



Universidad de Carabobo
Facultad de Odontología
Departamento Formación Integral del Hombre
Asignatura: Informe de Investigación



***PATOLOGÍAS PRODUCIDAS POR EL VIRUS DE
EPSTEIN-BARR Y SUS MANIFESTACIONES BUCALES***

Autora:
Fuentes, Nellia
C.I. 12.771.099

Valencia, octubre de 2001

AGRADECIMIENTO

Dedico este trabajo primeramente a Dios Padre Todo Poderoso por la oportunidad que me brinda de avanzar hacia la vida profesional.

A mi familia, estímulo permanente del deber y el ser, sea el mérito para ellos.

A mi profesora María Elena Labrador por guiarme en este tema tan interesante.

Agradezco a mi novio por su constante ayuda, apoyo moral y espiritual.

INDICE GENERAL

	Pág.
Índice General	ii
Resumen	iii
Introducción	1
Objetivos de la Investigación.....	2
Justificación.....	3
CAPITULO I.	
Estructura, replicación y estructura antigénica del Virus Epstein-Barr	4
CAPITULO II.	
Epidemiología y Patogenia del Virus Epstein-Barr.....	7
CAPITULO III.	
Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la infección	16
CAPITULO IV	
Investigaciones actuales con base científica sobre el Virus Epstein-Barr.....	32
Conclusiones	40
Recomendaciones	42
Bibliografía	43

Universidad de Carabobo
Facultad de Odontología
Departamento Formación Integral del Hombre
Asignatura: Informe de Investigación

***PATOLOGÍAS PRODUCIDAS POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR
Y SUS MANIFESTACIONES BUCALES***

Autora: Fuentes Nellia
Tutor: María Elena Labrador
Año: 2001

RESUMEN

El virus Epstein-Barr es un herpes virus causante de la Mononucleosis Infecciosa, y un factor que guarda estrecha relación con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Sus manifestaciones clínicas primarias se confunden con un estado gripal común que si no se detecta la implicación de este virus a tiempo, puede traer complicaciones como: Esplenomegalia, Hepatitis o Pericarditis e incluso afectar al sistema nervioso central; además produce el Síndrome de Fatiga Crónica, de gran importancia actualmente. La infección primaria ocurre durante los 10 primeros años de vida, favorecida por condiciones de insalubridad y hacinamiento, en un gran porcentaje es asintomática. Esta información es de gran importancia al momento de combatir este virus, debemos conocerlo para poder combatirlo. Este al igual que el resto de los herpes virus, puede causar infecciones persistentes o latentes con tendencia a reactivarse en paciente inmunodeprimidos (VIH). Por esta razón el propósito de esta investigación es determinar la patogenia de este virus, su virulencia, su forma de transmisión, signos y síntomas. En cuanto al diagnóstico de laboratorio, se detecta a través de las diversas pruebas serológicas, aglutinación de anticuerpos heterófilos, titulación del suero en reacción de Paul-Bunnell. No se dispone de fármacos con actividad específica anti-VEB, no hay vacuna disponible. Los científicos no saben por qué el virus causa una enfermedad relativamente suave como es la fiebre glandular en algunas personas, y tumores malignos en otras. Una cierta evidencia sugiere que los factores genéticos están implicados. La gente infectada con el Virus Epstein-Barr lo conservará para toda la vida, pero puede no presentar la enfermedad. De hecho el virus infecta a casi todas las personas en países en vía de desarrollo ya más de un 80% en países desarrollados.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo se ha sabido que los virus causan ciertas enfermedades infecciosas. El Virus de Epstein-Barr fue descubierto en 1961 por un cirujano que trabajaba en Uganda, Denis Burkitt. Él presentó los resultados de su investigación al personal en la escuela médica del Hospital de Middlesex en Gran Bretaña. Señaló que la incidencia de cierto tumor en niños africanos tenía una distribución geográfica específica. Esta enfermedad que afectaba cerca de 8 de cada 100.000 niños en parte de África y de Papua Nueva Guinea, rápidamente se conocía como Linfoma de Burkitt.

La influencia del clima en su incidencia parecía sugerir que un cierto factor biológico estaba implicado. Tres investigadores: M.A. Epstein; Y.M. Barr y B.G. Achong, comenzaron la búsqueda sobre el origen de este tumor canceroso y fue, en 1964 cuando identificaron un culpable usando un microscopio electrónico: Un miembro de la familia Herpes-virus.

A Epstein y Barr les fue concedido el honor dudoso de tener el patógeno nombrado después de ellos. Este virus es transmitido a través del intercambio de saliva. El Virus Epstein-Barr es el responsable de numerosas enfermedades, la fiebre glandular (conocida de otra manera como mononucleosis infecciosa), el Linfoma de Burkitt, el Carcinoma Nasofaríngeo, posible causa de la enfermedad de Hodgkin.

Las enfermedades causadas por el virus son determinadas, comunes entre la gente con inmunidad reducida. Por ejemplo, el virus se asocia a post-trasplantes (enfermedad linfoproliferativa), las víctimas del SIDA, entre otras.

El agrandamiento del hígado y del bazo es también campo común, así que los doctores prohíben la participación en actividades atléticas para prevenir lesiones serias.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

- Determinar la importancia y la necesidad para el odontólogo de conocer las patologías producidas por el Virus de Epstein-Barr y sus manifestaciones bucales.

Objetivos Específicos:

- Determinar la estructura, replicación, estructura antigénica del Virus Epstein-Barr.
- Describir la epidemiología y patogenia del Virus Epstein-Barr.
- Indagar sobre las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la infección:
 - a) Diagnóstico indirecto
 - b) Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento.
- Investigaciones actuales con base científica sobre el Virus Epstein-Barr.

JUSTIFICACIÓN

Esta investigación hace énfasis en la relevancia que tiene el conocimiento de las patologías producidas por el Virus Epstein-Barr.

En los últimos tiempos se ha desarrollado una epidemia de Mononucleosis Infecciosa en nuestro país, predominantemente en niños menores de 10 años. Razón por la cual se puede aceptar que la investigación realizada está orientada hacia el conocimiento de la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, generando así la necesidad de realizar estudios sobre esta enfermedad y otras asociadas a ésta, y verificar la relevancia en la Odontología de cómo se puede manifestar en la cavidad bucal.

Esta investigación ha sido beneficiosa a la hora de diagnosticar la enfermedad y detectarla a tiempo.

Este tipo de análisis hace de este estudio un aporte novedoso, especialmente para aquellos profesionales de la salud que atiende este tipo de patologías bucales.

CAPITULO I
ESTRUCTURA, REPLICACIÓN Y ESTRUCTURA ANTIGENICA
DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR.

GENERALIDADES

Infecciones Virales

Los virus han sido definidos como entidades submicroscópicas, que se reproducen solamente dentro de células y dieres específicos; tales virus se pueden introducir dentro de estas células huéspedes desde afuera. Los virus no tienen límite, afectan no sólo a las plantas y a los animales y al hombre, sino también a los insectos e incluso a las bacterias. Mediante diversas técnicas se ha medido su tamaño, el cual varía entre 10 milímetros o menos hasta más de 200. Ahora se han purificado, cristalizado y analizado algunos virus y en todos se ha encontrado una proteína y ácido ribonucleico (RNA) o deoxirribonucleico (DNA). Se ha sugerido que las células infectadas por los virus producen el ácido nucleico característico del virus y que, por consiguiente, a susceptibilidad de las células a la infección viral depende de la disponibilidad del ácido nucleico adecuado dentro de las células para sostener al virus.

Durante mucho tiempo se ha sabido que los virus causan ciertas enfermedades infecciosas, y muchos de ellos producen inmunidad a largo plazo contra la reinfección por el mismo virus.

Clasificación de los principales grupos de virus y de enfermedades virales

1.- Virus DNA

a) Herpesvirus

1. Herpes Simple

2. Varicela; herpes zoster
3. Enfermedad de inclusión citomegálica
4. Virus Epstein-Barr; Mononucleosis infecciosa (?)

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpes virus humano tipo 4, que se aisló por primera vez en linfoblastos del paciente con Linfoma de Burkitt. Está entre los virus humanos más comunes, linfotrópico, en cuyas células establece su infección latente. Se ha demostrado que este virus es el principal responsable de la Mononucleosis Infecciosa (MI), enfermedad de la adolescencia y de la infancia. Además puede producir ciertas formas de cáncer, como el Carcinoma de Nasofaringe Indiferenciado (CNI), el Linfoma de Burkitt Endémico (LBE), o linfomas de células B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas y existe una gran controversia sobre el papel de este virus como causa de enfermedad crónica, especialmente en lo que respecta al Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).

Estructura

Como todos los de la familia es un virus grande, encapsulado y con una doble cadena de DNA. Mide unos 150 nm. Su cápside es icosaédrica con 162 capsómeros y todo el virus está envuelto por una cubierta con glicoproteínas. El espacio que existe entre la cubierta y la cápside, tegumento, está lleno de proteínas y enzimas de origen viral. Es sensible a los ácidos, disolventes, detergentes y desecación. El genoma está formado por una doble cadena de DNA lineal de distinto tamaño. Tiene dos secciones, una larga (UL) y otra corta (UC), flanqueadas cada una de ellas por dos grupos de repeticiones directas de DNA (LR) por lo que, a diferencia de otros tipos de virus herpes con grupos de repeticiones indirectas, solo muestra una configuración isomérica.

