

PREVALENCIA DEL VIRUS EPSTEIN-BARR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CUBANOS

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Dra. Eloísa Le Riverend*, Relman Ruiz*, Aurora Hernández** y Vladimir Gurstsevich***

El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia del virus Epstein-Barr en niños y adolescentes y su relación con la incidencia de la mononucleosis infecciosa. Los resultados se compararon con los de estudios análogos realizados en otros países.

INTRODUCCION

El descubrimiento en 1964 del virus Epstein-Barr (VEB) en cultivo de material de biopsia de un paciente que presentaba linfoma de Burkitt (LB),¹ con el cual se relaciona² y el posterior hallazgo de su relación con la mononucleosis infecciosa (MI)³ y el carcinoma nasofaríngeo (CNF), hicieron que sobre el mismo recayera la atención de los investigadores. Estos demostraron su potencial oncogénico: *in vitro*, por la transformación de linfocitos humanos y de monos, e *in vivo* por causar linfomas en monos, de cuyas lesiones es posible recuperar el virus.⁴⁻⁶ Ante los investigadores surgía la difícil tarea de encontrar pruebas convincentes para aceptar o negar el papel del VEB en las enfermedades malignas a las cuales se le asocia.

Para resolver esta tarea han aportado y aportan mucha información los estudios seroepidemiológicos de la infectividad del VEB en poblaciones de distintas áreas geográficas y grupos étnicos con diferente riesgo frente a las enfermedades asociadas con este virus. El virus está ampliamente difundido en todas las poblaciones estudiadas. Más la prevalencia del virus, edad de la primoinfección y las incidencias de las enfermedades asociadas con el mismo varían en dependencia de la situación geográfica, nivel socioeconómico, incidencia de otras enfermedades, etcétera.

* Investigador Auxiliar. Laboratorio de Cultivo de Tejidos.

** Licenciada en Ciencias Biológicas.

*** Doctor en Ciencias Médicas. Academia de Ciencias Médicas de la URSS. Centro Científico de Oncología, URSS.

Así vemos, gracias a amplias investigaciones realizadas en Africa en las zonas endémicas para el LB, en especial en Uganda, que se consideran condiciones importantes para el desarrollo de este tumor una primoinfección temprana y la presencia mantenida de altos títulos de anticuerpos contra antígenos de cápsida viral (ACV) del VEB.⁷ La íntima asociación del VEB con el CNF, al parecer se conjuga con una predisposición genética de los chinos hacia esa enfermedad.⁸ Aún en Cuba, donde la incidencia de la misma es muy baja, se observa 7 veces más entre los chinos que en el resto de la población.⁹ En la MI ha quedado demostrada la influencia de factores socioeconómicos y climáticos en la edad de la primoinfección por el VEB y en la incidencia de la misma.^{10,11} La MI no es muy frecuente, además, afecta fundamentalmente a niños y adolescentes. Pero no toda primoinfección conduce a una mononucleosis. En efecto, se halló que en los niños pequeños la primoinfección puede transcurrir asintómicamente o como una ligera faringitis o amigdalitis. Además de que en estos generalmente no aparecen anticuerpos heterófilos. Sin embargo, toda primoinfección, conduzca o no a una MI, se acompaña de anticuerpos tipo IgM contra antígenos del VEB e IgG contra antígenos tempranos, los últimos posteriormente desaparecen.

Nos propusimos conocer en nuestro país la prevalencia del VEB en niños y adolescentes. El estudio revestía especial interés por las características particulares de Cuba (ubicación geográfica, condiciones climáticas, composición racial de la población). Además, permitiría conocer la situación epidemiológica respecto a un virus que tiene importancia desde el punto de vista de la carcinogénesis en el hombre. También quisimos conocer si en la muestra había personas con anticuerpos contra antígenos temprano y de hallarse, qué factores influyen en su presencia y su relación con la incidencia de MI en el país.

MATERIAL Y METODO

Se determinaron los anticuerpos contra antígenos del VEB por el método de inmunofluorescencia indirecta en 123 sueros de individuos entre 0 y 19 años de edad. Además, se estudiaron muestras de sangre de cordón umbilical de 29 recién nacidos y sus madres, ambas muestras tomadas en el momento del parto.

