

## EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y DOS TIPOS DE CANCER HUMANO: UN ENFOQUE EPIDEMIOLOGICO

Gerardo Serrato Ch. \*

### Resumen

*La presente revisión expone brevemente algunos aspectos epidemiológicos relevantes, usualmente asociados al desarrollo de tumores, siendo éstos el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Se nota que existe además una íntima relación entre la mononucleosis infecciosa y el virus de Epstein-Barr. (Rev Cost Cienc Méd Dic 1980; 1(2): 149-154)*

### Introducción

Existe una importante diferencia entre el enfoque dado por el investigador experimental con respecto al del epidemiólogo en relación a la probable etiología del cáncer.

Los primeros consideran al cáncer como un proceso en varias etapas, teniendo como origen la transformación de una célula normal en una cancerosa, esto en un organismo incapaz de rechazar este clon de células cancerosas.

Para los epidemiólogos, el cáncer no es una enfermedad, pero sí una multiplicidad de enfermedades teniendo ellas diferentes causas.

Desde el punto de vista de la Salud Pública, tanto el agente etiológico como los cofactores asociados, son considerados como “factores de riesgo”(1). En las últimas décadas, el enfoque epidemiológico ha sido utilizado en la investigación del agente causal y se ha demostrado que al menos cuatro etapas son necesarias para esclarecer el posible papel de los virus en el desarrollo de tumores en humanos (1,2):

1. Establecer una asociación entre “marcadores virales” y un determinado tipo de cáncer, a nivel celular.
2. Un estudio de la historia natural, tanto del agente etiológico como del tumor en sí.
3. Un estudio epidemiológico, usualmente de tipo prospectivo.
4. Una intervención directa contra el virus, algún factor o evento que facilite la potencial oncogenicidad del agente viral.

### El virus de Epstein-Barr. (VEB) y enfermedades asociadas

- A) **Mononucleosis infecciosa:** El establecimiento de la relación causal entre el VEB, la infección primaria y el desarrollo de la mononucleosis infecciosa (MI) es un ejemplo clásico de un proceso retrospectivo para probar una relación causal (2). Evans (3) y Niederman (4) observaron de que personas con muy alto riesgo de contraer MI eran adolescentes con bajo título de anticuerpos neutralizantes contra el VEB; entre éstos, aquéllos que llegan a ser infectados entre los 15 y 18 años, cerca de un 12 por ciento desarrolla la enfermedad (4).

---

\* Laboratorio Clínico, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica.

Este descubrimiento establece una íntima relación entre un virus ubicuo y una enfermedad bastante frecuente en climas templados y en grupos de alta estratificación socio-económica.

**B) Linfoma de Burkitt (LB):** En la zona ecuatorial, por lo menos un 95 por ciento de los linfomas que presentan la epidemiología, la clínica y otras características del LB, tienen una estrecha asociación con el VEB. La presencia de ADN viral y antígenos nucleares específicos para el virus en las células tumorales son de gran valor en este fundamento, así como la elevada reactividad serológica hacia el VEB en linfocitos humanos B (que representa el tipo de células del LB). Las propiedades *in vivo* del virus conducen a la formación de un linforretículo-sarcoma, similar al LB en algunos primates (5).

**C) Carcinoma nasofaríngeo:** La asociación entre el carcinoma nasofaríngeo (CNF) y el VEB, está basada en un tipo de datos similares a los del LB.

Un punto importante es la frecuencia para este carcinoma en zonas de alto, intermedio y bajo riesgo, en contraste con la situación del LB. Otro aspecto importante viene a ser el hecho de que “marcadores” linfotrópicos son segregados en los epitelios de las células tumorales (NAEB) y ADN viral y no dentro de los linfocitos, infiltrando el tumor (6, 10).

### **El estudio de la historia natural de la infección y el cáncer**

**A) Epidemiología del linfoma de Burkitt:** Los hallazgos clínicos del LB fueron descritos en el trabajo original de Burkitt (5) en 1962, quien demostró que este tumor de la infancia (5-10 años de edad) estaba relacionado a elevadas temperaturas (60°C), alta precipitación pluvial y altitud (1500 metros sobre el nivel del mar) en zonas tropicales.

Su distribución geográfica sugiere la presencia de un insecto vector.

