

Virus de Epstein-Barr y piel

Epstein-Barr virus and skin

Martín Sangüeza¹

RESUMEN

La infección por el virus de Epstein-Barr puede afectar de manera muy variada al ser humano en sus diferentes etapas de la vida. Algunas veces las manifestaciones son asintomáticas o con síntomas poco específicos y otras puede presentarse como una enfermedad de severidad y duración variable, que puede desarrollar un proceso maligno. Hasta el momento se ha estudiado muy poco sobre la relación del virus de Epstein-Barr y piel, por lo que se trata de hacer una revisión de esta enfermedad y sus diferentes expresiones en la piel (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 184-192).

Palabras clave:

virus de Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, enfermedades linfoproliferativas, hidroa vacciniforme.

ABSTRACT

Epstein-Barr virus infection can occur in different manners, affecting humans through the different stages of life. Sometimes, manifestations are asymptomatic or non specific; conversely it can occur as a disease of variable severity and duration, and occasionally eventuate into malignancy. So far little has been studied on the relationship between Epstein-Barr virus and skin; therefore we present this review of the disease and its various expressions upon the skin (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(3): 184-192).

Keywords:

Epstein Barr virus, infectious mononucleosis, lymphoproliferative diseases, hydroa vacciniforme.

Fecha de recepción: 3/9/2010 | **Fecha de aprobación:** 30/12/2010

Introducción

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un virus DNA que pertenece a la subfamilia gamma de los virus herpes, los cuales tienen dos géneros: los herpes virus gamma 1 y los herpes virus gamma 2. El EBV corresponde al género herpes virus gamma 1, también conocido como linfocriptoviridae, que infecta a los humanos y es hasta el momento el primer virus humano que está directamente implicado en la ontogénesis de tumores linfoides y epiteliales. Desde que el EBV fue descubierto en las células cultivadas del linfoma de Burkitt por Michael Epstein, Iyonne Barr y Bert Achong en 1964, los estudios a lo largo del tiempo han demostrado la prevalencia de la infección por EBV en virtualmente toda la población humana (más del 90% de los individuos durante las dos primeras décadas de la vida a lo largo del mundo).¹ En los países en desarrollo, las infecciones primarias por EBV se presentan durante los primeros años de la vida y preferentemente son asintomáticas. En países desarrollados, hay una tendencia a la infección primaria retardada, con una mayor proporción de infecciones en pacientes adolescentes y adultos jóvenes, que se manifiestan clínicamente como infecciones autolimitadas referidas como mononucleosis infecciosa (MI).²

¹ Médico dermatopatólogo, Hospital Obrero N° 1, Caja Nacional de Salud

Correspondencia: Martín Sangüeza, Edificio "El Escorial", piso 1° Of. 115, avenida Arce esquina Cordero, PO BOX 6541, La Paz, Bolivia.

Infección por virus de Epstein-Barr y la respuesta del huésped

La principal vía de entrada del virus es la vía respiratoria superior. Las células B infectadas son constantemente identificadas en la mucosa nasofaringe normal y las amígdalas. A partir de ahí, como parte de la migración normal y recirculación de los linfocitos, estas células B infectadas por EBV se diseminan dentro de los ganglios linfáticos, la sangre periférica y otros sitios mucosos.³ El EBV persiste en el huésped infectado en un estadio de portador latente de larga vida y no letal. En tal estadio de portador es perpetuado por una reactivación periódica de la fase latente a la fase lítica, que lleva a una diseminación de bajo nivel a partir de la diseminación de los viriones desde las superficies mucosas a lo largo de la vida del huésped.⁴ En el paciente inmunocompetente, la infección latente por EBV es moderada primariamente por una población de células T citotóxicas CD8 positivas que reconocen epítopes de las proteínas del antígeno nuclear del EBV. Estas células T activadas son los linfocitos atípicos característicos vistos en los frotis de sangre periférica en pacientes con mononucleosis infecciosa. La linfocitosis periférica, linfadenopatía y esplenomegalia son manifestaciones de tal proliferación de células T. Estas células activadas se cree que también contribuyen a los síntomas asociados con mononucleosis infecciosa a través de la secreción de citoquinas tales como el interferón gamma y la interleuquina 2.^{4,5} (cuadro 1). La persistencia y el potencial oncogénico del EBV puede ser atribuido a las características de la expresión de sus genes y su relación con los linfocitos, que hace que tenga ciertas particularidades que se numeran a continuación:⁶

1. Capacidad del virus de mantener su genoma viral en las células sin poner en peligro la vida del huésped.
2. Estrategias que permitan la evasión al sistema inmune del huésped.
3. Habilidad para activar las vías de control de crecimiento celular.