Los antígenos utilizados para el estudio se obtuvieron en 2 líneas celulares: la P₃HR-1, productora de virus (aunque en un porcentaje muy bajo) y la Raji no productora, pero que

contiene en su genoma el genoma viral. En la primera se obtuvo antígeno de cápsida viral (ACV) por el método de Henle y Henle.¹² La producción de antígeno temprano (AT) se indujo en la línea celular Raji, según descripción de Long *et al.*¹³

Como sueros de referencia se utilizaron los gentilmente cedidos por el profesor G. de Thé de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (LARC) (Lyon, Francia) y el Profesor N.P. Mazurenko del Centro Científico de Oncología (Moscú, URSS).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados de la determinación de anticuerpos contra ACV de los individuos divididos en 5 grupos etarios.

En todos los grupos estudiados aparecieron anticuerpos contra ACV, por lo que podemos decir que en nuestra población hay una amplia infectividad. Sin embargo, el nivel de infectividad (cantidad de individuos seropositivos), el porcentaje de personas con títulos de anticuerpos elevados ($\geq 1:160$) y las medias geométricas de los títulos (MGT) de anticuerpos variaban en dependencia del grupo etario.

En el grupo infantil de 0 a 2 años solamente el 15 % de los casos estudiados presentó anticuerpos contra este antígeno. En el grupo de 3 a 4 años se observó una brusca elevación del nivel de infectividad hasta el 73 %. Este nivel se mantuvo más o menos constante en caso todos los grupos etarios restantes (figura 1).

La figura donde aparecen las medias geométricas de anticuerpos mostró 2 picos (figura 2). El primero apareció en los niños de 0 a 2 años y el segundo al comienzo de la adolescencia,¹⁰⁻¹⁴ edad en que con frecuencia la infección primaria conduce a una mononucleosis infecciosa.

La comparación de los niveles de anticuerpos contra ACV sexos (tabla 2) nos mostró diferencias entre ellos. Más en todos los grupos, salvo el de 15 a 19 años, hubo una mayor prevalencia de anticuerpos en el sexo masculino.

Para tener una visión más completa del comportamiento de los anticuerpos contra el VEB en la población sana se estudiaron sueros de recién nacidos. En ningún caso, según se observa en la tabla 3, se detectaron diferencias entre el nivel de anticuerpos del niño y su madre, teniendo en cuenta que una diferencia de una dilución en el título se considera que está dentro del rango de error permisible en la lectura.

Tabla 1. Comportamiento de los anticuerpos humorales contra antígeno de cápsida viral

Grupo etario	Número de casos estudiados	MGT	Número de casos positivos ($\geq 1:20$)	Porcentaje de casos positivos	Número con título elevado ($\geq 1:160$)	Porcentaje con título elevado
0 - 2	20	100,8 \pm 26,7	3	15,0	1	33,3
3 - 4	30	58,4 \pm 17,0	22	73,3	6	27,3
5 - 5	35	50,2 \pm 11,8	24	66,6	6	25,0
10 - 14	34	73,9 \pm 19,4	26	76,4	9	34,6
15 - 19	24	28,3 \pm 5,4	18	75,0	0	0,0
Total (3 - 19)	123	56,6 \pm 8,0	89	72,4	20	22,5

