomicrografía de Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN). Célula L-H acompañada de infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos.<sup>21</sup>

En el estudio del ADN extraído de las células neoplásicas aisladas se observan reordenamientos monoclonales de los genes de las inmunoglobulinas detectándose hipermutación somática en la región variable del gen de la IgH y también signos de mutaciones en proceso «on going». Los reordenamientos son funcionales y se detecta ARN m de Ig en las células L-H. Estos datos sugieren que las células L-H derivan de linfocitos B del centro germinal y más concretamente de centroblastos.<sup>21</sup>

### 3.6.2. Neoplasias malignas de origen epitelial

#### 3.6.2.1. Carcinoma nasofaríngeo (CNF)

La transformación maligna del epitelio nasofaríngeo se presenta principalmente de los 40 a 60 años, siendo endémica en el sur de China, donde afecta 1-40 de cada 100.000 personas. El compromiso de las condiciones inmunes, sumado a un microambiente inflamatorio crónico, contribuye a la patógena del VEB en el desarrollo de tumores malignos.<sup>22,16</sup> El CNF se diferencia en tres variantes histológicas o tipos: carcinoma queratinizante de células escamosas, carcinoma no queratinizado mal diferenciado y carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (60 % de los casos). De estos, los de tipos II y III muestran una fuerte asociación con VEB, mientras que el tipo I se relaciona con el tabaquismo y el alcohol. El CNF es endémico en el Norte de África, el Sureste de Asia y otras regiones orientales, y son raros los casos reportados en Europa Occidental, América del Norte y América del Sur.<sup>16</sup> Figura 16

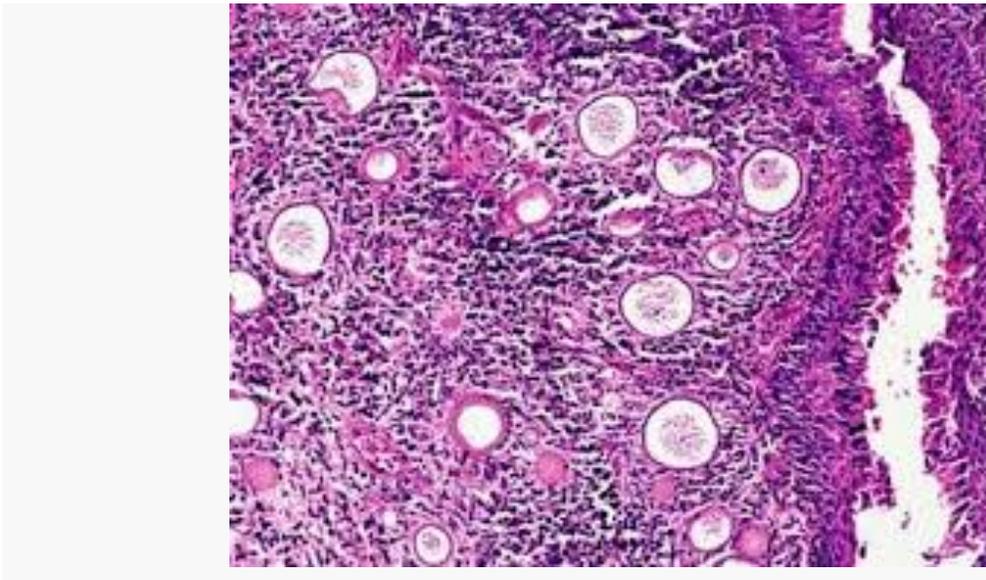


Figura 16. Imagen histológica de Carcinoma Nasofaríngeo.<sup>23</sup>

La epistaxis, otitis, secreción y obstrucción nasal pueden ser algunas de las primeras manifestaciones clínicas, otros síntomas incluyen dificultad para respirar, linfadenopatía cervical y el compromiso de nervios craneales