Replicación

Los procesos moleculares de replicación de los herpes virus están regulados por factores virales y celulares. De forma esquemática diremos que la síntesis de proteínas virales se lleva a cabo en tres fases: 1) Síntesis inmediata precoz de proteínas primarias necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos y resto de proteínas virales, 2) Síntesis de proteínas específicas y genoma viral, 3) síntesis tardía de proteínas estructurales y 4) Los factores virales y celulares determinan si el virus provoca una infección lítica, persistente o latente.

Estructura Antigénica

Cuando se produce la infección celular comienza la producción de proteínas virales. Estas proteínas incluyen los antígenos tempranos (EA), los de cápside (VCA) y las glicoproteínas de membrana (MA).

CAPITULO II

EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA DEL VIRUS EPSTEIN-BARR

EPIDEMIOLOGÍA

El Virus Epstein Barr es un patógeno ubicuo que ha infectado a todo el mundo, y la mayoría de la gente se infecta con VEB alguna vez durante su vida. En los Estados Unidos, tantos como 95% de adultos entre 35 y 40 años de edad, se han infectado y son seropositivo para el VEB y crean anticuerpos contra él. Los infantes se hacen susceptibles a VEB tan pronto como desaparezca la protección maternal del anticuerpo (presente en el nacimiento). Muchos niños se infectan con VEB, y estas infecciones no causan ningún síntoma ni son generalmente indistinguibles de las otras enfermedades suaves, abreviadas de la niñez. En los Estados Unidos y en otros países desarrollados, no se infectan muchas personas con VEB en sus años de la niñez. Cuando la infección con VEB ocurre durante la adolescencia o edad adulta joven, causa la mononucleosis infecciosa el 35% al 50%. En los grupos de nivel bajo y en áreas geográficas con hábitos higiénicos poco desarrollados (por ejemplo países en vías de desarrollo), el VEB tiende a infectar a los niños a edades tempranas.

La mononucleosis infecciosa es casi nunca fatal. No hay asociaciones sabidas entre la infección de VEB y los problemas activos durante el embarazo, tal como abortos o defectos del nacimiento. Aunque los síntomas de la mononucleosis de la resolución infecciosa generalmente en 1 ó 2 meses, VEB siguen siendo inactivos o latentes en algunas células en la garganta y la sangre para el resto de la vida de la persona. Periódicamente, el virus puede reactivarse y se encuentra comúnmente en la saliva de personas infectadas. Esta reactivación ocurre generalmente sin síntomas de la enfermedad. VEB también establece una infección inactiva de por vida en algunas células del sistema inmune del cuerpo.

Además, la transmisión de VEB requiere el contacto íntimo con la saliva (encontrada en la boca) de una persona infectada. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El VEB se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea (Robbins, 1999).

La transmisión de este virus con el aire o la sangre no ocurre normalmente. El período de la incubación, o el tiempo de la infección al aspecto de síntomas, se extiende a partir de 4 a 6 semanas. Las personas con mononucleosis infecciosa pueden poder separar la infección a otras por un período de semanas. Sin embargo, no se recomienda ninguna precaución o procedimiento especial del aislamiento, puesto que el virus también se encuentra con frecuencia en la saliva de la gente sana. Mucha gente sana puede llevar el virus intermitentemente para toda la vida. Esta gente es generalmente el depósito primario para la transmisión personal. Por esta razón, la transmisión del virus es casi imposible prevenirla. Es importante destacar que las infecciones se adquieren sobre todo de portadores más que de individuos con enfermedad aguda.

PATOGENIA

Numerosos estudios concluyen que el virus de Epstein-Barr parece originar la leucoplasia vellosa a pesar de que en un principio, se pensó en la presencia del HPV como factor etiológico.

En la biopsia, se observa hiperplasia epitelial con una gruesa capa de paraqueratina, con superficies irregulares y proyecciones que recuerdan a cabellos.

También se observan células del estrato espinoso vacuoladas, coilocitosis y discreta inflamación. El virus puede identificarse en las células vacuoladas o en otras

células espinosas y en las capas superficiales del epitelio. Las células de Langerhans, elementos histiocitarios con actividad en la inmunidad celular, se encuentran esparcidas o ausentes. Estas células, como se sabe, son histiocitos no macrófagos, con un corpúsculo característico llamado de Langerhans, o de Birbeck, identificable con microscopía electrónica. Se las encuentra en la epidermis y en la dermis. Su membrana tiene receptores de antígenos y dan información antigénica a los linfocitos T. Pueden estimular la proliferación de leucoplasia vellosa. Tienen capacidad de migración (Ceccotti, 1993).

Los últimos conocimientos sobre esta lesión reportados por J. Greenspan son los siguientes:

Este autor junto a Green y De Souza, describieron lesiones clínicas e histológicamente similares a la LV en inmunocompetentes, pero con ausencia del virus de Epstein-Barr. Esta lesión se ha encontrado solamente en mucosa orofaríngea.

Patton sugiere la presencia de alguna mutación en el DNA de una forma de VEB asociada a la LV. Esto hizo pensar en alguna nueva forma de virus de Epstein-Barr (¿oncogénica?).

Como se dijo, la leucoplasia pilosa no se asocia con la neoplasia, ya que es una hiperplasia epitelial benigna, la cual no puede hasta hoy considerarse precancerosa.

Greenspan mostró que el perfil fenotípico de la queratina de la LV es característica de las lesiones preneoplásicas.

Algunos autores, respondiendo al interrogante de por qué el borde de la lengua es el sitio frecuentemente elegido para la aparición de la LV, opinan que esas células tendrían afinidad por el receptor de membrana del VEB.

La LV está casi exclusivamente asociada al HIV. Se han encontrado casos de LV en pacientes con trasplante renal, cardíaco y de médula ósea. Rara vez es sintomática (Ceccotti, 1993).

Infección y respuesta inmune frente al VEB.

La forma de transmisión tradicionalmente aceptada sostiene que el VEB infecta inicialmente las células epiteliales de la orofaringe (es la puerta de entrada) y posteriormente pasa a los linfocitos B del tejido linfoide adyacente. El virus utiliza para contactar con la célula una de las proteínas de su envoltura, GP 350 que se une al receptor para el VEB de las células epiteliales y de los linfocitos B es el CD21 (el mismo que tiene para el C3d del complemento). En las células epiteliales se realiza un ciclo vital productivo en el que el virus se replica produciendo viriones e induciendo la lisis de la célula huésped. Durante los estadios iniciales de la primoinfección se induce una marcada respuesta inmunitaria frente a los antígenos de la cápside viral (VCA) que tiene capacidad neutralizante y que previene la viremia generalizada. En la fase aguda las células infectadas son controladas por las NK y los linfocitos T que proliferan en gran cantidad. En principio, este tipo de infección lítica o productiva se observa sólo en la primoinfección y en los individuos inmunodeprimidos.

Recientemente se está cuestionando este modelo en el que las células epiteliales de la orofaringe serían el foco primario y el reservorio de la infección por el VEB y en el que los linfocitos B se infectarían de forma secundaria. Trabajos recientes confirman la constante ausencia del VEB de células epiteliales normales de los individuos inmunocompetentes y demuestran la existencia de infección latente y productiva exclusivamente en los linfocitos presentes en el epitelio bucal y nasofaríngeo, por lo que parece posible que el VEB infecte directamente a los

linfocitos B, y no de forma secundaria a la infección replicativa de la células epiteliales.

Latencia

Para comprender el papel patogénico que puede tener el VEB en el desarrollo de algunas neoplasias, es importante conocer que después de la infección primaria, el VEB nunca es erradicado completamente del organismo, permaneciendo presente en una pequeña población de linfocitos en una situación de relativa inactividad conocida como infección latente.

En el individuo normal existen clones de linfocitos T citotóxicos (CTL) que reconocen de forma específica a las células B infectadas de forma latente por el VEB, siendo esta respuesta T fundamental para el mantenimiento de la vigilancia inmune frente al virus.

Una de las características del VEB es su capacidad de transformar in vitro los linfocitos B estableciendo las llamadas líneas celulares linfoblastoides. De los muchos genes codificados por el virus sólo 11 se expresan en estas líneas celulares infectadas de forma latente. Se trata de seis antígenos nucleares denominados EBNA-1-2, 3A, -3B, -3C, -LP, tres antígenos de membrana llamados LMP-1, -2A y -2B y dos ARNs de pequeño tamaño que se localizan en el núcleo en un elevado número (106-107 copias por célula) y que se conocen como EBER 1 y EBER 2 (EBERs).

Las diferencias existentes entre los genes que codifican las proteínas nucleares EBNA-2 y EBNA-3A, -3B y -3C distinguen dos tipos diferentes del VEB denominados VEB-1 y VEB-2 que se diferencian en la mayor capacidad para transformar los linfocitos B in Vitro del VEB tipo 1. Dependiendo de los genes expresados en la célula huésped, se han descrito tres formas diferentes de latencia del

VEB, que se observan en las distintas líneas celulares y en las diversas patologías asociadas al VEB.