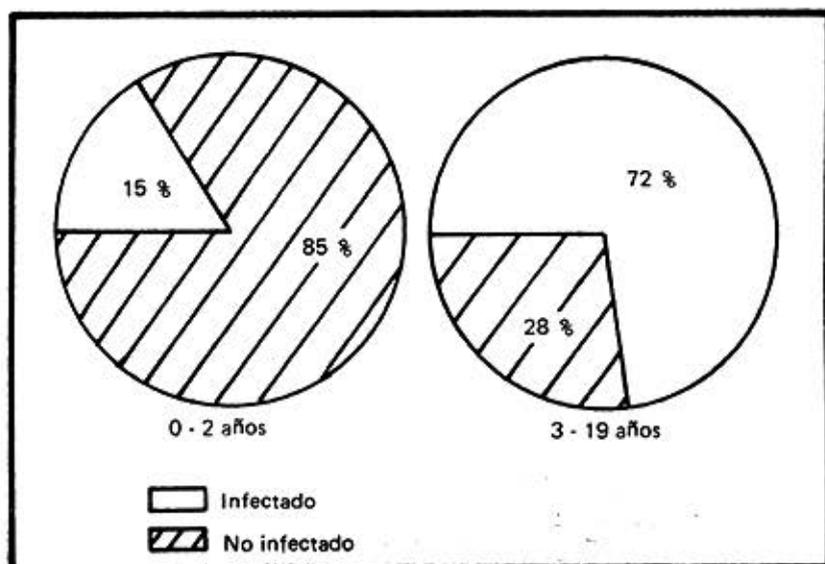


Figura 1. Prevalencia del virus Epstein-Barr en niños y adolescentes cubanos.

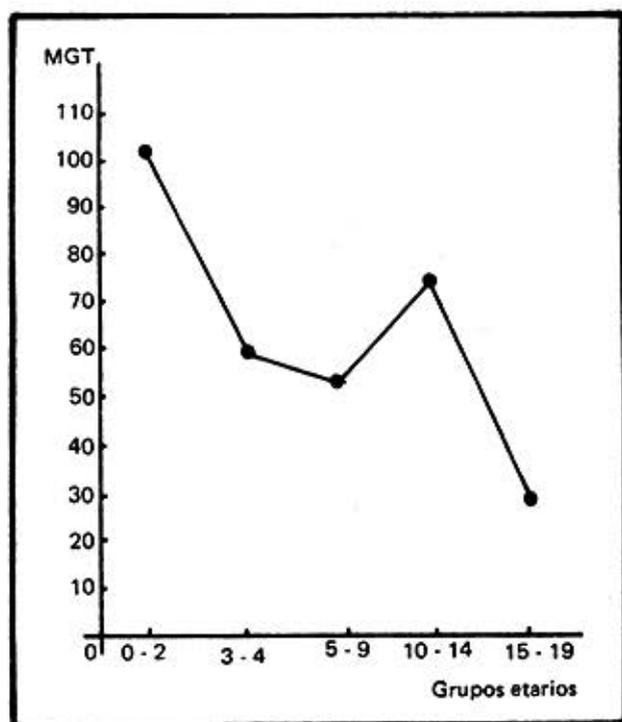


Figura 2. Medias geométricas totales contra antígeno de cápsida viral.

Tabla 2. Comparación de los niveles de anticuerpos por sexo

Grupo etario	Sexo	Número de casos estudiados	MGT	Número de casos positivos (> 1:20)	Porcentaje de casos positivos	Número con título elevado (> 1:160)	Porcentaje con título elevado
0 - 2*							
3 - 4	F	10	53,8	7	70,0	2	28,6
	M	20	66,6	15	75,5	4	26,7
5 - 9	F	16	52,3	9	56,2	3	33,3
	M	19	73,6	14	73,2	2	14,2
10 - 14	F	14	79,9	10	71,4	3	30,0
	M	20	70,2	16	80,0	6	37,5
15 - 19	F	6	31,8	6	100,0	0	0,0
	M	18	26,7	12	66,6	0	0,0

* No se realizaron los cálculos por haber muy pocos casos.

Tabla 3. Títulos de anticuerpos contra ACV en sueros de madres y niños

Sueros	Títulos	
	Madre	Niño
C-17	1:40	1:40
C-18	1:80	1:40
C-19	1:40	1:20
C-20	1:40	1:40
C-21	1:80	1:40
C-22	1:20	1:40
C-23	1:40	1:20
C-24	1:20	1:20
C-26	1:80	1:80
C-27	1:80	1:80
C-28	1:40	1:20
C-29	Negativo	Negativo
C-30	1:40	1:40
C-31	1:10	1:20
C-32	1:20	1:20
C-33	1:20	1:40
C-34	1:20	1:10
C-35	1:20	1:40
C-36	1:160	1:160
C-39	1:80	1:80
C-41	1:160	1:80
C-42	1:80	1:80
C-45	1:160	1:160
C-46	1:40	1:20
C-47	1:40	1:20
C-48	1:20	1:20
C-49	1:40	1:40
C-58	1:40	1:40
C-60	1:40	1:40

Los resultados en la detección de anticuerpos contra antígenos tempranos se muestran en la tabla 4. En todos los grupos etarios se hallaron casos positivos para este antígeno. Debemos señalar que en su mayoría fueron los mismos casos que tenían aumentado el nivel de anticuerpos contra ACV. En el grupo de 0 a 2 años el por ciento de casos positivos para el antígeno temprano fue de 15 % (los 3 casos que eran positivos para el ACV). En el grupo de 3 a 4 años esta cifra

aumentó hasta el 36,6 % (al igual que en este grupo aumentaba la infectividad). Se encontraron casos con títulos elevados de anticuerpos en los 2 primeros grupos infantiles (0-2 y 3-4 años) y entre los adolescentes.