Los pacientes inmunocomprometidos son de alto riesgo para desarrollar tumores B inducidos por EBV por ausencia

de la sobrevigilancia de las células T, que permite una expresión irrestricta de genes de EBV, así como un crecimiento autónomo de células infectadas. En este tipo de pacientes los linfomas asociados a EBV muestran formas más restringidas de expresión génica latente. Esto refleja una patogénesis más compleja que involucra cofactores adicionales que ocurren años después de la infección primaria. La mayoría de los tumores de tipo no células B de inicio tardío es de este origen y probablemente se inicia de un clon de células infectadas por EBV, las cuales alcanzan la oncogénesis después de completar cambios suplementarios y señales de crecimiento desde un microambiente y cambios secundarios tales como: falla del sistema inmune, alteraciones genéticas aberrantes y estimulación de la proliferación de células B por otras infecciones.^{7,8}

Infección primaria autolimitada por virus de Epstein-Barr y mononucleosis infecciosa

Durante la niñez, la infección primaria por EBV es usualmente asintomática o indistinguible de otras enfermedades virales. En algunos pacientes se manifiesta por el aumento no doloroso de los ganglios linfáticos y proliferación del tejido linfoide orofaríngeo. La infección orofaríngea resulta de una infección localizada lítica inicial que es seguida por una infección de células circulantes B. La aparición de anticuerpos heterofílicos en el suero, es un marcador crítico para el diagnóstico, y el resultado de la activación de células B. Los anticuerpos heterofílicos están compuestos por anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos de la cápsula, para luego tener una seroconversión contra antígenos nucleares del EBV.⁹ En los adolescentes y adultos jóvenes, las infecciones por EBV frecuentemente resultan en una MI. Se trata de una enfermedad linfoproliferativa autolimitada, caracterizada por dolor de garganta, edema de párpados, fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia y erupciones cutáneas. Las lesiones cutáneas son con más frecuencia inducidas por la administración de ampicilina, amoxicilina y antibióticos β lactámicos. En la mayoría de los pacientes con MI, la enfermedad es causada por una infección primaria de EBV, pero síntomas similares pueden ocurrir en infección por citomegalovirus y un síndrome causado por hipersensibilidad a las sulfonas, anticonvulsivantes, alopurinol y otras drogas.¹⁰ Las complicaciones de la MI son: neutropenia, trombocitopenia, ruptura esplénica, obstrucción de vías aéreas por hipertrofia tonsilar y compromiso del sistema nervioso central y hepatitis fulminante. Puesto que las infecciones primarias por EBV ocurren a edad temprana en Asia, y algunos países del norte, centro y sur de América, MI aguda asintomáticas son comunes en estas áreas, mientras que en los Estados

CUADRO 1. Patogenia del EBV

Proceso	Gen viral relacionado
Inhibición de la apoptosis	BHRF 1 y LMP-1
Inducción de proliferación celular	LMP-1, EBNA-2, BCRF 1, EBNA-LP
Inducción de translocaciones	EBNA-1
Escape a la respuesta inmune	BCRF 1, mutantes deletados de LMP-1

tes a desarrollar MI sobre una infección primaria por EBV, y sugiere que esta variación génica en la respuesta T puede influenciar en la naturaleza de la infección primaria y el nivel de la persistencia viral.¹¹

Desde el punto de vista histológico, el tejido linfático y el tejido extranodal linfático durante la MI muestran centros germinales secundarios con una expansión notable de inmunoblastos de tipo B a nivel de la áreas paracorticales. Inmunoblastos mononucleares y binucleares que ocasionalmente semejan células de Reed Sternberg se ven con frecuencia. Además, estos inmunoblastos pueden expresar marcadores positivos para CD30. Diferenciar este tipo tan florido de proliferación de linfomas puede, a veces, ser muy difícil solamente sobre la base de la morfología y el inmunofenotipo, y requiere una muy importante correlación clínica.^{8,9}

Síndrome de Gianotti Crosti

El síndrome de Gianotti Crosti o acrodermatitis papular de la niñez se caracteriza por la presencia de pequeñas pápulas en las mejillas y la superficie dorsal de las manos, nalgas y las partes extensoras de los brazos y los muslos. Aunque la infección por virus de la hepatitis se encontró como responsable en su inicio, la infección por EBV y otros virus puede producir las mismas manifestaciones clínicas. Por lo tanto el término enfermedad de Gianotti Crosti es usado para casos relacionados con la hepatitis B, excluyendo otros casos causados por otros virus. La asociación de infección primaria por EBV y el síndrome de Gianotti Crosti ha sido diagnosticado únicamente por serología. Desde el punto de vista histológico, mediante la ayuda de hibridación in situ e inmunohistoquímica no se ha podido todavía detectar el virus.¹²

Virus de Epstein-Barr asociado a enfermedades linfoproliferativas

Infección crónica activa por virus de Epstein-Barr

El término infección crónica activa por virus de Epstein Barr (CAEBV) ha sido dado para describir una forma poco común de enfermedad tipo MI que persiste al menos por 6 meses, y resulta de una respuesta inmune anormal al EBV. Por definición, esta enfermedad se presenta en pacientes sin inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunes. Fue descrita por primera vez por Virelizier *et ál* en 1978 como una enfermedad atípica asociada a una evidencia serológica de infección persistente por EBV.¹³ A lo largo de un extremo del espectro de la CAEBV, en poblaciones occidentales, la enfermedad prosigue generalmente un curso inocuo con una rara progresión a un desorden linfoproliferativo de tipo T. En el otro extremo del espectro, en poblaciones de tipo asiático, la enfermedad tiene un curso agresivo asociado a una alta mortalidad y morbilidad, caracterizado por fiebre,

Foto 1. HV en la forma aguda, con múltiples erosiones y vesículas.