La forma de latencia I se observa en el linfoma de Burkitt (LB) y en los linfocitos B infectados que circulan en la sangre periférica. En esta forma de infección la expresión del genoma viral queda limitada a los EBERs y a la proteína EBNA-1 cuya función es indispensable para mantener el episoma pero que carece de capacidad inmunógena. Este patrón tan restringido de expresión génica permitiría a las células infectadas escapar a la vigilancia inmune por CTL, favoreciendo así la persistencia de la infección latente.

La forma de latencia tipo III es la que caracteriza a las líneas linfoblastoides y se observa también en la mononucleosis infecciosa y en la gran mayoría de los trastornos linfoproliferativos B asociados a inmunodeficiencia. La inmunosupresión actuaría permitiendo que los linfocitos B infectados expresen todas las proteínas asociadas a la infección latente sin que sean reconocidos y eliminados por los CTL.

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

Investigaciones recientes demuestran que el espectro fenotípico o morfológico de las células B que portan el VEB in vivo es mucho más amplio que in vitro, abarcando desde el linfocito pequeño hasta la célula plasmática pasando por el inmunoblasto. Se postula así la hipótesis de que el VEB persiste in vivo integrando su biología con la de la célula B normal en la que reside, y que la célula B normal le provee de todos los medios necesarios para que el VEB mantenga su ciclo vital. Es decir, el VEB es un parásito de la biología normal de la célula B. Esta nueva forma de entender la relación entre el VEB y el linfocito B, sostiene que el tipo de latencia del VEB podría

depender del estado de la célula B en la que el virus reside y propone una nomenclatura nueva para los diferentes tipos de latencia, basada en la conducta del virus en las células normales, desechándose la nomenclatura anterior para la latencia viral que se basaba en la diferente expresión de los productos virales en tumores asociados al VEB y en líneas de células B inmortalizadas in Vitro; es decir, en estados no fisiológicos. Esta nueva teoría parte de que el ciclo vital del VEB está limitado a las células linfoides B, ya que únicamente se ha detectado en ellas y es en ellas donde persiste y se replica. El VEB persistiría en las células B en reposo de la sangre periférica. La expresión viral quedaría limitada a LMP-2 y probablemente a EBNA-1. La función de LMP-2 es bloquear las señales que permiten al virus reactivarse. Y aunque LMP-2 es una proteína inmunógena, como la célula está en reposo no puede ser detectada por los CTL, ya que le falta la molécula HLA-I coestimuladora B7. En esta situación, el virus es invisible para el sistema inmune del huésped y las células infectadas no son una amenaza para el individuo, ya que ni proliferan, ni replican virus. Este sería el programa de latencia del VEB en los linfocitos B en reposo.

La regulación de la persistencia de células B infectadas, se realizaría en el ganglio linfático mediante señales que provienen del virus o del ambiente. Para mantener la persistencia de la infección latente, los linfocitos B infectados por el VEB de la sangre periférica, podrían recibir señales en el ganglio linfático para replicar el episoma y, por lo tanto, para la proliferación. La ventaja de este programa es que EBNA-1 es la única proteína codificada por el virus que contiene una secuencia peptídica no reconocible por los CTLs. Este programa es un mecanismo que mantiene el nivel de células infectadas de forma latente, favoreciendo que éstas no sean detectadas por el sistema inmune. Es el equivalente al tipo de latencia I del otro modelo.

Durante la infección aguda y probablemente en las reactivaciones, es necesaria la expansión y la diseminación de la infección, para ello se induciría en los linfocitos B, el programa de crecimiento, que es análogo al tipo de latencia III del modelo anterior, y que permitiría la expansión del virus, pero que, a su vez, al generar células inmortales podría construir una amenaza para el huésped. Sin embargo, cuando la célula B entra en este programa expresa diferentes proteínas inmunógenas (EBNAs y LMPs) que induce una respuesta. El papel de los CTLs sería impedir la supervivencia de los linfocitos B secundarios que favorezcan el desarrollo de linfomas (mononucleosis%20Infecciosa.htm).

Las personas inmunocompetentes mantienen el VEB en los linfocitos B como una infección latente crónica, la cual se ayuda a sobrevivir y a transmitirse a nuevas células del huésped. Esta larga convivencia es posible gracias a que el virus desarrolla diferentes mecanismos para escapar a la acción del sistema inmune.

Durante la fase aguda el virus expresa los productos de unos 90 genes, mientras que en la fase latente sólo son expulsados 11 genes mencionados anteriormente.

Aspectos Patogénicos del VEB

Como en el ciclo lítico se produce la muerte de la célula infectada, los genes que se expresan exclusivamente en éste, no parecen tener demasiada importancia en la tumorigénesis, con la excepción de ellos los genes (BHRF1 y BCRF1) que sí podrían tener un papel en el desarrollo de tumores. Por el contrario, los genes que se expresan en la infección latente son de especial interés en la patogénesis de las neoplasias asociadas al VEB. Los mecanismos patogénicos por los que el VEB es capaz de inducir la aparición de tumores, se relacionan con las proteínas codificadas por algunos de los genes expresados en la infección latente. Dichos productos inducen

diferentes efectos sobre la célula huésped infectada que facilitan el desarrollo de tumores.

Si la inmunidad de las células T está comprometida, las células infectadas por VEB pueden comenzar a proliferar cuando el VEB se asocia a un linfoma, sus mecanismos de estimulación de células B son diversas, y en general, la proliferación inducida por el VEB es un eslabón en la cadena de la transformación neoplásica (Linch, 1995).

CAPITULO III

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN

Manifestaciones Clínicas y Bucales

Mononucleosis Infecciosa es la más típica forma clínica de la infección primaria por el VEB. La mayor parte de los casos de Mononucleosis Infecciosa, se expresan probablemente como infecciones subclínicas, o son tan leves en su exposición clínica que no se identifican. Como sucede con los demás HV, la infección en niños es mucho más leve que la que se produce en adolescentes o adultos. El tiempo de incubación de alrededor de un mes. Después de un período prodrómico, caracterizado por escalofríos, sudoración, fiebre y malestar, se presenta la enfermedad que en su forma más típica incluye la tríada de odinofagia, fiebre y linfadenopatías. También aparecen con frecuencia hepatoesplenomegalia y exantema. La mayoría de los casos remite de forma espontánea a las 3 ó 4 semanas, aunque el cansancio puede durar un poco más de tiempo. Existen algunas complicaciones importantes con alteraciones neurológicas (meningoencefalitis y Guillain Barré), obstrucción laríngea o rotura de bazo. En la gran mayoría de casos la recuperación es total mediante tratamiento sintomático.

La MI sintomática es rara en lactantes y en niños pequeños. En los ancianos se suele presentar con síntomas inespecíficos como fiebre prolongada, fatiga, mialgias y malestar general; en contraste, en estos pacientes es relativamente infrecuente la aparición de faringitis, adenopatías linfáticas, esplenomegalia y linfocitos atípicos (Harrison, 1998). Sus manifestaciones bucales pueden ser petequias múltiples del paladar blando. También se ha descrito la aparición de eritema nudoso y de eritema multiforme. Los síntomas suelen durar entre 2 y 4 semanas, pero el malestar general y la dificultad para concentrarse puede persistir durante meses.

Dado que el virus inmortaliza o transforma los linfocitos en cultivo, siempre se ha sospechado la participación de este agente en el Linfoma de Burkitt Endémico, descubierto en 1958. este linfoma endémico de algunas regiones de África presenta en sus células viriones y secuencias de ADN del virus; ataca sobre todo la región mandibular con poca o ninguna afección de los ganglios linfáticos, bazo y linfocitos. Se pensó que VEB actuaría por activación del *oncogen c-myc*, por la presencia de un gen en el propio virus. Recientemente se sospecha que el papel que este virus desempeña es el de cofactor, ya que en los LB esporádicos no se encuentran secuencias del virus. Parece ser que la infección por plasmodium que produce una importantísima alteración del papel de “vigilante” de los linfocitos T, puede ser el factor principal del desarrollo de este tumor en estas zonas endémicas.

La respuesta serológica característica en pacientes con Carcinoma Nasofaríngeo Indiferenciado también lo ha asociado con este virus. A diferencia del LBE, las células que componen este tumor, también endémico de extremo oriente, son de estirpe epitelial. Nuevamente se piensa que existe además otro factor que interviene en el desarrollo de este tumor. Los ésteres de phorbol, una hierba medicinal muy utilizada, pueden ser el cofactor.

Cada vez hay más pruebas de que la inmunosupresión o la alteración de la función de los linfocitos T favorece la aparición de enfermedades linfoproliferativas en pacientes infectados por VEB. La leucoplasia vellosa de los pacientes VIH positivos es un ejemplo.

En 1983, Lozada y col. llamaron la atención acerca de una lesión que para ellos era una “hiperqueratosis asintomática inducida por cándida, parecida a leucoplasia”. Esta lesión asentaba en el borde de lengua.

Pero fueron John y Devora Greenspan, en 1984, quienes realizaron un excelente estudio de lo que luego llamaron leucoplasia vellosa. Es tan importante esta lesión dentro del cuadro de la enfermedad que ha sido incluida en la clasificación propuesta por los CDC.