En la figura 3 vemos que las medias geométricas de anticuerpos contra el antígeno temprano presentaron 2 picos, aunque no muy elevados, en los grupos de 0 a 2 años y de 15 a 19 años (1:31,7 y 25,2, respectivamente); los valores en los demás grupos fueron menores.

Los datos de incidencia de la MI durante el quinquenio de 1972-1976 que se ven en la tabla 5, y muestran que en general ésta es baja. Como era de esperar, atendiendo a las diferencias en nivel socioeconómico, la incidencia fue menor en el interior que en La Habana. Sin embargo, observamos que el comportamiento de la incidencia mostró un patrón similar con relación a los grupos etarios. Así vemos que tanto en La Habana, como en el interior hay una incidencia más elevada en los grupos de 3 a 4 y de 15 a 19 años.

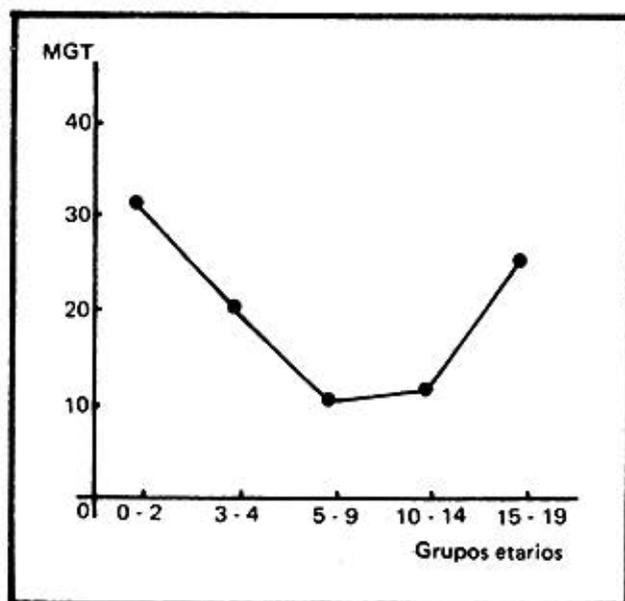


Figura 3. Medias geométricas totales contra antígenos tempranos R + D.

Los picos de incidencia de la MI en La Habana se correlacionaron muy bien con las MGT de anticuerpos contra antígeno temprano, como se observa en la figura 4. El máximo de las MGT desde 0 hasta 2 años no coinciden con el máximo de incidencia de MI, ello se debe a que en este grupo la primoinfección transcurre asintómicamente. Sin embargo, el má-

Tabla 4. Anticuerpos contra antígeno temprano

Grupo etario	Número de casos estudiados	MGT	Número de casos positivos ($\geq 1:5$)	Porcentaje de casos positivos	Número con título elevado ($\geq 1:40$)	Porcentaje con título elevado
0-2	20	31,8	2	15,0	3	66,6
3-4	30	20,0	11	36,6	4	36,6
5-9	35	10,0	6	17,1	1	16,6
10-14	34	13,4	7	20,5	0	0,0
15-19	24	25,2	3	12,5	1	33,3
Total (3-19)	123	16,0	27	21,9	6	22,2

Tabla 5. Incidencia de la mononucleosis infecciosa en diferentes grupos de la población cubana (1972-1976)

Grupo etario	Número de casos	Tasa x 100 000 habitantes
Habana		
0-2	26	3,9
3-4	39	8,8
5-9	82	6,3
10-14	43	3,3
15-19	90	10,0
Cuba		
0-2	79	2,3
3-4	92	4,0
5-9	176	2,9
10-14	98	1,8
15-19	134	3,4

ximo de incidencia entre los 3 y 4 años se correlaciona con una MGT alta. En el segundo pico observamos una correlación total, pues es un grupo de infección tardía y es frecuente que en él la primoinfección conduzca a una MI.