Recientemente, Williams y cols. (7) describen una variación en la incidencia del LB, de acuerdo a las estaciones del año en Uganda, ya que encontraron que la frecuencia de tumores diagnosticados en la segunda parte del año era el doble que en los primeros seis meses. Aún más, no se reportaron casos de LB en niños menores de un año de edad y los casos encontrados eran emigrantes de zonas consideradas como de alto riesgo. Tanto el VEB como la malaria se han observado en las mismas zonas geográficas, lo que supone un factor ambiental común o asociado.

**B) Epidemiología del carcinoma nasofaríngeo:** En contraste, la epidemiología del CNF apunta hacia el importante papel de los factores genéticos.

Estudios llevados a cabo por Anderson (8), revelan que la transmisión es probablemente por vía genética. Este tipo de cáncer ocurre frecuentemente en la quinta década de vida y se ha demostrado su prevalencia en descendientes de chinos originarios de Cantón. Investigaciones en marcadores genéticos sanguíneos asociados a este tipo de carcinoma demostraron que el haplotipo FILA ( $A_2 - B_{Sin_2}$ ), propio de la raza china se asocia como un factor de alto riesgo, asimismo, otro antígeno, el  $W_{17}$ , se halla asociado fuertemente al CNF.

**C) Epidemiología de la infección por el virus de Epstein-Barr:** El amplio conocimiento de que hoy día disponemos sobre el comportamiento epidemiológico del VEB en poblaciones de alto riesgo para

mononucleosis infecciosa conduce al descubrimiento de cohortes de adolescentes con riesgo de desarrollar infección. La edad en que la infección puede afectar el potencial oncogénico del virus y su importancia están en relación a su variación con respecto a una determinada área geográfica (9). Diferencias significativas han sido observadas al comparar la incidencia por MI en Uganda, Singapur y Hong Kong.

### **Estudios prospectivos para demostrar la hipótesis de relación entre el virus de Epstein-Barr y el desarrollo de tumores**

**A) Estudio prospectivo del linfoma de Burkitt:** En base a las observaciones que se tenían a mano en 1970, se formularon tres hipótesis tendientes a relacionar el VEB con el desarrollo de tumores. Cada hipótesis puede ser probada en base a un estudio prospectivo por comparación del perfil inmunológico que presenta el VEB en el paciente con un "pretumor" en relación a individuos de la misma edad y sexo.

1. El VEB es pasajero, no asociado por casualidad con el LB, si fuese así, los perfiles inmunológicos de los pretumores no variarían de los controles en la población en general.
2. Resultados recientes obtenidos del estudio de la infección primaria de LB, siguen el patrón de la MI. En este caso, el suero obtenido antes del período de incubación puede ser negativo por VEB o aún cuando es recolectado durante el período de incubación.
3. El LB ocurre en niños que previamente han tenido una larga exposición al VEB. El suero de pacientes en fase de pretumor puede mostrar altos títulos de anticuerpos, comparados con el resto de la población.

En 1972, la Agencia para Investigación en Cáncer, diseñó un estudio prospectivo, en Uganda, donde fueron estudiados y registrados cerca de 42.000 niños entre 1 y 8 años de edad. Hasta la fecha, solamente 14 casos de LB han aparecido entre éstos.

Otros estudios llevados a cabo por Henle *et al.* (2) apoyan la hipótesis número 3, indicando que los anticuerpos contra el VEB no protegen contra el desarrollo del Linfoma de Burkitt, aparece como consecuencia de una larga infección por el VEB. Estos resultados también favorecen el importante papel que puede desempeñar la infección del recién nacido en relación con el desarrollo de tumores.

**B) Carcinoma nasofaríngeo:** La demostración de la hipótesis que relaciona la infección del VEB y el carcinoma nasofaríngeo resulta bastante difícil, ya que existen largos periodos que se superponen entre la infección primaria por el VEB y el desarrollo del tumor. El principal problema aquí es conocer si una reactivación de una infección latente puede constituir un acontecimiento carcinogénico en cada caso particular.

Se ha observado en poblaciones masculinas de chinos cantonenses de edades entre 45 y 49 años, una aparición de carcinoma de 90 por 100.000. Un estudio posterior, en el cual se siguió el curso de un grupo de 5000 individuos por un período de cinco años, demostró que solamente 25 representaron características inmunológicas compatibles con la fase de "pretumor".

Tal y como se ha descrito previamente, pareciera que existe otro factor asociado al CNF. Otra probable hipótesis podría implicar que ciertas características inmunogénicas favorecen la potencialidad oncogénica del VEB (10).

## Profilaxis de la infección por el virus de Epstein-Barr

El problema de mayor importancia lo constituye el hecho de que el VEB y sus enfermedades asociadas como la MI y el LB no representan un grave peligro a la salud pública, como para justificar una vacunación masiva en niños. El CNF sin embargo representa el tumor más común en ciertas regiones del Sudeste Asiático y podrán tomarse ciertas medidas preventivas necesarias para su erradicación.

Epstein, en el año 1976 planteó la urgente necesidad de desarrollar vacunas con el propósito de utilizarlas en la prevención del LB y en el CNF. Estudios preliminares, provenientes de diferentes laboratorios sugieren que cepas del VEB pueden existir y la cepa HRIK, creada en el laboratorio es un claro ejemplo de una cepa estable del VEB (8).

**A) Linfoma de Burkitt:** Además de la vacuna, puede intervenir contra la infección neonatal causada por el VEB por medio de una adecuada higiene del recién nacido. El hecho de que no halla gran incidencia de casos de LB en zonas urbanas de las principales ciudades del Africa ecuatorial implica el papel preponderante que desempeñan los estratos socioeconómicos además de otros factores del LB.

**B) Carcinoma nasofaríngeo:** Medidas preventivas contra cualquier factor asociado al CNF aún están fuera de nuestro alcance. Estudios preliminares sugieren que las nitrosaminas presentes en el pescado salado de la dieta de los chinos de Cantón puede ser un factor de alto riesgo en esa población, sin embargo, los datos disponibles indican que emigrantes con diferente estilo de vida también presentan CNF (8).

Una posible prevención en un futuro, podría ser la reactivación de una infección latente por el VEB, tal y como lo sugieren los hallazgos inmunológicos de los casos pretumor o por ejemplo como se ha demostrado en la reactivación de las infecciones latentes por Herpes virus.

Así pues, las últimas metas van mucho más lejos aún del CNF y la investigación del cáncer. Deberá constituir una prioridad en la investigación médica tal y como las infecciones herpéticas recurrentes, tanto el labial como el genital que afecta a millones de personas en todo el mundo.

## Agradecimiento

A mis colegas y amigos Dr. Gabriel Muñoz C. y Dra. Jessie Orlich M., por su consejo y crítica constructiva en la preparación del manuscrito.

## ABSTRACT

*There is a significant difference between the approach of the experimental researcher and that of the epidemiologist with regard to the causes of cancer. The present paper is a brief review of some important epidemiological considerations with respect to Epstein-Barr virus, nasopharyngeal carcinoma and Burkitt's lymphoma.*

## BIBLIOGRAFIA

1. De thé, g. Ho J. H., and Muir, C. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control.* (A.S.S., Evans Ed), Plenum, N.Y., 1976; 539—563.
2. Henle, G., Henle W. and Diehl V. Relation of Burkitt's Tumor-associated Herpes Type virus to I. M. *Proc. Natl. Adv. Sci. (USA)* 1968;59:94—101.
3. Evans, A.S., Niederman, J.C., and Mc Collum R. V. Seroepidemiologic studies of Infectious Mononucleosis with EB virus. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279:1121—1127.
4. Niederman. J. C., Mc Collum R. V., Henle G. and W. Henle. Infectious mononucleosis. *J. Amer. Med. Assoc.* 1969; 203:205—209.
5. Hoagland R. J. Incubation period of infectious mononucleosis. *Am. J. Pub. Health.* 1964; 54:1699—1705.
6. Wolf, Hzur Hausen, H. and Becker V. Immunology of Nasopharingel Carcinoma *Nature New Biol.* 1973: 244:245—257.
7. Williams, E. H., Day N. E. and A. G. Geser. Seasonal variation in onset of Burkitt's Lymphoma in the West Nile District of Uganda. *Lancet* 1974; 2:19—22.
8. Anderson, M. Klein G., Ziegler J. L., and Henle W. Seroepidemiology of Nasopharingeal Carcinoma in Chinese populations. *Nature.* 1976; 260:3757—3759.
9. Epstein, M. A. Aspects of EB virus. *Advances Cancer Res.* 1970; 13:383—387.
10. Oldstone, M. B. A. and Dixon F. J. Immune Complex Disease in Chronic Viral Infections. *J. Exp. Med.* 1971;134(2):32—40.
11. Diehl, V., Henle, G., Henle W., and G. Kohn. Demonstration of Herpes Group virus in cultures of Peripheral Leucocytes from patients with Infectious Mononucleosis. *J. Virol.* 1968; 2:663—669.