La lesión fue observada por los autores citados, en la lengua de varones homosexuales. Puede aparecer en otros sitios de la boca y en todos los grupos de riesgo para SIDA.(Ceccotti, 1993).

Clínicamente se le puede ver como un engrosamiento blanquecino en los bordes de la lengua, a menudo bilateral, que no se desprende por raspado. Esta característica no es excluyente, ya que hay lesiones de candidosis hiperplásicas que tampoco se desprenden y pueden confundir el diagnóstico.

En el borde de la lengua se presentan como pliegues verticales paralelos y ondulantes que recuerdan a las “llamas de un hogar” o a bastones. Pueden avanzar sobre la cara dorsal y a veces cubrirla totalmente. La hemos visto en carrillo y hay reportes en otras zonas de la mucosa bucal.

Debe diferenciársela, como se dijo, de la candidosis, la leucoplasia clásica, el liquen queratótico y el nevo esponja blanco.

La leucoplasia vellosa oral es una manifestación temprana de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los adultos. La mayoría de los pacientes presentan lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua y a veces en la mucosa oral que contienen ADN del VEB (Harrison, 1998).

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) con cansancio crónico, febrícula, debilidad muscular e incapacidad para concentrarse se ha intentado relacionar con este virus. La

única prueba de esta asociación la constituye en una cierta elevación de los títulos de anticuerpos frente al virus. También se ha descrito este cuadro en asociación con otros virus y la importancia que el paciente dio a su enfermedad. Por todo ello no está clara esta asociación (<http://www.tuotromedico.com>).

Linfoma de Burkitt

En 1958 Dennis Burkitt, describió tumores linfoides mandibulares y abdominales de crecimiento rápido en niños del este de África, sugirió que esta enfermedad era parte de un tumor multifocal que puede afectar muchas partes del organismo incluyendo el hígado, testículos, tiroides y glándulas salivales. Este linfoma es el que se relaciona más estrechamente con el virus de Epstein-Barr.

Rutinariamente se le asocian con anomalías citogenéticas por alteraciones cromosómicas, se ha demostrado que la célula primaria del tumor es un linfocito B mal diferenciado. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran tumores mandibulares con aflojamiento de molares, la inflamación y el dolor en la mandíbula aparecen rápidamente y pueden producir anestesia del nervio mentoniano, cuando el tumor ha comprimido el nervio en el canal dentario inferior extraganglionares de crecimiento rápido, pero también puede detectarse como una masa abdominal que afecta riñones u ovarios.

En la radiografía muestra destrucción de la cortical alveolar e imágenes radiolúcidas que confluyen, constituyendo una gran lesión destructiva e irregular (Ceccotti, 1993).

Diagnostico de la Infección

Para la detección de antígenos se utilizan muestras de biopsia de ganglios linfáticos, hígado y tumores. Además el virus de Epstein-Barr es excretado en

suficiente cantidad por la saliva como para detectarse por microscopia electrónica o por técnicas inmunespecíficas de tinción. Para el diagnóstico serológico se emplean ciertas variantes de la prueba de Paul-Bunnell, así como técnicas cualitativas rápidas de aglutinación o cuantitativas por inmunofluorescencia indirecta; en todas ellas se utiliza una sola muestra de suero del paciente, tomada durante la fase aguda de la enfermedad, probando para los anticuerpos a varios antígenos VEB asociados simultáneamente (Oswaldo, 1997).

La mononucleosis infecciosa se sugiere en base de los síntomas de la fiebre, de la garganta dolorida, de las glándulas de la linfa y de la edad del paciente. Generalmente, las pruebas de laboratorio son necesarias para la confirmación. Los resultados de serología para las personas con mononucleosis infecciosa incluye, una cuenta blanca elevada de la célula de la sangre, un porcentaje creciente de ciertas células blancas anormales de la sangre, y una reacción positiva de una prueba del “mono punto”.

Los niveles medios a altos de anticuerpos heterófilos se consideran durante el primer mes de la enfermedad y disminuyen rápidamente después de la 4ta semana , los resultados falso-positivos se pueden encontrar en un número pequeño de pacientes, y los resultados falso-negativos se pueden obtener en el 10% a el 15% de pacientes, sobre todo en niños más joven de 10 años de la edad. Los brotes verdaderos de mononucleosis infecciosa son extremadamente raros. Un número substancial de pseudo-brotes se ha conectado al error de laboratorio, según lo señalado en el informe *semanal de la morbosidad y de la mortalidad del CDC's*, vol. 40, Nº 32, de agosto 16 de 1991. Cuando el “mono punto” o los resultados de la prueba heterófilos es negativo, la prueba de laboratorio adicional puede ser necesaria para distinguir infecciones de VEB-mononucleosis, como la enfermedad inducida por el citomegalovirus, el Adenovirus, o el *Gondii del toxoplasma*. La detección directa de VEB en sangre o tejidos finos linfoides es una herramienta de la investigación y

no está disponible para la diagnosis rutinaria. En lugar, la prueba serológica es el método de opción para diagnosticar la infección primaria.

Las pruebas de laboratorio no son siempre a toda prueba. Por varias razones los resultados falso-positivos y falso-negativos puede ocurrir para cualquier prueba. Sin embargo, las pruebas de laboratorio para VEB están para la mayor parte exacta y específica, porque la respuesta del anticuerpo en la infección primaria de VEB parece ser absolutamente rápida, en la mayoría de los casos la prueba de muestras agudas y de la convalecencia emparejadas del suero no demostrará un cambio significativo en nivel del anticuerpo. En la mayoría de los casos, una distinción puede ser hecha si una persona es susceptible a VEB, ha tenido una infección reciente, ha tenido infección en el pasado, o tiene una infección reactivada de VEB. Los anticuerpos a varios complejos del antígeno pueden ser medidos. Estos antígenos son el antígeno viral del cápside, el antígeno temprano y el antígeno nuclear de VEB (EBNA). Además, la diferenciación de la inmunoglobulina G y de la subclase de M al antígeno viral de cápside puede a menudo ser provechosa para la confirmación. Cuando la prueba del “mono punto” es negativa, la combinación óptima de la prueba serológica de VEB consiste en la titulación del anticuerpo de cuatro etiquetas de plástico: IgM e IgG al antígeno viral del cápside IgM al antígeno temprano, y al anticuerpo a EBNA. IgM antígeno viral del cápside aparece temprano en la infección y desaparece en el plazo de 4 a 6 semanas. IgG al antígeno viral del cápside aparece en la fase aguda, picos en 2 a 4 semanas después del inicio, declinaciones levemente, y después persiste para la vida. IgG al antígeno temprano aparece en la fase aguda y baja generalmente a los niveles imperceptibles después de 3 a 6 meses. En mucha gente, la detección del anticuerpo al antígeno temprano es una muestra de la infección activa, pero el 20% de gente sana pueden tener este anticuerpo por años. El anticuerpo EBNA determinado por la prueba inmunofluorescente estándar no se ve en la fase aguda, sino aparece lentamente 2 a 4 meses después del inicio, y persiste para la vida. Esto no es verdad para los inmunoassays de la enzima de algún EBNA, que detectaron el anticuerpo

dentro de algunas semanas del inicio. Finalmente, igual cuando las pruebas del anticuerpo de VEB, tales como la prueba temprana del antígeno, sugieren que la infección reactivada esté presente, este resultado no indica necesariamente que la condición médica actual de un paciente es causada por la infección de VEB. Un número de gente sana sin síntomas tiene anticuerpos al antígeno temprano de VEB por años después de su infección inicial de VEB. Por lo tanto, la interpretación de los resultados de laboratorio es algo compleja y se debe ir a los médicos que son familiares con VEB, que prueba y tiene acceso al cuadro clínico entero de una persona. Para determinarse si la infección de VEB se asocia a una enfermedad actual, consulte con un médico experimentado.

En general, el mejor procedimiento para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones víricas, es el aislamiento del virus o de alguno de sus componentes o productos. Aunque se reconocen tipos celulares naturalmente susceptibles a la infección por el VEB *in Vitro*, se reduce prácticamente a linfocitos B, que son transformados en un proceso lento y tecnológicamente complejo, por lo que el aislamiento es un procedimiento imposible para la gran mayoría de laboratorios de diagnóstico. La identificación de antígenos del virus tampoco ha resultado una aproximación adecuada.

Por último, la detección de DNA del virus por la reacción en cadena de la polimerasa ha mostrado un buen rendimiento comparativo con los estudios serológicos para el diagnóstico del a mononucleosis en la fase aguda (www.conganat.org).

Resumen de la Interpretación

La diagnosis de la infección de VEB se resume como sigue:

Susceptibilidad: No existen anticuerpos. Si los anticuerpos al antígeno viral del cápside no se detectan, el paciente es susceptible a la infección de VEB.

Infección Primaria: Anti EBNA, es siempre negativo. Se indica la infección primaria de VEB si el anticuerpo de IgM al antígeno viral del cápside presente y anticuerpo al antígeno nuclear de VEB, o EBNA, está ausente. Un levantamiento o un anticuerpo alto de IgG al antígeno viral del cápside y un anticuerpo negativo a EBNA después por lo menos de 4 semanas de la enfermedad, es también fuertemente sugestivo de la infección primaria. Además, el 80% de pacientes con el anticuerpo activo del producto de la infección de VEB al antígeno temprano.