DISCUSION

Al comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los datos informados en la literatura hallamos que con respecto al nivel de prevalencia del VEB, la población estudiada no difiere en general de las demás, ya que en ella también hay una amplia infectividad.¹⁴ Por otra parte, se plantea que la infección ocurre según regularidades que obedecen a la sensibilidad etaria, nivel socioeconómico, condiciones climáticas, raciales, etcétera. Por ello es lógico que en este sentido nuestro estudio haya demostrado que la población estudiada tiene características propias que la distinguen de otras.¹⁵

En Uganda,¹⁶ Japón,¹⁷ Nueva Guinea¹⁸ y Kenya² países subdesarrollados, de clima tropical, la prevalencia del VEB en los niños preescolares alcanza el 100 % o valores muy cercanos. Por el contrario en países como Suecia,¹⁹ EE. UU.²⁰ e Inglaterra,²¹ de clima templado y desarrollados económicamente, a los 5 años el nivel de infectividad no sobrepasaba

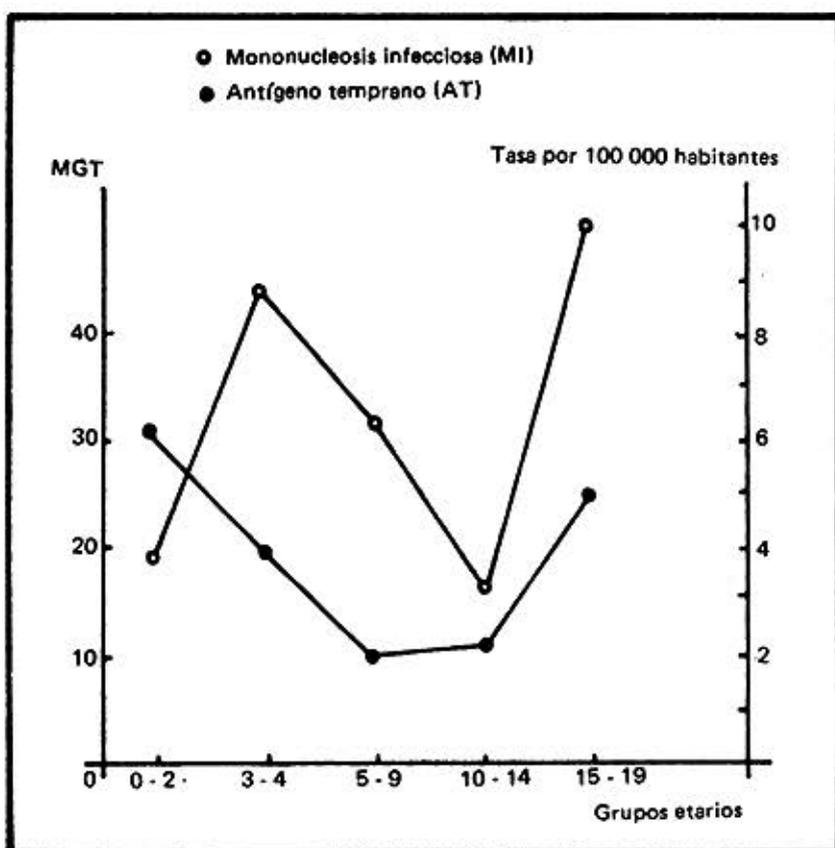


Figura 4. Comparación entre la incidencia de mononucleosis infecciosa y la presencia de antígeno temprano.

el 50 %. En nuestra población el nivel a esas edades fue intermedio (70 %).

En la mayoría de las poblaciones estudiadas la prevalencia fue del 100 % o cercana a ésta, aunque en diferentes edades: por ejemplo, en Francia se detectaron valores cercanos al 90 % a los 10 años y en Singapur después de los 15 años eran del 100 %.¹⁴ En nuestros resultados no hallamos aumentos notables en la infectividad y la muestra se comportó de manera similar a los adultos en EE.UU. (50-80 %).²⁰⁻²² Este resultado puede no ser aplicable a todo el país, ya que la muestra está tomada en Ciudad de La Habana, donde el nivel socioeconómico es posiblemente más alto.