Es común que la infección en células epiteliales tanto de orofaringe como de nasofaringe desencadene la fase lítica viral; sin embargo, el EBV también puede establecer latencia, donde LMP1 y otras proteínas expresadas en la latencia II promueven la iniciación y progresión tumoral. Estudios realizados in vitro señalan que la infección por EBV induce el crecimiento del epitelio de la nasofaringe, sin embargo la sobreexpresión de ciclinas (D1 principalmente) y la disminución de p16 contrarrestan la detención del crecimiento, además la sobreexpresión de múltiples subunidades de los factores de transcripción NFκB, juega un papel importante en la desregulación necesaria para la progresión tumoral.<sup>16</sup>

Una vez que el VEB invade las glándulas salivales o el epitelio faríngeo, se multiplica en ellos para luego liberarse en la saliva y secreciones respiratorias. En ocasiones, el virus transforma las células del epitelio faríngeo para dar origen al carcinoma nasofaríngeo. El VEB infecta linfocitos B, que posteriormente sufren activación policlonal y semanas después producen anticuerpos IgG. Estas células estimulan la producción de linfocitos atípicos, que eliminan e inhiben a los linfocitos B infectados por el virus y suprimen la producción de inmunoglobulinas.<sup>10</sup> Figura 17

La detección del VEB en células de CNF se hace comúnmente al identificar el antígeno nuclear EBNA-1, presente en más de 80 % de las muestras; mientras que no se han detectado los genes que codifican para EBNA 2, 3 y LMP, por lo que se presume que son silenciados en las células tumorales.

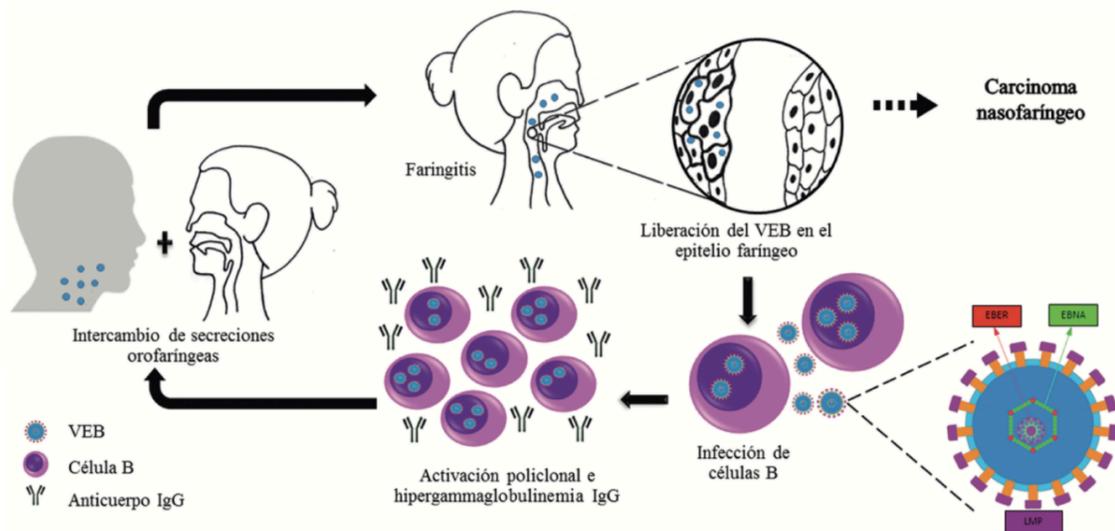


Figura 17. Rol del VEB en el carcinoma nasofaríngeo<sup>10</sup>

Otro indicador específico de la presencia del VEB en el CNF es la expresión de EBER, debido a que no se detecta en epitelios respiratorio y nasofaríngeo normales, ni en tejido adyacente al tumor. Matalka y colaboradores detectaron EBER en 92.3 % de las biopsias de CNF; los resultados indicaron que no existe diferencia en la tasa de detección entre hombres y mujeres o adultos y niños; además, observaron que el VEB se localizaba de preferencia en el espacio nasal posterior, mientras que biopsias obtenidas de nódulos linfáticos cervicales fueron negativas.

Se ha encontrado BART1 en más de 85 % de las biopsias de CNF en humanos y se ha demostrado que actúa como un oncogen, con la capacidad de inducir proliferación y transformación celular y de conferirle mayor agresividad al tumor infectado.<sup>16</sup>

La principal manifestación clínica es la presencia de adenopatías cervicales, las cuales se presentan en aproximadamente 60% de los casos, pueden ser uni o bilaterales. Seguida de signos y síntomas nasales, otológicos y

neurológicos. Únicamente el 5% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, y afectan el esqueleto axial, y en menor proporción el hígado y pulmones. Se puede presentar por efecto de masa: obstrucción nasal, rinorrea que podría ser sanguinolenta, o voz nasalizada. Los signos otológicos están presentes en el 40-60% de los pacientes e incluyen: hipoacusia, otitis seromucosa, acufenos, otalgia y otorrea. La afectación de los pares craneales es menos frecuente, entre 10-20% de los casos, esto indica invasión de la base del cráneo, pueden presentar diplopía y neuralgia del trigémino. Otros signos incluyen: trismus, exoftalmos, y en raras ocasiones ocurren síndromes paraneoplásicos. 22,16

## 4. Prevención

La vacunación contra el VEB podría ser útil para varios grupos de personas que son seronegativas para el virus. Estos incluyen pacientes sometidos a trasplante de órganos o de médula ósea, personas con enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X, población de áreas del mundo con alta incidencia de linfoma de Burkitt (África ecuatorial) o carcinoma nasofaríngeo (sur de China), y adolescentes y adultos en riesgo de mononucleosis infecciosa.

Los estudios preliminares en los que se vacunó a nueve niños seronegativos para VEB con el virus vaccinia que expresaba gp350 encontraron que las respuestas de anticuerpos neutralizantes al VEB se desarrollaron en los nueve y que seis permanecieron no infectados por VEB después de 16 meses, mientras que todos los controles no vacunados se infectaron. La inmunización con péptidos de VEB correspondientes a antígenos de VEB latentes, que podrían aumentar la inmunidad celular y reducir la morbilidad por enfermedades malignas asociadas con VEB, se está probando actualmente en humanos.<sup>9</sup>

Dado que la mayoría de los casos de enfermedad linfoproliferativa por VEB asociada con el trasplante de médula ósea se deben a la proliferación de linfocitos B del donante, la infusión de médula empobrecida en linfocitos B puede reducir la frecuencia de la enfermedad. La eliminación de los linfocitos B del donante junto con las células T de la médula ósea resultó en una menor incidencia de enfermedad linfoproliferativa en receptores de trasplante. El tratamiento preventivo con aciclovir o ganciclovir durante la terapia con anticuerpos antilinfocitos o comenzando en el momento del trasplante redujo la tasa de enfermedad linfoproliferativa en receptores de

órganos trasplantados en relación con la de los controles históricos. Sin embargo, otro estudio no encontró diferencias en el desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa del VEB entre los pacientes que recibieron dos semanas y los que recibieron un año de terapia antiviral después del trasplante.

## **5. Conclusión**

Debido a la estrecha relación que existe entre la infección por VEB y el desarrollo de neoplasias malignas en la región de cabeza y cuello, es de suma importancia que el cirujano dentista conozca las entidades patológicas malignas que se pueden presentar en los pacientes infectados con este virus. Así mismo, el clínico debe estar familiarizado con las características clínicas que se presentan en estas neoplasias sobre todo aquellas que se desarrollan en la cavidad bucal. Dando como resultado que el cirujano dentista sea capaz de remitir a los pacientes a institutos o especialistas para obtener un diagnóstico definitivo pero principalmente oportuno, para poder dar un tratamiento adecuado y un mejor pronóstico.

El VEB tiene una alta y eficiente capacidad de virulencia, por lo que debería ser concientizado en toda la población, específicamente en México no se tienen la educación, ni el conocimiento de las formas de contagio de este virus, así como de las posibles enfermedades que puede causar. Esta difusión ayudarían a disminuir la prevalencia del virus. Aunque no exista un cura contra éste, la prevención, cambios de hábitos y costumbres, así como la detección oportuna del virus y/o cualquier enfermedad relacionada con el VEB mejoraría el pronóstico evitando complicaciones que podrían llegar a ser fatales.

## 6. Bibliografía

1. Samantha K. Dunmire, Priya S. Verghese, Henry H. Balfour Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology*. 2018;102:84-92.
2. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. *Microbiología médica*. 6th. ed. Barcelona, España. Elsevier. 2009.
3. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, Jon C. Aster. Robbins y Contran, *Patología estructural y funcional*. 8ª. ed. Barcelona, España. Elsevier. 2010.
4. Quediferenciahay.com[Internet]. España. [Consultado 1 Oct 2019]. Disponible en: <https://quediferenciahay.com/que-diferencia-hay-entre-adn-y-arn/>
5. Banco de preguntas de biología. [Internet].[Consultado 1 Oct 2019]. Disponible en: <http://biologia-test.blogspot.com/2014/07/virus-y-cacaracteristicas.html>
6. Wikimedia commons. España. [Internet]. [Consultado 1 Oct 2019]. Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Virus\\_envueltos\\_y\\_no\\_envueltos.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Virus_envueltos_y_no_envueltos.jpg)
7. Plata S, Laura M, Oviedo L, Julián F, Rincón-Orozco, Bladimiro. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral”. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*. 2018;50(3):257-268.
8. José Liébana Ureña. *Microbiología oral*. 2ª. ed. McGraw-Hill/ Interamericana de España, 2002.
9. JEFFREY I. COHEN, M.D. Epstein–Barr Virus Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2018;343(7):481-492.
10. Beltramino, R. Calmet, M. Gatica Valdes. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, *HEMATOLOGIA*. 2005;9(2):39-54.

11. CUÍDATEPLUS.com.[Internet][Consultado 6 Oct 2019]. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/infecciosas/mononucleosis.html>
12. K R N Baumforth, L S Young, K J Flavell, C Constandinou, P G Murray. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. J Clin Pathol: Mol Pathol 1999;52:307–322
13. Adela Emilia Gómez Ayala. Mononucleosis infecciosa. Farmacia Espacio de Salud. 2001;23(1):48-51.
14. Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez, Dr. Humberto Díaz Ponce, Dr. José Guillermo Vázquez Rosales. Diagnóstico y Tratamiento de la MONONUCLEOSIS INFECCIOSA Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-485-11. Guía práctica clínica. 2010. Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
15. John Peter and C. George Ray. Infectious Mononucleosis. Pediatrics in Review. 1998;19(8):276-279.
16. Ángela Patricia Medina-Ortega, David López-Valencia, Sara Lucía Mosquera-Monje, Diana Lorena Mora-Obando, Rosa Amalia Dueñas-Cuéllar. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. Iatreia. 2017;30(2):131-145.
17. Carol S. Portlock. MSD. [Internet].2012.[Consultado 13 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-burkitt>
18. Maureen Arboine Ciphaz, Linfoma de Burkitt: a propósito de un caso. 2017;34(1).
19. 17. Carol S. Portlock. MSD. [Internet].2012.[Consultado 13 oct 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-burkitt>
20. J. DeGennaro. Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. [Internet] 2014.[Consultado 13 Oct 2019]. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_hodgkinlymphoma.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_hodgkinlymphoma.pdf)

21. Carmen Bellas Menéndez, Linfoma Hodgkin.ospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.2004;37(2):129-138.
22. Bianca Umaña Araya. Carcinoma nasofaríngeo. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXII. 2015:381-384.
- 23.Dr Bernadette Brennan.Federación Mexicana de Enfermedades Raras. [Internet].México.2006.[Consultado 19 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.femexer.org/3487/carcinoma-nasofaringeo/>