Infección Crónica: En la práctica es raro si el anticuerpo IgM al antígeno viral de la cápside no se detecta, cuando el anticuerpo IgG al antígeno de la cápside viral está presente, el antígeno nuclear (EBNA) está ausente, y el antígeno temprano (AT) está presente.

Infección Pasada: Siempre EBNA positivo, el anticuerpo IgM al antígeno de la cápside viral está ausente, el anticuerpo IgG al antígeno de la cápside viral está presente, el EBNA está presente y el AT está ausente.

Reactivación: El anticuerpo IgM y al antígeno de la cápside viral puede o no estar presente, el anticuerpo IgG al antígeno de la cápside viral está presente, cuando el EBNA es positivo y el AT es positivo.

La aparición del IgM específica frente al antígeno de la cápside viral no es siempre detectable.

Con cierta frecuencia los anticuerpos heterófilos suelen ser negativos en los niños (www.fei.es).

Diagnóstico Indirecto

Dados los inconvenientes del diagnóstico directo, las infecciones por el VEB se realizan de forma fundamental mediante estudios serológicos.

Anticuerpos Heterófilos.

Desde mucho antes de la descripción del virus y de su relación con la mononucleosis infecciosa, se aplicaba el test de Paul-Bunnell para la identificación de anticuerpos heterófilos (AH). Estos son anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de eritrocitos de diferentes especies, y que aparecen en más del 80% de casos de adultos y de forma menos frecuente (menos del 50%) en niños. Sin embargo, y a pesar de no corresponder a una respuesta específica contra el virus, si son bastante específicos de la enfermedad producida por el virus.

En la actualidad se emplean diversas aproximaciones para detectar AH, desde la más clásica de aglutinación de eritrocitos bovinos, ovinos o equinos, después de la absorción diferencial con extracto de riñón de cobayo, hasta técnicas de ELISA o de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con antígenos de membrana de eritrocitos bovinos, que ofrecen mayor facilidad para interpretación de resultados. Todos presentan un rendimiento similar. Existen algunos trabajos que indican que los métodos de aglutinación son más sensibles que los inmunoensayos con una especificidad equivalente.

Respuesta serológica específica.

El VEB tiene una gran complejidad antigénica. Se distinguen tres clases de sistemas antigénicos: Antígenos de la fase latente, Antígenos replicativos tempranos, Antígenos tardíos (Tabla 1 anexa).

No todos son importantes para el diagnóstico. Entre los primeros, existen los antígenos nucleares del VEB (EBNA1 y 2). A pesar de ser los primeros en aparecer la respuesta de anticuerpos a EBNA-1, que se produce en todos los individuos infectados, es un marcador tardío de infección. Entre los antígenos tempranos (EA) y en función de su localización se distinguen dos tipos: difuso (EA-D, en núcleo y citoplasma) y restringido (EA-R, sólo en citoplasma). La respuesta de anticuerpos anti-EA no es universal e indica que la célula ha entrado en un ciclo lítico y productor. Por último, entre los tardíos, el antígeno de la cápside del virus (VCA) se expresa abundantemente en la infección igualmente lítica y productiva, e induce una respuesta del isotipo IgM en la enfermedad primaria que dura 2-3 meses, y del isotipo IgG, que permanece detectable durante toda la vida (Tabla 2 anexa) (Epstein-spanish.htm).

Diagnóstico Diferencial

La mayoría de casos de MI está producida por el VEB. Sin embargo, algunos virus y otros patógenos fundamentalmente citomegalovirus (CMV). La infección por citomegalovirus puede producir un cuadro clínico muy semejante al de la mononucleosis infecciosa, pero que no se acompaña de anticuerpos heterófilos. No suele haber inflamación de garganta ni fatiga intensa y la infección se relaciona a menudo con transfusión masiva de sangre(por ejemplo: después de una operación a corazón abierto). Se encuentran anticuerpos anti-CMV en vez de anti-VEB. El frotis de sangre es semejante al de la mononucleosis (Soderman, 1985).

El herpesvirus humano (HHV-6) y *Toxoplasma gondii*, son capaces de producir un síndrome similar a mononucleosis clínicamente distinguible de la MI. Es importante pues establecer el diagnóstico diferencial entre VEB y estos otros patógenos. Este hecho adquiere especial relevancia teniendo en cuenta dos factores: Primero, la propia patogenia de la MI, en la que se produce una estimulación de

linfocitos B de memoria, que se puede manifestar en la síntesis de IgM específica frente a patógenos que han infectado previamente al paciente. Por otra parte, tanto el VEB como el CMV y el HHV-6 son herpesvirus, y muestran un cierto grado de reacción cruzada, que se puede detectar cuando se mide IgM específica.

Por esto, la confirmación serológica de la infección primaria por el VEB requiere el establecimiento de un perfil completo de anticuerpos específicos, especialmente en aquellos casos que cursan sin AH, que permita detectar la presencia de IgG e IgM anti-VCA, en ausencia de anticuerpos anti-EBNA. Teniendo en cuenta que algunos casos pueden cursar con presencia temprana de anti-EBNA o con ausencia del IgM anti-VCA, la aplicación de ensayos de avididad de IgG anti-VCA permiten confirmar la infección primaria por el virus.

Se pueden presentar con febrícula o sin fiebre, y únicamente un ligero malestar, fatiga y linfadenopatías, que alcanzan el tamaño de una leucemia-linfoma, como una hepatitis difícil de diferenciar de los síndromes virales hepatotropos, o como un exantema febril parecido a la rubéola.

Complicaciones

En la gran mayoría de los pacientes, la mononucleosis infecciosa se resuelve en 4 a 6 semanas, pero en ocasiones la astenia dura más tiempo. A veces, se pueden presentar complicaciones. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema del cuerpo. Quizá lo más frecuente es una importante disfunción hepática con ictericia, elevación de las enzimas hepáticas, alteraciones del apetito, y rara vez, incluso una insuficiencia hepática. Otras complicaciones afectan al sistema nervioso central, riñones, médula ósea, pulmones, ojos, corazón y bazo (la rotura esplénica puede ser mortal). En pacientes que sufren algún tipo de inmunodeficiencia, como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o están en tratamiento con

inmunosupresores (quizá postrasplante), la proliferación clonal de células B puede descontrolarse, ocasionando la muerte. También han aparecido verdaderos linfomas de células B monoclonales, en ocasiones precedidos de una proliferación linfoide policlonal. Estas desgraciadas consecuencias se describieron en una familia que padecía un defecto de las células T recesivo ligado al cromosoma X, por lo que el proceso se ha denominado enfermedad de Duncan o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, trastorno que afecta a los adolescentes del sexo masculino.

Las alteraciones neurológicas más comunes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalea, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejia aguda y psicosis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene principalmente linfocitos, con algunos linfocitos atípicos. La mayoría de los casos se resuelven sin secuelas neurológicas. La infección aguda por VEB también se ha asociado a parálisis de los pares craneales (especialmente parálisis del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica (Benenson, 1997).

Las principales alteraciones afectan a sangre periférica: muestra una linfocitosis absoluta, con un recuento total de leucocitos entre 12.000 y 18.000 por ml más del 60% , de los cuales son linfocitos. Muchos de estos son linfocitos atípicos, de 12 a 16 nm de diámetro, caracterizados por un abundante citoplasma con múltiples vacuolas claras y un núcleo ovalado, indentado o plegado. Estos linfocitos atípicos, muchos de los cuales son portadores de marcadores de células T, suelen ser suficientemente característicos como para permitir realizar el diagnóstico a través del examen de un frotis de sangre periférica.

Los ganglios linfáticos típicamente están aumentados de tamaño, bien delimitados, por todo el cuerpo, especialmente en la región cervical posterior, axilas e ingles. Histológicamente, el tejido linfoide se encuentra invadido por linfocitos atípicos que

ocupan las zonas paracorticales (células T). Además, existe cierta reacción de las células B con agrandamiento de los folículos. Aunque la estructura subyacente suele estar conservada, también puede estar distorsionada por una importante proliferación linfoide. En ocasiones, en los ganglios se pueden encontrar células parecidas a las de Reed-Sternberg. Todos estos rasgos dificultan a veces la diferenciación de la morfología ganglionar de la que se observa en los linfomas malignos, especialmente en la enfermedad de Hodgkin. El diagnóstico diferencial depende del reconocimiento de los linfocitos atípicos. Alteraciones similares se pueden observar en las amígdalas y en el tejido linfoide de la orofaringe.

El bazo suele estar aumentado de tamaño, con un peso entre 300 y 500g. Habitualmente es blando, con una superficie de corte hiperémica. Las alteraciones histológicas son similares a las de los ganglios linfáticos, observándose una importante infiltración por linfocitos atípicos, que puede dar lugar a una prominencia de los folículos esplénicos o a la desaparición de la arquitectura normal. Estos bazos son especialmente vulnerables a la rotura, posiblemente debido a la infiltración de las trabéculas y de la cápsula por los linfocitos.

La función hepática prácticamente siempre está alterada de forma transitoria, aunque la hepatomegalia es moderada. Histológicamente, se observan linfocitos atípicos en las áreas portales y sinusoides, así como células aisladas o focos de necrosis parenquimatosa repletos de linfocitos. Este cuadro histológico puede ser difícil de diferenciar del de una hepatitis viral.

El sistema nervioso central puede mostrar congestión, edema e infiltrado mononuclear perivascular en las leptomeninges. En nervios periféricos, se ha descrito degeneración de la mielina y destrucción de los axones.

En caso de mononucleosis infecciosa, la médula ósea no suele manifestar un número incrementado de células anormales, y por lo general no hay anemia ni

trombocitopenia. Este cuadro hace contraste con el que se observa en caso de leucemia aguda, con el cual se confunde a veces la mononucleosis infecciosa.

Otras complicaciones raras asociadas a la infección por VEB son la miocarditis o la pericarditis con cambios electroradiográficos, la neumonía con derrame pleural, la nefritis intersticial y la vasculitis (Philip, 1995).

Tratamiento

Al ser un virus de la familia de los herpes, se han utilizado el aciclovir y el ganciclovir. También se ha propuesto la aplicación local de vitamina A ácida 0.1% dos veces por día. Silverman aplica localmente podofilino con resultados aceptables, una vez por semana.

Se ha descrito la regresión de LV por terapia con AZT y con foscarnet. Sin embargo, en la mayoría de los casos la lesión recidiva al suspender el tratamiento.

Nosotros coincidiendo con Gottlieb, no realizamos ningún tratamiento. Controlamos la lesión en forma clínica y solo empleamos un tratamiento empírico cuando sospechamos la presencia de candidosis (Ceccotti, 1993).

En ensayos controlados, el aciclovir no ha tenido un efecto clínico significativo sobre la MI. Sin embargo, a dosis de 400 a 800mg cinco veces al día, se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la leucoplasia vellosa oral (pese a la recidivas frecuentes) y de algunos casos de enfermedad por VEB activa crónica. En general el aciclovir no ha sido eficaz en pacientes con síndromes linfoproliferativos. El aciclovir destruye a las células epiteliales no a los linfocitos B. Cuando sea posible, el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa por VEB debe dirigirse hacia la reducción de la medicación inmunosupresora. Se están estudiando nuevos

tratamientos como el uso de interferón α y la infusión de células T de donante o de células tóxicas y citotóxicas específicas frente al VEB.

El tratamiento de la MI consiste en medidas de soporte, con reposo y analgesia. Debe evitarse un exceso de actividad física durante el primer mes para disminuir la posibilidad de rotura esplénica, que obliga a realizar una esplenectomía. No está indicado el tratamiento con glucocorticoides en la MI no complicada, y de hecho este enfoque podría predisponer a la sobreinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40 a 60mg/día durante 2 a 3 días con reducción paulatina de la dosis durante 1 a 2 semanas) para prevenir la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con importante hipertrofia amigdalina, con anemia hemolítica autoinmunitaria y en la trombocitopenia intensa. También se han utilizado estos fármacos en un grupo seleccionado de pacientes con malestar general importante y fiebre, así como en sujetos con enfermedad del SNC o cardiopatías graves.

No es necesario aislar a los pacientes con MI. Las vacunas contra la glucoproteína principal de VEB han sido eficaces en estudios con animales, y en la actualidad están siendo objeto de estudio en ensayos clínicos a pequeña escala (Harrinson, 1998).

No hay tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa con excepción de tratar los síntomas. No hay drogas o vacunas antivirales disponibles. Algunos médicos han prescrito un curso de cinco días de esteroides para controlar inflamaciones de la garganta y de las amígdalas. El uso de esteroides también ha estado señalado para disminuir el tiempo y la severidad de la enfermedad, pero estos informes no se han publicado (www.seimc.es).

Las complicaciones que requieren tratamiento con esteroides son faringitis de gravedad suficiente para plantear el peligro de obstrucción de las vías respiratorias,

hepatitis grave, malestar generalizado y fiebre intensa, y anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunitaria grave. La trombocitopenia autoinmunitaria que se observa en unos cuantos casos de mononucleosis infecciosa se trata de como cualquier otra forma de ITP (siglas del inglés de “Idiopathic Trombocitopenic Púrpura”), incluso esplenectomía inmediata si no se observa reacción a los esteroides y si la gravedad de la trombocitopenia pone en peligro la vida (<10.000 a $20.000/\text{mm}^3$) (Kumar, 1995).

La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina desarrolla un exantema macular, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas (Shafer, 1986).

En la leucoplasia vellosa/pilosa oral: Lesión blanca que se presenta en los bordes laterales de la lengua y que se asocia al VEB. Esta lesión puede ser removida mecánicamente, salvo que afecte el gusto o la apariencia estética (epstein.htm).

El tratamiento para el Linfoma de Burkitt, el tumor se expande con gran rapidez y puede duplicar su tamaño cada uno a tres días. Su incidencia es en la niñez entre los dos a ocho años de edad. El tratamiento es a base de quimioterapia, previa extirpación quirúrgica de los tumores localizados en la mandíbula o abdomen (www.seimc.es).

CAPITULO IV
INVESTIGACIONES ACTUALES CON BASE CIENTÍFICA SOBRE
EL VIRUS EPSTEIN-BARR

Actualización

Es importante observar que los síntomas se relacionaron con la mononucleosis infecciosa causada por VEB, que la infección dura raramente por más de 4 meses. Cuando tal enfermedad dura más de 6 meses, con frecuencia se llama infección crónica de VEB. Sin embargo, la evidencia válida del laboratorio para la infección activa continuada de VEB, se encuentra raramente en estos pacientes. La enfermedad se debe investigar más lejos para determinarse si resuelve los criterios para el síndrome crónico de la fatiga o CFS. Este proceso incluye la eliminación de otras causas de la enfermedad o de la fatiga crónica. (www.science.org.au).

En cuanto al diagnóstico, desde hace poco tiempo se aplican métodos de ELISA para el diagnóstico de la infección por VEB. Los métodos que emplean extractos celulares de células transformadas por el virus no son de aplicación para este virus dado que son altamente inespecíficos. Alternativamente se han aplicado tanto proteínas purificadas, péptidos sintéticos y proteínas recombinantes. Se ha utilizado la gp125 purificada a partir de la línea P3HRI con la que se ha obtenido sensibilidad del 95% y especificidad del 100%. En lo que se refiere al uso de péptidos sintéticos, se aplicó el p62, cuya secuencia corresponde a una región de EBNA-1, para desarrollar un ensayo que diferenciaba repuestas IgM e IgG. El ensayo adolecía sin embargo, de falta de sensibilidad cuando se comparaba con los criterios de referencia; de hecho su sensibilidad es muy similar a la de los ensayos que miden AH. Muy recientemente se dispone de ensayos que emplean péptidos sintéticos de VCA, p18 o una fracción de ella de 56v aminoácidos, que poseen las regiones inmunodominantes del antígeno de la cápside de estos ensayos, se dispone sólo de información limitada pero muy

satisfactoria en cuanto a la correlación clínica entre serología y pacientes. Existen ensayos de ELISA que detectan IgG frente a EBNA (empleando el recombinante p72 y p58) e IgG, IgM e IgA frente a EA, empleando recombinantes de EA (p54 y p138) con valores de sensibilidad y especificidad del 94 y 100% respectivamente, que permiten el diagnóstico de la MI cuando se usan conjuntamente en forma de perfil. Por otra parte, se ha desarrollado un ELISA compacto que emplea como antígeno una mezcla de VCA, EA y EBNA, controlada con anticuerpos monoclonales dirigidos contra p58, gp125 y p72. La detección de IgM con este ensayo muestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89% (www.orbita).

La mayoría de los anticuerpos producidos durante la infección, están dirigidos contra una de las proteínas de la envoltura del VEB, la gp350 que se une al receptor celular CD21, y han existido ya intentos para desarrollar con ella una vacuna frente a esta infección (Jaimes, 2001).

Virus común visto en artículo del pecho tumores (Epstein-Barr Virus)

El virus de Epstein-Barr (VEB) es el virus común del herpes que causa mononucleosis infecciosa, aparece en tumores del pecho con frecuencia inusual, un nuevo estudio encuentra.

La investigación ha conectado VEB con otros cánceres, tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma de la B-célula, linfoma de Burkitt y cáncer del estómago. Mientras que su presencia en algunos pacientes de cáncer de pecho también emergió de dos estudios anteriores, los nuevos resultados muestran una conexión más fuerte y sugieren que (VEB) es más probable que aparezca en los cánceres de pecho que llevan el pronóstico más pobre.

Los científicos examinaron el tejido fino del tumor a partir de 100 pacientes de cáncer de pecho, aleatoriamente seleccionados. El virus apareció en 51 de las muestras del tejido fino. En contraste, el análisis de 30 muestras recogidas del tejido fino sano del pecho de los pacientes de cáncer de pecho, mostró que solamente 3 contuvieron VEB, dice Irene Joab, bioquímico en el hospital de Santo Louis en París. El informe aparece en el Diario del 18 de agosto del Instituto Nacional del Cáncer (JNC).

Los dos estudios anteriores señalaron un 21 y 41 por ciento que el VEB es el causante de los tumores del pecho. El nuevo estudio mostrado no solamente es una cantidad más alta (51 por ciento) sino también que es revelado y tiende a una cosecha mayor para el virus, a menudo en cánceres agresivos. Por ejemplo VEB estaba presente en 18 de 25 cánceres (72 por ciento) en los cuales el cáncer se había separado a más de tres nodos de linfa. En contraste, el virus apareció en solamente 33 de 75 pacientes (44 por ciento) con el cáncer en tres o pocos nodos de linfa.

Síndrome de Fatiga Crónica

Realidades sobre la enfermedad.

El nombre “CFS” Chronic Fatigue Síndrome (SFC = Síndrome de Fatiga Crónica), fue el producto de un comité llamado a ponerle nombre a algo que según los Centros de Control de Enfermedades (CDC en inglés) era una enfermedad nueva. De cualquier modo esta nueva enfermedad había tenido el nombre de “Encefalomiелitis Mialgica” (M.E. siglas en inglés) desde mediados de los '50 en el Reino Unido y Canadá, con grupos de defensa incluidos. Clamando que este nombre no tenía más autoridad que viejos términos como “neuralgia” o “polio atípico”, y que no había evidencia de “esto es” (o de inflamación) en la condición, el comité rechazó “M.E.” para enfocarse más en la “fatiga” como el síntoma más evidente. Los

pacientes desprecian este nombre, e investigadores y médicos son a menudo confundidos por el mismo. Un nombre alterno utilizado en los EEUU es Síndrome de Fatiga Crónica y Disfunción Inmune (CFIDS en inglés, SFCDI en español). En 1997 el Congreso EEUU encargó al recientemente creado CFSCC (Comité Coordinador de Síndrome de Fatiga Crónica) el Departamento de Salud y Servicios Humanos para que encontrara un nuevo nombre, pero tres subcomités han pasado y nada ha cambiado.

Demografía: El CDC estima que actualmente el SFC afecta por lo menos a 400.000 adultos en los EEUU, pero la mayoría de los demás estudios demográficos usan 500.000 como cifra mínima. Comunicados de prensa del CDC indicaban que el 90 por ciento de los pacientes eran mujeres blancas clase media alta y exitosas, y el CDC todavía insiste en que la enfermedad es principalmente femenina y blanca. Este mito ha cesado debido a tres estudios demográficos publicados. De acuerdo a estudios en San Francisco, Seattle y Chicago (los estudios del CDC son en Kansas City), la enfermedad afecta miembros de todos los grupos económicos y raciales de igual manera. Si acaso, golpea al pobre y a la gente de color un poco más duro.

La comparación mujer-hombre es estimado por algunos como 6:4, y por otros 7:3 –similar a muchas otras condiciones autoinmunes-. Un descubrimiento alarmante de la CDC (confirmado por evidencia anecdótica) fue que 90 por ciento de los pacientes en su estudio más reciente no habían sido diagnosticados por un médico de tener la enfermedad.

No han habido estudios demográficos formales a gran escala sobre SFC/ME en niños y adolescentes, de cualquier modo, un estudio preliminar de DePaul encontró que la enfermedad es un poco más rara en niños, e igualmente presente en la adolescencia como en la adultez. El Dr. David Bell reportó una distribución similar entre la población joven en la epidemia de mediados de los '80 en Lyndonville, NY; e

investigadores de ME en Gran Bretaña reportan que SFC es la mayor causa de ausencia escolar allí.

Síntomas: El criterio de diagnóstico formal del CDC (1994) requiere de 6 meses de “fatiga debilitante”, además de la presencia de 4 ó más de los siguientes síntomas:

- Deterioro de la memoria reciente o concentración suficiente como para causar reducción sustancial en los niveles previos de actividad ocupacional, educacional, social o personal.
- Garganta irritada
- Nodos linfáticos del cuello y axilas sensibles y dolorosos
- Dolor muscular
- Dolor de las articulaciones sin inflamación o irritación
- Dolor de cabeza de nuevo tipo, patrón o severidad
- Sueño que no proporciona descanso
- Malestar después de realizar esfuerzos que dura más de 24 horas

Dentro de estos parámetros, un individuo con SFC también puede exhibir un amplio rango de otras manifestaciones, como debilidad muscular, glándulas inflamadas bajo el brazo, molestias del sueño, dificultades visuales (problemas enfocando o fotosensibilidad severa), intolerancia ortostática (sensación de ligereza de la cabeza o incremento de la fatiga cuando se está de pie tiempo prolongado), otros problemas neurocognitivos (dificultad comprendiendo y procesando

información), desmayos, mareos, náuseas y problemas mentales (depresión secundaria, irritabilidad, ansiedad).

Duración: De acuerdo al CDC, el 45% de los pacientes retornan a la “normalidad” (80% de capacidades funcionales previas) en 5 años; pero otro 45% están dramáticamente enfermos (50% o peor) a los 10 años de haber contraído SFC. Un chequeo rápido con investigadores demográficos esta semana encontró que no hay consenso en lo absoluto en cuanto a la duración –excepto el hecho de que el informe del CDC era el más optimista-. Muchos pacientes que se enferman, se recuperan en dos o tres años, y entonces recaen años después. El Dr. David Bell, quién había reportado anteriormente que el 50% mejoraría al nivel de 80%, encontró para su consternación que los pacientes habían sobreestimado su propio progreso en las formas escritas que habían llenado a través de los años. En un estudio más reciente, donde el añadió medidas objetivas de salud, el concluyó que después de 15 años, 83% permanecían severamente enfermos.

Causas y Etiología: ¿Qué causa SFC? Nadie sabe. ¿Cómo es el progreso de la enfermedad? Nadie sabe. Investigadores en los EE.UU. y otros países, han buscado un virus específico –en os EE.UU., se ha enfocado la atención en un virus de tipo herpes, mientras que en Inglaterra el enfoque ha sido hacia los enterovirus, o hacia enfermedades Coxsackie, como el polio; pero nada ha sido establecido. Muchos pacientes tienen enfermedades inusuales que no son ni virus ni bacteria: micoplasma (el cual ha sido encontrado en Síndrome de la Guerra del Golfo), Chlamidia pneumoniae y citomegalovirus. Algunos doctores argumentan que estas son las causas de la condición, otros dicen que estas infecciones oportunistas son signo de un sistema inmunológico expuesto. Ciertamente hay amplia evidencia de lo siguiente: segmentos del sistema inmune están demasiado activos y conducen a problemas autoinmunes; otros segmentos están muy poco activos y dejan el sistema inmune expuesto a los ataques; proporciones anormales de una variedad de medidas del

sistema inmune, tales como la célula natural killer. Según el Dr. Robert Suhadolnik , una proporción de gente con SFC producen una proteína anormal como parte de los mecanismos de defensa antivirales naturales del cuerpo –llamada “37 kDaRnaseL”-, la proteína está severamente truncada, la mitad de la proteína normal 80 kDaRnaseL. Probablemente como resultado de la incapacidad de la Rancel de formar de funcionar correctamente, el cuerpo produce demasiado de ella. Pacientes con esta condición (llamada R.E.D.D.), siglas en inglés de Rancel Enzyme Dysfunction Disease), pueden debilitar los virus pero no matarlos. De aquí, virus que normalmente habrían sido anulados largo tiempo son capaces de seguir causando problemas. Según esto, la presencia de Epstein-Barr (mononucleosis), entre los adultos con SFC no representaría una “nueva” infección, sino más bien la reaparición de una “antigua”. Varios pacientes han mostrado tener una infección de HHV-6 –Virus Herpes Humano seis (la infección se detectó no midiendo anticuerpos, sino más bien observando el DNA del HHV-6 en los linfocitos y en células de fluido espinal). Este es un virus que ha sido implicado en una cantidad de condiciones serias, incluyendo múltiple esclerosis progresiva y SIDA. Además, pacientes con REDD enfrentan anomalías metabólicas creadas por el exceso de proteína 37 kDaRnaseL –una condición a la cual un investigador, Dr. Cheney, se ha referido como un “Síndrome de Reye lento”-. La relación entre REDD y/o con HHV-6 parecen responder bien a la droga experimental Ampligenâ, la cual agrupaciones de pacientes SFC están tratando de que sea aprobada por la Federal Drug Administration (FDA). Otras condiciones físicas comúnmente encontradas en pacientes con SFC incluyen Disfunción del Sistema Nervioso Autónomo o Disautonomía, tales como hipotensión mediada naturalmente (NMH en inglés), la cual causa que la presión de sangre baje normalmente, y POTS (postural orthostatic tachycardia síndrome), en el cual los latidos del corazón se aceleran sin un motivo aparente. Los pacientes con SFC han sido hallados de tener anomalías cerebrales que semejan ADD (Déficit de la Atención), múltiple esclerosis, Alzheimer’s y Parkinson’s. Irónicamente, para muchos pacientes es difícil dormir. Algunos tienen una benigna forma de epilepsia llamada miclonus o síndrome de

pierna inquieta, el cual interfiere aún más en los esfuerzos por dormir. Muchos sufren de una severa anormalidad metabólica, en la cual el cuerpo pasa inmediatamente de estado descansado a metabolismo anaeróbico, volviendo las actividades tanto difíciles como dañinas. Muchos tienen condiciones autoinmunes concurrentes tales como tiroiditis de Hashimoto (anticuerpos atacan la tiroides del paciente), fibromialgia (dolores musculares intensos), artritis e intestino irritable (colitis) (<http://cfids-me.org/>).

Estudios realizados recientemente por la Dra. Esneida Jaimes nos confirman que existe un brote de mononucleosis infecciosa en la región costera del Estado Carabobo, específicamente en Puerto Cabello y Morón (Hospital Tipo I de Morón), los pacientes acuden a la parte de emergencia (FPI).

Otros estudios realizados por la Dra. Alicia Silva, internista del IPASME, han confirmado que a este centro clínico ha acudido gran cantidad de pacientes con mononucleosis infecciosa.

CONCLUSIONES

Esta investigación permitió hacer un análisis sobre la importancia que tiene el conocimiento del Virus Epstein-Barr en la actualidad, las patologías producidas por él y sobre todo, son manifestaciones en la cavidad bucal. Este virus pertenece a la familia de los herpes virus. Fue descubierto en 1964 por dos investigadores, M.A. Epstein y M. Barr. En estudios realizados se determinó que está propagado por todo el mundo y la mayoría de las personas de han infectado con VEB alguna vez durante sus vidas.

En los países desarrollados, no se infectan muchas personas con VEB en la niñez, pero cuando la infección ocurre durante la adolescencia o edad adulta joven, causa la mononucleosis infecciosa, también llamada la “enfermedad del beso”.

Este virus manifiesta tropismo por los linfocitos B humanos. Por medio de los linfocitos, el virus puede alcanzar las células epiteliales de la orofaringe y la nasofaringe.

Es un virus de ADN y es más pequeño que el virus del herpes simple, y morfológicamente muy similar al citomegalovirus. Su crecimiento en cultivo celular es muy dificultoso, por lo que debe recurrirse a técnicas serológicas o tinciones hematológicas para su diagnóstico.

Es de gran importancia conocer la forma de transmisión del VEB, es fundamentalmente a través de la saliva, por esa razón es muy difícil de controlar su propagación, y es casi imposible de prevenir. El tiempo de incubación es de 2 a 3 semanas, aunque puede ser más largo. La sintomatología local es la amigdalitis, y a nivel sistémico se presenta con fiebre, fatiga, linfocitosis con linfocitos atípicos, linfadenopatías, esplenomegalia, entre otras, y puede complicarse cuando no se

guarda el reposo necesario, con rotura del bazo, destrucción de vías áreas, miocarditis, meningoencefalitis, púrpura trombocitopénica, linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo.

Para diagnosticarlo se realiza estudios de laboratorio, el método de cultivos celulares no es el más acertado para detectar el VEB, sólo se ha empleado en investigaciones. En cambio las reacciones serológicas si son confiables: la aglutinación de anticuerpos heterófilos, titulación del suero en la reacción de Paul-Bunnell. También está disponible un ELISA que detecta las IgM anti-VEB-ACV, y cada vez más en uso, las técnicas de biología molecular, utilizadas para detectar el ADN viral.

Se determinó que no se dispone de fármacos con actividad anti-VEB, además no disponemos de una vacuna, solo podemos tratar los síntomas. Algunos médicos han preescrito un curso de cinco días de esteroides para controlar la inflamación de la garganta y de las amígdalas, además para disminuir la largura total y la severidad de la enfermedad; pero estos informes no se han publicado.

Del mismo modo se estableció en estudios más recientes, que el VEB está íntimamente relacionado en la producción del Síndrome de Fatiga Crónica en estudio actualmente en los EE.UU.

RECOMENDACIONES

- Continuar con esta investigación, e indagar si existe otra patología asociada a este virus que aún desconocemos.
- Reconocer lo importante que es el tener conocimiento de este virus para el especialista de la salud, sobre todo para el odontólogo, por sus manifestaciones en la cavidad bucal.
- Sugerimos que las preguntas estén dirigidas a un médico local que sea familiar con los resultados de la historia del paciente, y de la prueba de laboratorio. Además la CDC no puede recomendar a médicos específicos para la remisión.
- Una recomendación general es para los pacientes, ellos deben consultar a un especialista en enfermedades infecciosas, o acudir al departamento de Salud Pública.
- Se debe guardar reposo absoluto para evitar complicaciones.
- No requiere aislamiento.
- Desinfección concurrente de los objetos contaminados con secreciones de la nariz o con saliva.
- Medidas preventivas: Medidas Higiénicas:
 - Evitar tomar de vasos en común
 - Lavado de manos meticulosamente
 - Evitar contacto con la saliva

BIBLIOGRAFÍA

Beneson, A. (1997). **Manual para el control de las enfermedades transmisibles.** Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. 20037 E.U.A.

Ceccotti (1993). **Clínica estomatológica, SIDA, cáncer y otras afecciones.** Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Harrinson (1998). **Principios de Medicina Interna.** D.F. México: Mc Graw Hill.

Kumar/Controan/Robbins (1995). **Patología Humana.** España: Mc Graw Hill Interamericana.

Linch-Brightman-Greenberg (1995). **Medicina Bucal de Burket.** 9ª Edición. México: Mc Graw Hill Interamericana.

Philip; Sapp, J; Eversole; Lewis R; Wysocki, G. (1995). **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.** Madrid-España: Hacourt Mosby.

P.J. Lamey-M.A.O. Lewis (1990). **Ilustraciones Diagnósticas en Odontología.** Dallas-Texas: Mc Graw Hill Interamericana.

R.I.D. Emond y H.A.K. Rowland (1992). **Atlas en color de las enfermedades infecciosas.** Londres: Mosby-Year Book Wolfe Publishing.

Robbins (1999). **Patología Estructural y Funcional.** España: Mc Graw Hill Interamericana.

Shafer, W.G; Levy, B.M. (1986). **Tratado de Patología Bucal.** D.F. México.

Soderan, W; Soderman, T.M. (1985). **Fisiopatología Clínica de Soderman**. México: Mc Graw Hill Interamericana.

INTERNET

<http://www.seimc.es/control/reviseno/ebv>.

<http://www.cdc.gov/incidod/disease/ebv.htm>.

<http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap2/default.htm>.

<http://www.tuotromedio.com/temas/mononucleosis.htm>.

<http://www.science.org/av/nova/026/026key.htm>.

<http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap2/gralidad.htm>

<http://www.scbbs-bo.com/bolaj/MONONUCLEOSIS%20INFECCIOSA.htm>.

<http://www.fei.es/protocol/sero08.htm>

<http://www.microbelibrary.org/images/tomalty/HTMLpages/EPSTEIN-Spanish.htm>

<http://www.seime.es/control/revi-sero/ebvrev.htm>

http://www.library.thinkquest.or/12715/spanis_diseases/chonicfatiquesyndrome.htm.

<http://www.virología.ua.es/acortesborra/fichas/Epstein.htm>

<http://www.orbita.starmedia.com/njva>.

ANEXOS

TABLA 1

TIPOS DE ANTIGENOS DEL VEB. LOCALIZACIÓN Y FUNCION (MODIFICADO DE MURRIA)

Antígeno Nuclear EBNA	Localizado en el núcleo de la célula infectada	Antígeno no estructural; es el primero en aparecer y se une al DNA celular. Está en todas las células transformadas	Los anticuerpos se desarrollan tardíamente en la infección
Antígeno Temprano (AT)	AT-R Solo en el citoplasma. AT-D en citoplasma y núcleo	AT-R aparece antes que AT-D. Es el primer signo de que la célula entra en estado lítico	Anti AT-D aparece en la Mononucleosis Infecciosa. Anti AT-R en Linfoma de Burkitt
Antígeno Cápside VCA	Localizado en el citoplasma celular	Es un antígeno tardío. Se detecta en las células productoras de virus	La anti IgM es transitoria. La anti IgG es persistente
Antígeno de Membrana AM o LMP	Se observa en las células transformadas y no productoras de virus	Proteína Viral. Latencia bloque las señales que permitan al virus reactivarse	

TABLA 2
PERFIL SEROLOGICO DE LAS INFECCIONES POR VEB

<i>ESTADO CLINICO</i>	<i>ANTI VCA-IgM</i>	<i>ANTI VCA-IgG</i>	<i>ANTI EBNA</i>	<i>ANTI AT</i>	<i>COMENTARIOS</i>
Susceptible	-	-	-	-	No existen anticuerpos
Infección Primaria	+	+ ó -	-	+ ó -	Anti EBNA es siempre negativo
Infección Crónica	-	+	-	+	En la práctica es raro
Infección Pasada	-	+	+	-	Siempre EBNA positivo
Reactivación	- ó +	+	+	+	

La aparición de IgM específica frente a VCA no es siempre detectable. Con cierta frecuencia los anticuerpos heterófilos suelen ser negativos en los niños.

NOTA: Agradecemos a Fernando de Ory su colaboración en la redacción del área del diagnóstico de la infección.