En la curva de las MGT contra ACV los primeros 2 picos que se observan se pudieran explicar por la infección primaria, que provoca una respuesta inmune, con la consiguiente elevación de los títulos de anticuerpos. Con el aumento de edad estos anticuerpos disminuyen, pero cierta cantidad

se mantiene debido a la persistencia del virus en el organismo, estos anticuerpos confieren inmunidad.

Los resultados del estudio de madres y niños recién nacidos muestran que éstos adquieren inmunidad pasiva. Pero esta inmunidad, al parecer se pierde rápidamente, ya que en el grupo de 0 a 2 años había niños de 2, 4, 5, 6 meses y ninguno presentó anticuerpos. Los pocos positivos en este grupo tenían títulos elevados característicos de una infección primaria y no de inmunidad adquirida pasivamente. En un reciente estudio realizado en niños de Uganda²³ se halló que algunos pierden los anticuerpos maternos a los 2 meses de edad y a los 8 casi todos los han perdido.

Los resultados de la determinación de anticuerpos contra antígeno temprano del VEB son explicables, teniendo en cuenta que la presencia de anticuerpos de este tipo representa una carga viral que generalmente tiene lugar durante la primoinfección, mientras el virus se multiplica en el organismo. Pero no se puede descartar que la presencia de los mismos se deba a una infección endógena (por reactivación de virus latente). En estos casos los anticuerpos tienen carácter transitorio. En los niños y adolescentes está claro que los anticuerpos generalmente se deben al primer mecanismo.

Estos datos en los cuales se observan 2 máximos de incidencia de mononucleosis infecciosa no coinciden con lo informado en la literatura. Por ejemplo, en Brasil²⁴ y Japón,¹⁷ donde predomina la infección viral temprana, la enfermedad es rara y ocurre con mayor frecuencia entre los 5 y 10 años. En Uganda,¹⁴ donde a los 2 años la prevalencia en los niños es del 100 %, la enfermedad es prácticamente desconocida. Pero en EE.UU., donde predomina la infección tardía, la enfermedad es muy frecuente y su mayor incidencia ocurre entre los adolescentes y adultos jóvenes.^{25,26} Este mismo patrón se observa en otros países desarrollados como Inglaterra,²¹ y los países escandinavos.¹⁹ Este comportamiento de la MI en nuestro país, al parecer se puede explicar por la seroepidemiología del VEB. Nosotros no tenemos un grupo de infección temprana tan grande como en otros países, pero tampoco tan pequeño como en EE.UU. Esta infectividad intermedia hace que entre nuestros adolescentes y adultos jóvenes haya individuos susceptibles y entre ellos la primoinfección conducirá a una MI. Pero como este grupo es menor que en países de infección tardía, la incidencia de la MI en Cuba es menor. Suponemos que la incidencia sea menor en el interior debido a una mayor infección temprana por un menor nivel socioeconómico.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que nuestra población está ampliamente infectada por el VEB y que presenta una prevalencia del virus intermedia en relación con otros países estudiados. Inicialmente los niños reciben anticuerpos maternos, que les confiere inmunidad durante los primeros meses, y luego sufren la primoinfección.

SUMMARY

Le Riverend, E. et al.: *Prevalence of Epstein-Barr virus in Cuban children and adolescents.*

The purpose of this study was to be acquainted with prevalence of Epstein-Barr virus in children and adolescents and its relation to incidence of infectious mononucleosis. Results obtained are compared with those of analogous studies performed in other countries.

RÉSUMÉ

Le Riverend, E. et al.: *Prévalence du virus d'Epstein-Barr chez des enfants et des adolescents cubains.*

Le but de cette étude était de connaître la prévalence du virus d'Epstein-Barr chez des enfants et des adolescents cubains, ainsi que son rapport avec l'incidence de mononucléose infectieuse. Les résultats ont été comparés avec ceux qui ont été obtenus dans des études analogues réalisées dans d'autres pays.

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein, M. A.; B. G. Achong; Y. M. Barr: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* i: 702-703, 1964.
2. Henle, G. et al.: Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst* 43, 1147-1157, 1969.
3. Henle, W.; G. Henle: Epstein-Barr Virus: The Cause of Infectious Mononucleosis. In: *Oncogenesis and Herpesviruses*, 269-274, IARC, 1972.