Foto 2. HV en la forma crónica, con múltiples cicatrices deprimidas y costras.

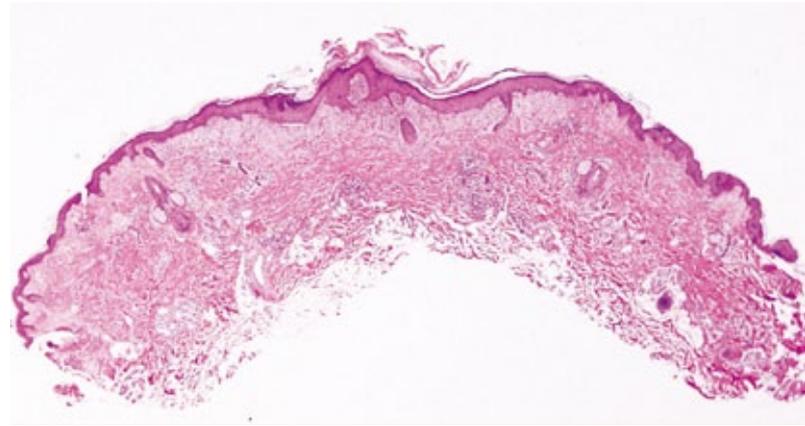
Unidos y en Europa del Oeste es más común en adolescentes. Pacientes con una expresión completa de la enfermedad contienen viriones entre el 0,1% y el 1% de las células B periféricas. Estas células B infectadas de pacientes con MI expresan un patrón de latencia tipo III. Es interesante destacar que el polimorfismo HLA I parecería predisponer a algunos pacien-

CUADRO 2. Técnicas moleculares empleadas para la detección del EBV

	Qué detecta	Ventajas	Inconvenientes
Southern blot	Genoma viral	Clonalidad	Sólo congelación No localizador
PCR	Genoma viral	Sensibilidad Parafina y congelación	No localizador
Hibridación in situ	ARN o DNA	Sensibilidad Localizador	Claro
Inmunohistoquímica	LMP-1 EBNA1 ZEBRA, etc.	Localizado Demostración de funcionabilidad	No siempre se detecta expresión

hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada y pancitopenia. La forma severa de CAEBV está asociada a altos niveles de viremia por EBV y a un patrón anormal de respuesta humoral. Además, una significativa proporción de pacientes con CAEBV desarrolla complicaciones severas con riesgo de vida que incluyen: un síndrome hemofagocítico, falla hepática, compromiso del sistema nervioso central y miocarditis. La evidencia acumulada indica que el hallazgo patogénico central de una CAEBV severa es una expansión clonal de células citotóxicas T o NK. Esta expansión clonal ha sido asociada a aberraciones clonales del genoma del EBV y al frecuente desarrollo en un linfoma T que incluye el linfoma tipo hidroa de los niños. Así, con el tiempo CAEBV se ha considerado como un desorden linfoproliferativo NK/T más que una simple respuesta aberrante a infección por EBV.¹³ Las presentaciones clínicas de CAEBV son variadas, pero los mayores signos y síntomas de la enfermedad son: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, disfunción hepática, trombocitopenia, anemia, linfadenopatía, hipersensibilidad a picaduras de mosquitos, erupción cutánea, lesiones cutáneas tipo hidroa vacciniforme, diarrea y uveítis. Al inicio de la enfermedad, alrededor del 40% de los pacientes tiene una enfermedad tipo MI. Los síntomas menos frecuentes son: pancitopenia, compromiso del sistema nervioso central, calcificación intracraneal, alteraciones digestivas, parotiditis, sinusitis y úlceras orales. El CAEBV puede tener complicaciones que amenazan la vida, tales como: síndrome hemofagocítico, linfoma maligno, coagulopatía diseminada, falla hepática, perforación del tracto digestivo, aneurismas de la arteria coronaria, compromiso del sistema nervioso central, miocarditis, neumonía intersticial y leucemia.¹⁴

Los hallazgos de laboratorio en pacientes con CAEBV generalmente muestran títulos altos del antígeno antiviral de la cápsula y del antiantígeno temprano difuso/restringido. Títulos anti-VCA IgM o anti-VCA IgA, los cuales son usualmente negativos en individuos sanos, son algunas ve-

**Foto 3.** HV en fase final a (2 x): extensa fibrosis y escasos infiltrados de tipo linfoplasmocitario con un patrón perianexial.

ces positivos en pacientes con CAEBV. De todos modos, los títulos altos contra estas proteínas del EBV no son necesarios para el diagnóstico de CAEBV. Muchos de los pacientes con CAEBV presentan anticuerpo EBNA positivo, pero un 20% puede ser negativo. En resumen, no hay tests serológicos que sean altamente sensitivos o específicos para el diagnóstico de CAEBV. La presencia de EBV en los tejidos afectados o en la sangre periférica es esencial para el diagnóstico de CAEBV. Los métodos para detectar EBV en tejidos o sangre periférica pueden realizarse mediante la detección de antígenos relacionados mediante inmunofluorescencia o inmunohistoquímica (cuadro 2). También se puede determinar el DNA del EBV en tejidos o sangre periférica mediante hibridación, Southern blot y PCR codificando fragmentos del RNA 1 en células infectadas por EBV.¹⁴

Manifestaciones cutáneas asociadas a infección latente de EBV y respuesta inmune del huésped

Hipersensibilidad a picaduras de mosquitos (HMB).

Linfocitosis de células NK y una infección latente por EBV se asocia a pacientes que presentan una severa hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos. Ésta se caracteriza por una reacción local de la piel y síntomas sistémicos tales como fiebre, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Los niveles de DNA del EBV en las células plasmáticas y en las células mononucleares periféricas están usualmente elevados en estos pacientes, comparados con pacientes sanos.¹⁵ Además, muchos de los pacientes con HMB tienen títulos altos de anticuerpos contra proteínas líticas tales como el antígeno viral de la cápsula y antígenos tempranos, lo que sugiere que el fenómeno repetitivo de reactivación del EBV actuaría como un evento promotor. Los infiltrados dérmicos a nivel de los sitios de reacción a la picadura de mosquitos están conformados por una densa infiltración de células T y NK con moléculas citotóxicas y una pequeña proporción de células positivas para EBER (EBV-encoded RNA).¹⁵ Se

ha demostrado que las células T serían CD4, y en estudios in vitro se ha visto que cuando se ponen juntas células CD4 y células NK, inducen la expresión de proteínas líticas de EBV en las células NK. Por lo tanto, los linfocitos CD4 son importantes para las reacciones primarias a picaduras de mosquitos y pueden tener una función importante en la reactivación de infecciones latentes del EBV en las células NK. Aunque una respuesta específica inmune mediada por células T CD4 parece ser un desencadenante importante, la respuesta subsiguiente de células T citotóxicas contra proteínas del ciclo lítico puede ser más responsable en la patogénesis de síntomas tipo MI en estos pacientes.¹⁶

Hidroa vacciniiforme y virus de Epstein-Barr

Desde el punto de vista clínico, la hidroa vacciniiforme (HV) es un desorden caracterizado por la presencia de pápulas y vesículas necróticas en las áreas expuestas con autorresolución en la vida adulta temprana (fotos 1 y 2). No se encuentran anomalías a nivel de estudio de laboratorio, en los que se incluye hematología, bioquímica, inmunología, bacteriología e investigaciones virales. Histológicamente las lesiones de HV muestran una necrosis epidérmica de grados variables, con una densa infiltración a nivel de la dermis papilar y media, con la presencia de linfocitos con atipia leve y un discreto epidermotropismo (foto 3). Con las técnicas de hibridación in situ se puede encontrar que del 3 al 10% de las células son positivas para EBER, las cuales se confirman mediante estudios de amplificación por PCR, por lo cual se dice que hay una fuerte evidencia en la relación patogénica de la HV y la infección por EBV.¹⁷

La HV generalmente se resuelve espontáneamente con la edad en muchos pacientes; sin embargo, se ha visto que algunos de éstos podrían progresar a linfoma en un tiempo variable de 2 a 14 años. Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden predecir la progresión (cuadro 3).¹⁷

CUADRO 3. Hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden predecir la progresión de HV a un linfoma

- 1- No resolución espontánea con la edad.
- 2- Empeoramiento de las erupciones asociadas a edema facial.
- 3- Complicaciones sistémicas tales como fiebre y daño hepático.
- 4- Infiltración superficial y profunda de células atípicas.
- 5- Incremento del número de células EBER +.
- 6- Episodios de hipersensibilidad a picaduras de mosquitos.
- 7- Títulos anormales de EBV.
- 8- Incremento del nivel de DNA EBV en la sangre.

Foto 4. Linfoma tipo Hidroa con extenso edema, infiltración, ulceración y cicatrización.

Foto 5. Linfoma tipo HV, edema facial con áreas ulceradas, cicatrizales y costrosas.

Linfoma tipo hidroa vacciniforme y virus de Epstein-Barr

Es un linfoma de alto grado, descrito principalmente en pacientes pediátricos que se presenta en áreas fotoexpuestas, con predominio de la región facial, y que semeja una HV.¹⁸ Clínicamente compromete la cara y algunas veces las extremidades. Dichas lesiones se caracterizan por la presencia de edema, úlceras, ampollas, costras y cicatrices. De manera diferente a la hidroa, las lesiones son más extensas y profundas. La cicatrización extensa y deformidad no son infrecuentes y con el tiempo pueden presentar síntomas sistémicos con un pronóstico reservado¹⁹ (fotos 4 y 5). Desde el punto de vista histológico se observa una población de linfocitos T de tamaños pequeños y medianos localizados en la dermis y subcutis; algunas veces hay un angiotropismo y epidermotropismo marcado. Cuando existe extensión hacia el tejido celular subcutáneo se observa un patrón de paniculitis lobulillar (fotos 6 y 7). Mediante inmunohistoquímica se observa la presencia de linfocitos T, con positividad para CD45RO, CD43, CD2, CD3 y CD8. El CD4, CD56, CD57 y CD7 son negativos y se detecta la presencia de EBV.²⁰ El diagnóstico diferencial principal es un linfoma NK, además de la micosis fungoide, el linfoma paniculítico, el linfoma T periférico y el linfoma anaplásico cutáneo.¹⁹ Desde el punto de vista histológico, el linfoma NK es muy similar al linfoma tipo hidroa, aunque el primero puede ocurrir en otros lugares extranasales; y desde el clínico, las lesiones tipo hidroa no han sido descritas en este tipo de tumores.²¹ También desde el punto de vista inmunohistoquímico el linfoma tipo HV no expresa marcadores típicos del linfoma NK tales como CD56 y CD57, y el linfoma NK no expresa rearrreglo monoclonal gamma. El linfoma paniculítico subcutáneo puede semejar un linfoma tipo hidroa, pero se diferencia porque muestra lesiones paniculíticas sin presencia de eritema suprayacente y no se asocia a EBV. La patogénesis del linfoma tipo hidroa ha sido relacionado con el EBV en cierto tipo de pacientes oriundos de México, Perú y Bolivia, así como en pacientes de Asia.²⁰

Linfomas NK/T asociados al virus de Epstein-Barr

El linfoma NK/T tiene baja prevalencia en Occidente (1,5%); sin embargo, en Asia y algunos países sudamericanos es más alta (2,6-7%). Esta entidad se presenta frecuentemente en adultos, con predominio del sexo masculino, en la quinta década de la vida. Es agresiva, con una sobrevida de 5 meses para pacientes con compromiso cutáneo y extracutáneo; en pacientes que presentan sólo compromiso cutáneo se ha comunicado hasta 27 meses de sobrevida. El diagnóstico puede resultar difícil y necesita muchas veces varias biopsias para lograrlo. La quimioterapia sistémica y el trasplante de médula ósea parecen ser las terapias de elección en este tipo de enfermedades. La forma de presenta-

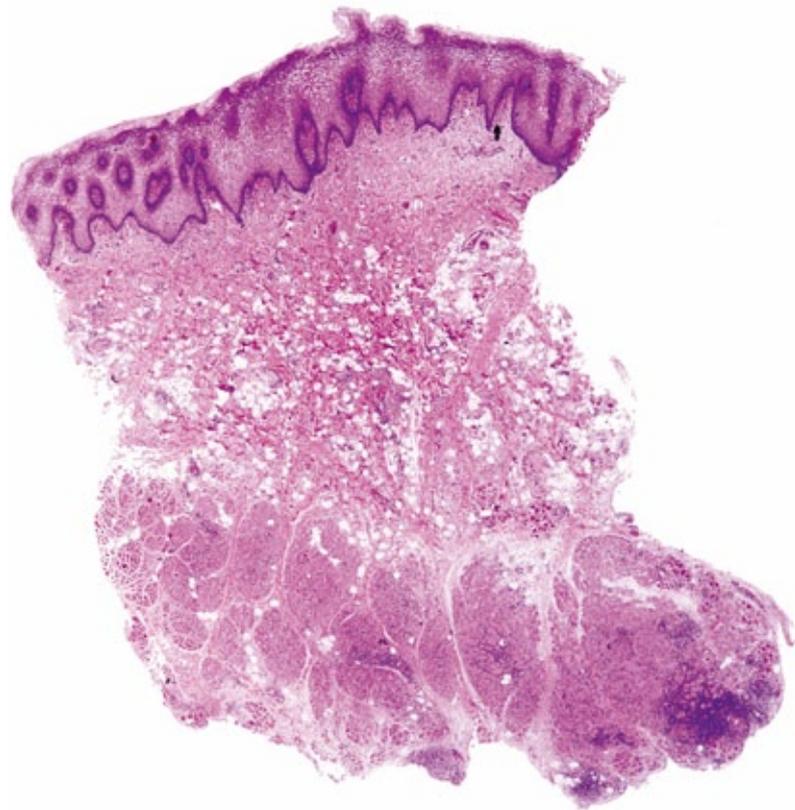


Foto 6. Linfoma tipo HV (aumento 2 x): denso infiltrado de tipo linfoide con predominio de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

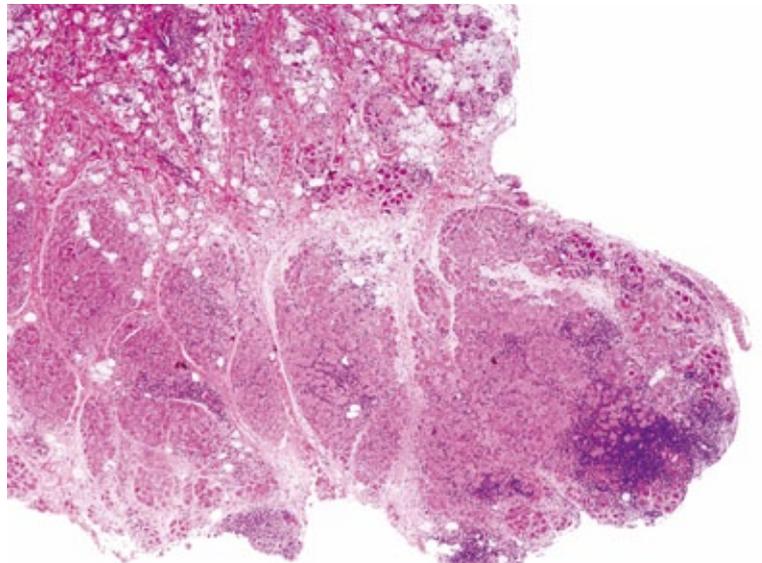


Foto 7. Linfoma tipo HV (aumento 20 x): denso infiltrado de tipo linfoide con predominio de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo.



Foto 8. Granuloma letal de la línea media; se observa un aspecto granulomatoso e infiltrativo de la lesión.

ción clínica más típica es la obstrucción nasal y tumefacción facial. Las lesiones son destructivas y progresivas, pueden estar restringidas a cavidad nasal o afectar estructuras vecinas. La afectación de ganglios y sintomatología sistémica es muy rara.²¹

La asociación de la infección latente de EBV con linfomas NK/T es menos común que los linfomas B, pero sus hallazgos clínicos e histológicos son lo suficientemente característicos para predecir la presencia de infección por EBV. El linfoma extranodal tipo nasal es el prototipo de los linfomas NK/T asociados a EBV; nace preferentemente en las cavidades nasales y afecta frecuentemente la nasofaringe, el paladar, la piel, las partes blandas, el tracto gastrointestinal y los testículos (foto 8). Las células neoplásicas, en la mayoría de los casos, parecen ser un linaje de tipo NK, pero en raras ocasiones muestran un fenotipo citotóxico T, por lo tanto se designa como linfoma NK/T. Los casos que comprometen la cavidad nasal son idénticos a la categoría previa e incluyen linfoma nasal, linfoma angiocéntrico y linfoma letal de la línea media. La destrucción angiocéntrica y angiodestructiva es la marca de los linfomas NK/T, sumado a la ulceración prominente y la necrosis extensa (fotos 9 y 10). Las células neoplásicas de los casos típicos expresan CD2, CD56 y moléculas citotóxicas tales como TIA 1 y granzima B sin CD3 de superficie. EBV está frecuentemente presente en las células neoplásicas en la forma episomal.²²

Conclusión

En resumen, el espectro clínico de los procesos cutáneos asociados a EBV son variados y muchas veces pueden ser superpuestos, por lo tanto siempre es necesario realizar una adecuada historia clínica y descripción muy cuidadosa de las lesiones. A lo anterior deben agregarse los estudios complementarios de laboratorio, así como técnicas de detección del virus que deben ser realizadas de la forma más completa posible.

Bibliografía

1. Strauss S.E., Cohen J.I., Tosato G., Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management, *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118: 45-58.
2. Baer R., Bankier A.T., Biggin M.D., Deininger P.L. et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome, *Nature*, 1984, 310: 207-211.
3. Iwatsuki K., Ohtsuka M., Harada H., Han G. et al. Clinicopathologic manifestations of Epstein-Barr virus-associated cutaneous lymphoproliferative disorders, *Arch. Dermatol.*, 1997, 133: 1081-1086.
4. Catalina M.D., Sullivan J.L., Bak K.R., Luzuriaga K. Differential evolution and stability of epitope-specific CD8 (+) T cell responses in EBV infection. *J. Immunol.*, 2001, 167: 4450-4457.
5. Ambinder R.F., Mann R.B. Detection and characterization of Epstein-Barr Virus in clinical specimens, *Am. J. Pathol.*, 1994, 145: 239-252.
6. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection, *N. Eng. J. Med.*, 2000, 343: 481-492.
7. Cohen J.I. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency, *Medicine*, 1991, 70: 137-160.
8. Miyashita E.M., Yang B., Babcock G.J., Thorley-Lawson D.A. Identification of the site of Epstein-Barr virus persistence in vivo as a resting B cell, *J. Virol.*, 1997, 71: 4882-4891.
9. Lajo A., Borque C., Del Castillo F., Martin-Ancel A. Mononucleosis caused by Epstein Barr virus and cytomegalovirus in children: A comparative study of 124 cases, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13: 56-60.
10. Jenson H.B. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis, *Curr. Opin. Pediatr.*, 2000, 12: 263-268.
11. Iwatsuki K., Tsugiki M., Tagami H., Yamada M. Infectious mononucleosis-like manifestations. An adverse reaction to sulfasalazine, *Arch. Dermatol.*, 1984, 120: 964-965.
12. Konno M., Kikuta H., Ishikawa V., Takada K. et al. A possible association between hepatitis B antigen-negative infantile papular acrodermatitis and Epstein-Barr virus infection, *J. Pediatr.*, 1982, 101: 222-226.
13. Kikuta H., Taguchi Y., Tomizawa K., Kojima K. et al. Epstein-Barr virus genomepositive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease, *Nature*, 1988, 333: 455-457.
14. Alfieri C., Ghibu F., Joncas J.H. Lytic, nontransforming Epstein-Barr Virus (EBV) from a patient with chronic active EBV infection, *Can.*

Med. Assoc. J., 1984, 131: 1249-1252.

15. Asada H., Miyagawa S., Sumikawa Y., Yamaguchi Y. *et ál.* CD4+ T-lymphocyte-induced Epstein Barr virus reactivation in a patient with severe hypersensitivity to mosquito bites and Epstein Barr virus-infected NK cell lymphocytosis, *Arch. Dermatol.*, 2003, 139: 1601-1607.
16. Tokura Y., Ishihara S., Tagawa S., Seo N. *et ál.* Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural Killer cell leukemia/lymphoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 45: 569-578.
17. Goldgerier M.H., Nordlund J.J., Lucky A.W., Sibrack L.A. *et ál.* Hydroa vacciniforme – diagnosis and therapy, *Arch. Dermatol.*, 1982, 118: 588-591.
18. Ruiz-Maldonado R., Parrilla F.M., Orozco-Covarrubias M.L., Ridaura C. *et ál.* Edematous, scarring vasculitic panniculitis: a new multisystemic disease with malignant potential, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 32: 37-44.
19. Magana M., Sangüeza P., Gil-Beristain J., Sánchez-Sosa S., *et ál.* Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38: 574-579.
20. Iwatsuki K., Ohtsuka M., Akiba H., Kaneko F. Atypical hydroa vacciniforme in childhood: from a smoldering stage to Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancy (Letter), *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 40: 283.
21. Harabuchi Y., Yamanaka N., Kataura A., Imai S. *et ál.* Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma, *Lancet*, 1990, 335: 128-130.
22. Rowe M., Lear A., Croom-Carter D., Davies A.H. *et ál.* Three passways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA I-positive latency in B lymphocytes, *J. Viol.*, 1992, 66: 122-131.

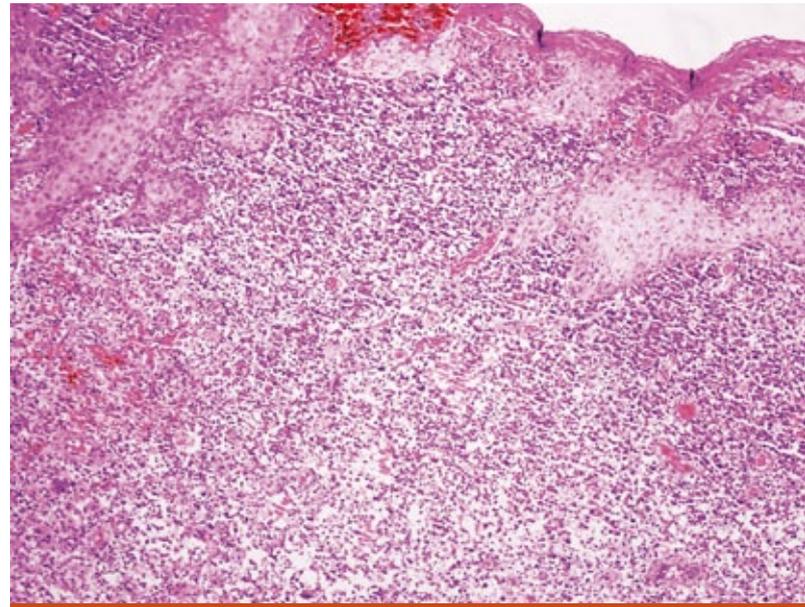


Foto 9. Granuloma letal de la línea media (20 x): denso infiltrado linfoide con una marcada atipia y numerosos detritus celulares.

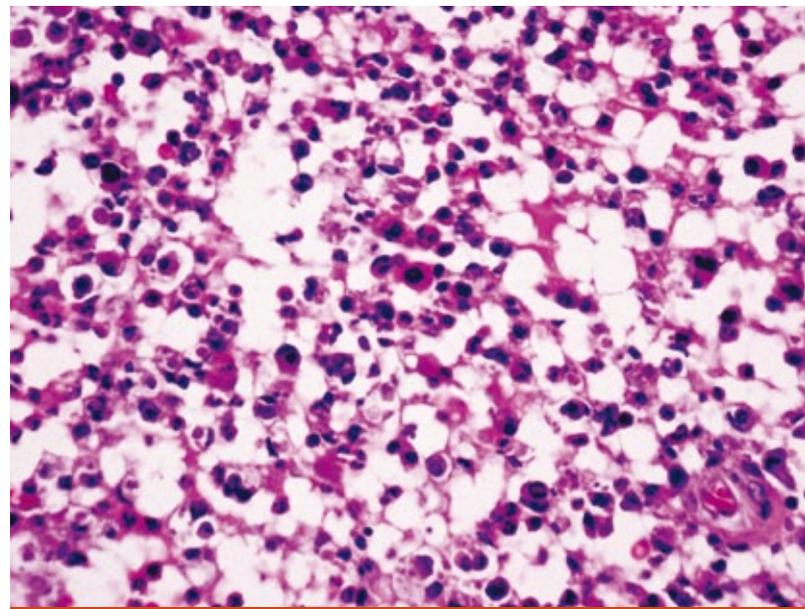


Foto 10. Granuloma letal de la línea media (40 x): denso infiltrado linfoide con una marcada atipia y numerosos detritus celulares.

Cuestionario de autoevaluación

(señale las opciones correctas)

1. El virus de Epstein-Barr es:

- a. Un virus DNA
- b. Un virus herpes
- c. Un virus herpes del género gamma 1
- d. Todas las anteriores

2. La principal vía de entrada del virus al organismo es:

- a. Digestiva
- b. Sanguínea
- c. Sexual
- d. Respiratoria

3. La persistencia y el potencial oncogénico del virus puede ser atribuido a:

- a. Capacidad del virus de mantener su genoma viral
- b. Evasión del sistema inmune
- c. Habilidad de activar las vías de crecimiento celular
- d. Todas las anteriores

4. Son características de la infección crónica por virus de Epstein-Barr todas las siguientes excepto:

- a. Un proceso tipo mononucleosis infecciosa mayor a 6 meses
- b. Pacientes con inmunodeficiencia
- c. Evidencia serológica de virus de Epstein-Barr
- d. Los signos y síntomas son secundarios a una expansión clonal de virus de Epstein-Barr

5. Son características de la hipersensibilidad a los mosquitos en pacientes infectados con virus de Epstein-Barr los siguientes hallazgos excepto:

- a. Una reacción cutánea exagerada a las picaduras de mosquitos
- b. Síntomas sistémicos asociados a la picadura de mosquitos
- c. Niveles séricos de DNA anti-EBV normales
- d. Adenomegalias

6. Se puede definir como hidroa atípica aquella con los siguientes hallazgos excepto:

- a. Mejora con la edad
- b. Presenta un edema progresivo
- c. Se asocia a síntomas sistémicos
- d. Las biopsias muestran un infiltrado atípico

7. El linfoma tipo hidroa vacciniforme tiene como características:

- a. Predomina en pacientes pediátricos
- b. Se localiza preferentemente en regiones fotoexpuestas
- c. Las lesiones son más extensas que la hidroa y dejan cicatrices
- d. Todas las anteriores

8. La principal diferencia inmunohistoquímica entre el linfoma tipo hidroa vacciniforme y el granuloma letal de la línea media es:

- a. Marcan ambos para CD3 y CD45RO
- b. Presenta positividad para EBV por inmunomarcación
- c. Presentan negatividad para CD20, CD79 a y CD68
- d. Los linfomas tipo hidroa son negativos para CD56 y CD57, mientras que el granuloma de la línea media es positivo para CD56 y CD57

9. El mejor tratamiento para el linfoma NK es:

- a. Radioterapia
- b. Quimioterapia
- c. Trasplante de médula ósea
- d. Quimioterapia más trasplante de medula ósea

10. La técnica más indicada para la detección de EBV es:

- a. Southern Blot
- b. PCR
- c. Hibridación in situ
- d. Todas

Respuestas correctas vol. XVII - N° 2 2011

1-c; 2-a; 3-d; 4-b; 5-c; 6-d; 7-a; 8-c; 9-a; 10-a