

El **virus de la mononucleosis** y su vínculo con otras enfermedades

Tratamiento inmunomodulador y manejo terapéutico

¿Cómo el virus de Epstein-Barr afecta a la salud?

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un patógeno ubicuo, muy extendido en la población, que se transmite de forma oral generalmente en la infancia o la adolescencia. La infección primaria puede ser subclínica o causar un cuadro de **mononucleosis infecciosa**¹. Sin embargo, este virus, que no se elimina del organismo, se ha ligado etiológicamente con otras muchas enfermedades crónicas, desde enfermedades linfoproliferativas a enfermedades autoinmunes, y es cada vez más común encontrarlo **reactivado en multitud de patologías**^{1,2}.

Diversos factores relacionados con inmunosupresión (estrés crónico, infecciones...) favorecen la reactivación esporádica del virus de su latencia.

Enfermedades típicamente relacionadas con el virus de Epstein-Barr¹⁻⁴

- Mononucleosis infecciosa
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de Hodgkin
- Carcinoma nasofaríngeo
- Carcinoma gástrico
- Linfoma después de trasplante de células madre

Patologías comunes en la práctica clínica con asociación al virus de EBV^{1,5-15}

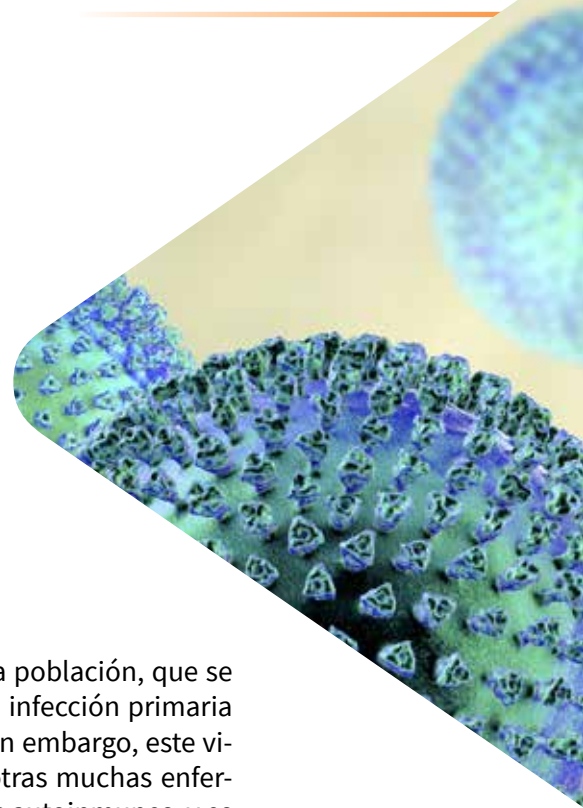
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Tiroiditis autoinmune
- Lupus eritematoso sistémico
- Long COVID
- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Fatiga crónica
- Depresión
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Liquen plano
- Eritema multiforme

Ciclo viral

El virus de Epstein-Barr se transmite principalmente al huésped susceptible a través de la saliva. Tras la infección, penetra en el organismo a través de las vías respiratorias superiores, se replica en las células epiteliales de la orofaringe e infecta los linfocitos B, desde los cuales se disemina a ganglios linfáticos, sangre y mucosas. En las células B, el virus puede permanecer latente, mantenido de forma episomal en el núcleo celular¹⁶⁻¹⁸.

Respuesta inmune frente al EBV

El control de la infección primaria por EBV requiere tanto de la acción de la inmunidad celular como de la humoral, aunque la respuesta de las células Natural Killer, linfocitos TCD4+ y linfocitos TCD8+ citotóxicos es clave para mantener bajo control la proliferación de las células B infectadas. Tras la primoinfección, el EBV es principalmente mantenido bajo control por la actividad de células T de memoria¹⁹.








1 ¿Cuándo sospechar de una infección por EBV?

Los síntomas de la **mononucleosis infecciosa** pueden incluir fatiga, malestar, dolor de cabeza, fiebre, dolor de garganta, náuseas, inflamación de los ganglios linfáticos, esplenomegalia¹.

Por otro lado, la aparición de fatiga o agotamiento inexplicable, episodios de fiebre de etiología desconocida, rinitis o sinusitis crónica, así como molestias articulares o sudores nocturnos pueden ser señales de una **reactivación del virus de Epstein-Barr**²⁰. Sin embargo, son signos poco específicos, que requieren de un diagnóstico diferencial.

Asimismo, la presencia de una reactivación por EBV puede sospecharse particularmente en ciertas enfermedades autoinmunes, en casos de linfoma, en pacientes con infecciones recurrentes, o incluso en pacientes sometidos a condiciones estresantes. De hecho, el estrés puede ocasionar una supresión de la inmunidad celular, que a su vez favorece la reactivación de una infección latente²⁰.

	Dolor de garganta e inflamación de los ganglios cervicales
	Dolor articular y muscular
	Picos de fiebre de origen desconocido
	Malestar general y sensación de debilidad
	Falta de energía y fatiga severa

Este virus también puede sospecharse en pacientes con esclerosis múltiple o síndrome de fatiga crónica^{8,20}, así como se ha reportado su reactivación en pacientes que sufren de Long COVID⁵.

2 Diagnosticar el EBV

El diagnóstico serológico de la infección por EBV es el más habitual y comúnmente utilizado en la práctica clínica

El test serológico se basa en la detección de anticuerpos IgM e IgG frente los principales antígenos virales, concretamente: antígenos de la cápsida vírica (viral capsid antigens, VCAs), antígenos precoces (early antigens, EA), antígenos nucleares específicos (Epstein-Barr nuclear antigens, EBNA).

En el Espacio Profesional de la web de AEMI encontrará todos los detalles para conocer más sobre el diagnóstico del EBV, cómo realizarlo y en qué casos puede ser interesante complementar la serología con otros métodos de diagnóstico como el tipaje linfocitario u otros.

	VCA (IgG)	VCA (IgM)	EBNA (IgG)	EA (IgG)
Infección aguda	±	+	-	+
Infección antigua	+	-	+	-
Reactivación	+	±	+	±

Tabla 1: El diagnóstico diferencial de la infección del EBV

3 Tratar con enfoque inmunomodulador: microinmunoterapia

En las infecciones por EBV, las posibilidades terapéuticas son aún limitadas, basadas específicamente en el alivio sintomático, y orientadas casi exclusivamente a la infección aguda: antivirales, antipiréticos, analgésicos o corticoesteroides en el caso de complicaciones, además de medidas de hidratación y descanso.

Un enfoque inmunomodulador en el abordaje de las enfermedades asociadas a la reactivación viral y el control de la infección persistente ofrece un valor añadido diferencial por su doble propósito:



Limitar la multiplicación viral, para evitar la propagación del virus a otras células.



Optimizar la inmunovigilancia, favoreciendo una respuesta inmunitaria eficiente frente al virus.

Existen opciones terapéuticas específicas para tratar la infección por EBV y sus consecuencias asociadas.

La microinmunoterapia es un tratamiento que utiliza moléculas inmunológicamente activas para regular y apoyar la inmunidad natural en el control de la infección, limitando a su vez la replicación viral²¹⁻²⁴.

Su diseño único garantiza:



Manejo de la infección aguda y de los trastornos asociados a la reactivación viral.



Buena tolerabilidad. Debido a sus bajas dosis, no suele presentar efectos adversos.



Compatibilidad con otros tratamientos, no hay riesgo de interacciones en pacientes polimedcados.



Toma fácil y adaptada a pacientes de todas las edades.

4 Ejemplos clínicos de la Dra. Cristina Zemba, médica dermatóloga:

“En la práctica clínica diaria de mi especialidad, suelo explorar la reactivación del virus Epstein Barr en afecciones crónicas de causa poco clara, en infecciones virales que no responden bien al tratamiento instaurado y en patologías como el liquen plano, la psoriasis, la alopecia areata o las toxicodermias.”

► **CASO 1:** Varón de 32 años con erupción pruriginosa diseminada en tronco y extremidades, de 4 meses de evolución, diagnosticada por biopsia como pitiriasis liquenoide. 6 meses antes había pasado la COVID-19 con mucha fiebre y cefaleas. Tenía antecedentes de mononucleosis a los 15 años. En este contexto, se piensa que la infección por SARS CoV-2 puede haber inducido una reactivación del virus Epstein-Barr. Efectivamente, los resultados de la serología son compatibles con la reactivación viral. Se inició tratamiento con la **fórmula de microinmunoterapia EBV** resultando un aclaramiento de las lesiones a los 4 meses.

► **CASO 2:** Mujer de 38 años con abundantes condilomas vulvo-genitales. Las citologías son negativas. Se inicia tratamiento con **fórmula de microinmunoterapia PAPI** y crioterapia lesional una vez al mes. Dado que a los 6 meses no había mejorado y las lesiones eran muy rebeldes, se sospecha la posibilidad de una reactivación del

virus de Epstein-Barr, ya que la paciente sufría de estrés crónico. Presenta serología compatible con la reactivación viral. Se añade **fórmula EBV** a la **fórmula PAPI** y en 1 mes los condilomas comenzaron a remitir, habiendo desaparecido a los 2 meses del tratamiento conjunto.

► **CASO 3:** Varón de 45 años con herpes genital recidivante de 2 años de evolución y recidivas 1 o 2 veces al mes. Se le prescribe tratamiento supresor con antivirales durante 6 meses. A pesar del tratamiento, sigue teniendo brotes, pero bimensuales. Al suspender los antivirales, vuelve a brotes quincenales. Es entonces cuando acude a la consulta de microinmunoterapia y se le prescribe la **fórmula HERP**. La toma durante 4 meses y, a pesar de que los brotes son menos intensos, sigue recidivando cada mes y medio. Es entonces cuando se solicita tipaje linfocitario y serología EBV. La serología es compatible con un contexto de “mononucleosis crónica”. Por ello, a la **fórmula HERP** se añade la **fórmula EBV**. A partir de ese momento los brotes cesan.

La posología de cada fórmula de microinmunoterapia es dependiente de cada caso y de la patología a tratar. ¡Profundice y encuentre más información en el Espacio Profesional de la web de AEMI!

Referencias bibliográficas

1. Fugl, A. & Andersen, C. L. Epstein-Barr virus and its association with disease - A review of relevance to general practice. *BMC Family Practice* vol. 20, 62 (2019).
2. Sarwari, N. M., Khoury, J. D. & Hernandez, C. M. R. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematol.* 16, 1–6 (2016).
3. Ng, S. B. & Khoury, J. D. Epstein-Barr virus in lymphoproliferative processes: An update for the diagnostic pathologist. *Adv. Anat. Pathol.* 16, 40–55 (2009).
4. Zapatka, M. et al. The landscape of viral associations in human cancers. *Nat. Genet.* 52, 320–330 (2020).
5. Gold, J. E., Okyay, R. A., Licht, W. E. & Hurley, D. J. Investigation of long covid prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens* 10, 763 (2021).
6. Jones-Brando, L. et al. Atypical immune response to Epstein-Barr virus in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 264, 221–226 (2020).
7. Goetgebuer, R. L., van der Woude, C. J., de Ridder, L., Doukas, M. & de Vries, A. C. Clinical and endoscopic complications of Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: an illustrative case series. *Int. J. Colorectal Dis.* 34, 923–926 (2019).
8. Bjornevik, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (80-.). 375, 296–301 (2022).
9. Lossius, A., Johansen, J. N., Torkildsen, Ø., Vartdal, F. & Holmoy, T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses* 4, 3701–3730 (2012).
10. Turnbull, N., Hawkins, D., Atkins, M., Francis, N. & Roberts, N. Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection. *Clin. Exp. Dermatol.* 39, 154–157 (2014).
11. Mašlińska, M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 31, 475–483 (2019).
12. Houen, G. & Trier, N. H. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 11, 3334 (2021).
13. Ashraf, S. et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 49, 969–976 (2020).
14. Assaad, S. N., Meheissen, M. A., Elsayed, E. T., Alnakhal, S. N. & Salem, T. M. Study of Epstein-Barr virus serological profile in Egyptian patients with Hashimoto's thyroiditis: A case-control study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 20, 100222 (2020).
15. Vindegaard, N., Petersen, L. V., Lyng-Rasmussen, B. I., Dalsgaard, S. & Benros, M. E. Infectious mononucleosis as a risk factor for depression: A nationwide cohort study. *Brain. Behav. Immun.* 94, 259–265 (2021).
16. Smatti, M. K. et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front. Oncol.* 8, 211 (2018).
17. Shannon-Lowe, C. & Rowe, M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. *Curr. Opin. Virol.* 4, 78–84 (2014).
18. Grinde, B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *Journal of Oral Microbiology* 5, 22766 (2013).
19. Tangye, S. G., Palendira, U. & Edwards, E. S. J. Human immunity against EBV—lessons from the clinic. *J. Exp. Med.* 214, 269–283 (2017).
20. Sausen, D. G., Bhutta, M. S., Gallo, E. S., Dahari, H. & Borenstein, R. Stress-Induced Epstein-Barr Virus Reactivation. *Biomol.* 11, 1380 (2021).
21. Floris, I., García-gonzález, V., Palomares, B., Appel, K. & Lejeune, B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH[®] Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. 2020, (2020).
22. Jacques, C. et al. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LEID Exhibits an Immunostimulant Effect by Boosting Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Int. J. Mol. Sci.* 23, (2021).
23. Floris, I., Chenuet, P., Togbe, D., Volteau, C. & Lejeune, B. Potential Role of the Micro-Immunotherapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. *Dose. Response.* 18, (2020).
24. Jacques, C., Chatelais, M., Fekir, K., Brulefert, A. & Floris, I. The Unitary Micro-Immunotherapy Medicine Interferon- γ (4 CH) Displays Similar Immunostimulatory and Immunomodulatory Effects than Those of Biologically Active Human Interferon- γ on Various Cell Types. *Int. J. Mol. Sci.* 23, (2022).



Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36 - 08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

 @aemi_microinmunoterapia

 @microinmunoterapia

Amplíe la información de este documento y profundice en todos los detalles del diagnóstico y posterior tratamiento del virus de Epstein-Barr a través de todos los materiales que tiene a su disposición **en el Espacio Profesional de la web de AEMI.**

www.aemi.es

Acceda al Espacio Profesional