4. Zur Hausen, H. et al.: EBV-DNA in biopsies of Burkitt's lymphoma and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 228: 1056-1058, 1970.
5. Gerber, P.; J. Whang-Peng; J. H. Monroe: Transformation and chromosome changes induced by EBV in normal human leucocyte cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 63, 740-747, 1969.
6. Shope, T.; D. Dechairo; G. Miller: Malignant lymphomas in cotton-top marmosets following inoculation with EBV. *Proc Natl Acad Sci* 70: 2487-2491, 1973.
7. de-Thé, G. et al.: Epidemiological evidence for a causal relationship between EBV and Burkitt's lymphoma from the Ugandan prospective study. *Nature (Lond.)* 274, 756-761, 1978.
8. Simon, M. J. et al.: Nasopharyngeal carcinoma and HLA in NPC. Etiology and control, 213-230, IARC, 1978.
9. Ruiz, R.: (resultados aún no publicados).
10. Henle, G.; W. Henle: Observations on childhood infections with the Epstein-Barr virus. *J Intern Dis* 121: 303-310, 1970.
11. Evans, A. S.; J. C. Niederman: Epidemiology of infections mononucleosis. A review. In: *Oncogenesis and Herpesviruses* 357-356, IARC, 1972.
12. Henle, G.; W. Henle: Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol* 91, 1248-1256, 1966.
13. Long, C.; J. L. Derge; B. Hampar: Procedure for activating Epstein-Barr virus Early antigen in non-producer cells by 5-iododeoxyuridine. *J Nat Cancer Inst* 52, 1355-1357, 1964.
14. de-Thé, G.: Epstein-Barr virus behaviour in different populations and implications for control of Epstein-Barr virus associated tumors. *Cancer Res* 36: 692-695, 1976.
15. Le Riverend, et al.: Niveles de anticuerpos humorales contra el VEB en una población cubana. *Vop Virus* 4: 399-405, 1979.
16. Kafuko, G. W. et al.: Epstein-Barr virus antibody levels in children from the West Nile district of Uganda. *Lancet* 1: 706-709, 1972.
17. Hinuma, Y. et al.: High incidence of Japanese infants with antibody to a herpes type virus associated with cultured Burkitt's lymphoma cells. *Jap J Microbiology* 13: 309-311, 1969.
18. Lang, D. J.; R. M. Garruto; D. C. Gajdusek: Early acquisition of CMV and EBV antibodies in several isolated Melanesian populations. *Am J Epidemiol* 105: 480-487, 1977.

19. Svedmyr, A.; A. Demissie: Age distribution of antibodies to Burkitt's cells. *Acta Pathol Microbiol Scand* 73: 653-654, 1968.
20. Henle, G.; W. Henle: Immunofluorescence, interference and complement fixation technique in the detection of the herpes type virus in Burkitt's tumour cell lines. *Cancer Res* 27: 2442-2446, 1967.
21. Pereira, M. S.; J. M. Berke; A. D. Macrae: Epstein-Barr virus antibody at different ages. *Br Med J* 4: 526-527, 1969.
22. Niederman, J. C.; A. S. Evans; L. Subrahmanyan: Prevalence, incidence and persistence of Epstein-Barr virus antibody in young adults. *New Engl J Med* 282: 361-365, 1970.
23. Biggar, R. J. et al.: Primary EBV infections in African Infants. I Decline of maternal antibodies and time of infection. *Inst J Cancer* 22: 239-243, 1978.
24. Carvalho, R. P. S. et al.: Epstein-Barr virus infections in Brazil. I. Occurrence in Normal Persons, in lymphomas and leukemias. *Inst J Cancer* 11: 191-201, 1973.
25. Heath, C. W.; A. L. Brodsky; A. L. Patolsky: Infectious mononucleosis in a general population. *Am J Epidemiol* 95: 46, 1972.
26. Christine, B.: Infectious mononucleosis. *Conn Hlth Bull* 82, 116-119, 1968.

Recibido: 9 de setiembre de 1986. Aprobado: 25 de setiembre de 1986.

Dra. Eloísa Le Riverend Morales. Avenida de La Loma No. 31, altos, Nuevo Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba.