

EL HOMBRE Y EL VIRUS EPSTEIN BARR

Dr. Julio M. Rodriguez Grullón

Profesor de Hematología, Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro
Henriquez Ureña, (UNPHU), Santo Domingo, Republica Dominicana

El virus de Epstein Barr (EB) es uno de los mas exitosos agentes infecciosos en relación a los humanos, pues se aloja en mas del 90% de ellos y la infección persiste por toda la vida de esa persona.

La infección tiene lugar habitualmente por contacto con las secreciones orofaríngeas de un portador del virus y practicamente todos aquellos con anticuerpos contra el virus EB lo secretan activamente por la saliva.¹

Células de la memoria de los linfocitos B inactivas, son el sitio donde se aloja el virus de manera permanente en el cuerpo humano.²⁻³

El EB es un miembro de la familia de los virus herpes.

Antes de penetrar en un linfocito B, la proteina principal de su envoltura, la GP 350, se liga al receptor viral que es la molécula CD 21;⁴ también los antígenos del sitio mayor de histocompatibilidad de la clase II, sirven de cofactores para esta adherencia.

Pacientes con aganmaglobulinemia ligada al cromosoma X, que carecen de linfocitos B maduros, no pueden ser infectados con el virus EB, ni *in vitro*, ni *in vivo*.⁵

HISTORIA

El virus EB fue descubierto en 1964 por medio

de la microscopía electrónica, en células cultivadas de pacientes con linfoma de Burkitt, por Epstein, Barr y Achong.⁶

En 1968 se demostró que era el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa con reacción positiva a los anticuerpos heterófilos.⁷

El DNA del virus fue detectado en tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo en 1970.⁸

En la década de los años 1980 el virus EB se encontró asociado con linfoma no Hodgkin y la leucoplasia vellosa oral en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)⁹

Desde esa época el DNA del virus EB se ha encontrado en cultivos de otros carcinomas, incluyendo linfomas a células T y la enfermedad de Hodgkin.¹⁰⁻¹¹

GENETICA

El genoma del EB consiste de una molécula linear de DNA que codifica cerca de 100 proteínas virales. Durante la replicación del virus, estas proteínas son importantes para regular la expresión de los genes virales, replicación del DNA viral, formar componentes estructurales del virión y modular la respuesta inmunológica de la persona.

Infección de células epiteliales *in vitro* con el EB resulta en multiplicación activa del virus y lisis

de las células.¹²

En cambio infección de linfocitos B in vitro con el EB, produce una infección latente con inmortalización de las células. Después de los linfocitos B, el genoma linear del EB se torna circular, formando un episoma y su genoma habitualmente permanece latente en estas células B.

Las infecciones de humanos con el EB, resulta casi siempre por contacto con secreciones orales de personas ya infectadas. El virus se multiplica en las células de la orofaringe y prácticamente todas las personas seropositivas, eliminan activamente el virus en la saliva.¹

ESTADO DE PORTADOR

Los linfocitos B son al parecer las células donde persiste latente la infección por el virus EB en los humanos.³

La eliminación del virus por la saliva desaparece en pacientes tratados con aciclovir, aunque el número de células infectadas en la circulación permanece constante, como antes del tratamiento.¹³

Asimismo la observación de que el EB puede ser eliminado de los recipientes de trasplantes de médula ósea que han recibido terapia que erradican sus células hematopoyéticas, pero no las células de su orofaringe, provee evidencia de que los linfocitos B son los que albergan el virus en forma latente.

En un adulto normal de uno a cincuenta linfocitos B de cada millón en la circulación albergan el EB y su número permanece estable por muchos años.³

Los pacientes desarrollan tanto inmunidad humoral como celular contra el virus.

Aunque el hallazgo de anticuerpos contra las proteínas virales es importante para el diagnóstico de la infección, la respuesta de la inmunidad celular es la más importante para el control de la infección por el EB.

Los linfocitos T4 y T8 matadores, controlan la proliferación de los linfocitos B infectados con el EB, en una infección primaria.

La capacidad del EB de persistir, a pesar de la potente reacción de defensa contra el, indica que este virus desarrolla mecanismos para eludir la reacción del sistema inmunológico de la persona infectada.

La proteína del virus EB, BCRF1 comparte el

70% de su secuencia de aminoácidos con la interleukina 10,¹⁴ y simula sus efectos, inhibiendo la síntesis del interferón por los monocitos en la sangre periférica in vitro.

La proteína del virus EB, BCRF1 funciona como un receptor soluble para el factor 1 estimulante de la formación de colonias. Como el factor 1 estimulante de colonias, normalmente aumenta la expresión de interferón α por los monocitos, la proteína BCRF1 puede funcionar como un falso receptor para bloquear la acción de la citokina.¹⁵

Como los interferones γ y α inhiben el crecimiento in vitro de las células que contienen el virus EB, las proteínas BCRF1 y BCRF1, pueden ayudar al virus a evadir la acción del sistema inmunológico de la persona durante la fase aguda de una infección, o reactivar el virus en una célula con una infección latente.

La proteína BCRF1 también inhibe la síntesis de NA-1, que evitando la degradación de las proteínas del virus evita la activación en su contra de los linfocitos T.

El virus también codifica dos proteínas que inhiben su apoptosis, la BHFR1 y la LMP-1.

CUADROS CLINICOS PRODUCIDOS EN HUMANOS POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

1.- Mononucleosis Infecciosa.-

Aunque la mayoría de las infecciones en lactantes y pre-escolares son asintomáticas o presentan un cuadro inespecífico, infecciones en adolescentes y adultos, frecuentemente resultan en lo que llamamos Mononucleosis Infecciosa (MI).

Más del 50% de los pacientes con esta enfermedad presentan la tríada de fiebre, faringitis y linfadenopatías.

En más del 10% de los casos también están presentes esplenomegalia, petequias en el paladar blando y hepatomegalia. Complicaciones más raras son anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, miocarditis, hepatitis, úlceras genitales, ruptura del bazo, erupciones cutáneas y complicaciones neurológicas como el Síndrome de Guilliam-Barré, encefalitis y meningitis.

La mayoría de los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen leucocitosis con un aumento absoluto en el número de células mononucleares, prueba de anticuerpos heterófilos

positiva, niveles elevados de aminotransferasa en el suero y presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica. La mayoría de estos linfocitos atípicos son linfocitos T, muchos de ellos reaccionando ante los linfocitos B infectados con el virus EB.

La mayoría de los síntomas en esta enfermedad son atribuidos precisamente a la proliferación y activación de estos linfocitos T.

La activación de los linfocitos B resulta en la producción policlonal de anticuerpos, lo que causa la elevación de anticuerpos heterófilos y ocasionalmente aumentos en los niveles de aglutininas frías, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares o factor reumatoideo.

En la mayoría de los pacientes con esta enfermedad no es necesario terapia específica contra el virus EB.

Aunque la administración de aciclovir inhibe la multiplicación del virus EB y reduce su presencia en las secreciones orofaríngeas, no tiene efectos significativos en el cuadro clínico del paciente, que es debido principalmente como hemos visto, a su respuesta inmune contra el virus y por tanto no se recomienda su uso en estos casos.

Los corticoesteroides acortan la duración de la fiebre y los síntomas orofaríngeos asociados con la Mononucleosis Infecciosa, sin embargo tampoco se recomienda su uso en los casos no complicados de la enfermedad, pues se han asociado al aumento de la frecuencia de algunas complicaciones.¹⁶

Los esteroides sin embargo, pueden usarse en casos que presentan complicaciones como obstrucciones de la vía aérea superior, anemia hemolítica aguda, afectación cardíaca severa o enfermedad neurológica.

Un estudio doble ciego, con la administración de placebo y un tratamiento combinado con aciclovir y prednisolona en pacientes con Mononucleosis Infecciosa no complicada,¹⁷ mostró que esta forma de terapia no influía en la duración de la enfermedad o en el tiempo que el paciente permanecía fuera de su trabajo.

2.- Enfermedad linfoproliferativa ligada al Cromosoma X.-

Pacientes con esta enfermedad hereditaria, que se manifiesta clínicamente en varones, son incapaces de controlar infecciones por el virus EB.

En un estudio publicado de 161 casos de esta enfermedad,¹⁸ 57% murió de Mononucleosis Infecciosa, 29% desarrolló hipogammaglobulinemia

adquirida y 24% desarrollaron linfomas malignos.

El virus EB y DNA perteneciente a él, estaban presentes en los tejidos de estos pacientes.

El gen en el cromosoma X que sufre esta mutación ha sido identificado como de la proteína asociada a la molécula (SAP) que señala la activación de los linfocitos (SLAM).

Este gene codifica una proteína localizada en la superficie de los linfocitos T que interactúa con otras dos proteínas, una es la señalada SLAM que está presente en la superficie de los linfocitos T y B y la otra llamada proteína 2B4, presente solo sobre los linfocitos T y los T matadores naturales.

3.- Infección Crónica Activa por el virus de Epstein-Barr

Este es un desorden muy raro que se caracteriza por presentar la tríada de:

1ro.- Infección primaria por el virus EB que produce un cuadro severo con una duración de más de seis meses y con niveles anormales de anticuerpos contra este virus.

2do.- Evidencia histológica de enfermedad orgánica como neumonía, hepatitis, hipoplasia de médula ósea o uveítis.

3ro.- Demostración de antígenos del virus EB o de su DNA en los tejidos de la persona afectada.

ENFERMEDADES MALIGNAS ASOCIADAS CON EL VIRUS DE EBSTEIN-BARR

1.- Linfoma de Burkitt

Es un linfoma altamente maligno de linfocitos B, pequeños que no se dividen.

En el África ecuatorial esta enfermedad se asocia al paludismo de la variedad falciparum y tumores que habitualmente se presentan en la mandíbula; más del 90% de estos tumores se asocian al virus EB.

La infección con el plasmodio falciparum se piensa que disminuye el control de los linfocitos T sobre la proliferación de linfocitos B infectados con el virus EB y estimula su proliferación.

En los Estados Unidos, los pacientes con linfoma de Burkitt, habitualmente se presentan con tumores abdominales y solamente el 20% de ellos están asociados al virus EB.

Las células del linfoma de Burkitt presentan una translocación de cromosomas que afecta los cromosomas 8 y 14 o 22 y 2.

Estas translocaciones resultan en el

posicionamiento del oncogene c-myc (cromosoma 8), cerca de la región constante que controla las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (cromosoma 14) o de la cadena liviana (cromosomas 2 o 22), lo cual produce una regulación anormal del gen c-myc. La expresión del c-myc en linfocitos B inmortalizados que contienen el virus EB, resulta en un aumento de la capacidad de tumogénesis de estas células.¹⁹

Los estudios epidemiológicos en Africa sugieren que el virus EB puede tener un rol causal en la aparición del linfoma de Burkitt.

Los niños en Uganda, que tienen niveles elevados de anticuerpos contra las proteínas estructurales del virus EB, presentan un riesgo alto de desarrollar este linfoma.²⁰

Tejidos de pacientes africanos con linfoma de Burkitt, habitualmente contienen DNA del virus EB y expresan solo una de las proteínas de este virus, la NA-1.

Igual que en el carcinoma nasofaríngeo, genomas clonales del virus EB, se encuentran en los tejidos del linfoma de Burkitt, indicando que el tumor se origina de una sola célula infectada con este virus.

2.- Enfermedad de Hodgkin.-

De un 40 a 60% de los pacientes con esta enfermedad en los Estados Unidos presentan DNA del virus EB en sus tumores.

El genoma del virus EB está presente en las células de Reed Stenberg y los genomas virales son monoclonales.¹¹

El virus EB está presente con mayor frecuencia en linfomas de hombres jóvenes que en los de mujeres jóvenes y en linfomas de pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) que en linfomas de pacientes sanos.²¹

Pacientes con la Enfermedad de Hodgkin, con frecuencia tienen niveles mas altos de anticuerpos contra las proteínas estructurales del virus EB antes del inicio de la enfermedad o con el desarrollo de ella, que la población general.²²

3.- Enfermedad linfoproliferativa.-

El virus EB está asociado con enfermedad linfoproliferativa en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida; esto incluye inmunodeficiencia combinada severa, recipientes de órganos trasplantados o trasplantes de médula ósea y pacientes con SIDA. Todos estos pacientes tienen trastornos serios de la inmunidad celular y son incapaces de controlar la proliferación de

linfocitos B infectados con el virus EB.

Los pacientes se presentan con síntomas de Mononucleosis Infecciosa o con fiebre y proliferación de tejido linfático localizado o generalizado en ganglios, hígado, pulmones, riñones, médula ósea, sistema nervioso central o el intestino delgado.

Los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad son aquellos que reciben trasplantes de médula ósea sin linfocitos T, en quienes la tipificación de tejidos en el sistema H-LA estuvo mal hecha, o los que recibieron suero antilinfocítico, tienen enfermedad con el citomegalovirus, o adquirieron la infección con el virus EB después de recibir un trasplante.

Aumento en la carga viral en sangre periférica han sido detectados en pacientes antes de desarrollarse la enfermedad y sus niveles descienden cuando la terapia es efectiva.

En un estudio²³ se reportó que en biopsias de hígado efectuadas a pacientes que luego desarrollaron esta enfermedad, 71% presentaban RNA del virus EB en este órgano y solo 10% lo presentaron aquellos que no desarrollaron la enfermedad.

Los pacientes con enfermedad linfoproliferativa, con frecuencia tienen niveles elevados de interleukina 6, un factor que induce el crecimiento de los linfocitos B, el cual puede aumentar la proliferación de estas células infectadas con el virus EB.

Otros pacientes con la enfermedad presentan hiperplasia de células plasmáticas, hiperplasia de linfocitos B, linfomas a células B o linfoma inmunoblástico.

Lesiones en la enfermedad linfoproliferativa habitualmente no presentan las traslocaciones en los cromosomas típicas del Linfoma de Burkitt.

El diagnóstico de la enfermedad linfoproliferativa requiere la demostración de DNA, RNA o proteínas estructurales del virus EB en el tejido de la biopsia.

El tratamiento de esta enfermedad debe incluir disminución de la dosis de medicamentos inmunosupresores, siempre que esto sea posible.

Disminución de la dosis puede producir la desaparición completa de algunas lesiones.

En algunos pacientes las lesiones también pueden extirparse quirúrgicamente o mediante radiaciones cuando están localizadas, particularmente en el tubo digestivo.

Por su parte aciclovir, el cual inhibe la

multiplicación del DNA del virus EB, pero no afecta los episomas del virus en los linfocitos B infectados de forma latente, generalmente no es efectivo.²⁴

Diversos métodos han sido utilizados para el tratamiento de esta enfermedad.

En un estudio realizado con interferon alfa en 14 pacientes, ocho de ellos tuvieron una regresión total de sus lesiones.²⁵

Terapia con anticuerpos monoclonales también ha sido usada con éxito.

En una serie de 58 pacientes tratados con anticuerpos monoclonales murinos, en un 61% de ellos se obtuvo una remisión completa.

Otro medicamento, el cual fue recientemente aprobado por la FDA para su uso contra esta enfermedad es Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. En un estudio preliminar con 26 pacientes con enfermedad linfoproliferativa, tratados con Rituximab, el 54% tuvo una remisión completa.²⁶

Administración de quimioterapia ha sido beneficiosa en pacientes en quienes no ha habido respuesta a una reducción de la dosis de inmunosupresores o a otro tipo de tratamiento.²⁵

La infusión de leucocitos sin irradiar provenientes del donante, en 18 casos de enfermedad linfoproliferativa, después de un trasplante de médula ósea, resultó en la resolución de la enfermedad en un 90% de ellos,²⁷ aunque durante el seguimiento 42 meses después, 11 pacientes habían desarrollado enfermedad del donante contra el receptor.

Un método utilizado para prevenir la enfermedad linfoproliferativa en pacientes que han sido trasplantados con médula ósea sin linfocitos T, es la infusión de linfocitos T citotóxicos específicos contra el virus EB. En una serie de 42 casos que recibieron esta profilaxis, ninguno de ellos desarrolló la enfermedad linfoproliferativa y solo uno desarrolló enfermedad del donante contra el receptor, mientras que 15% de los pacientes que no recibieron profilaxis, presentaron la enfermedad linfoproliferativa.²⁸

Es interesante observar que mientras la enfermedad linfoproliferativa en pacientes que han recibido trasplantes de médula ósea es casi siempre derivada de células del donante, en los casos de trasplantes de órganos sólidos es habitualmente de células del receptor y por tanto linfocitos T provenientes del donante no son una

opción de terapia.²⁹

4.-Carcinoma Nasofaríngeo.-

Esta es una enfermedad prevalente en el sur de China, en Africa del Norte y entre los esquimales en Alaska. Ocurre esporádicamente en los Estados Unidos y Europa Occidental.

El genoma del virus EB está presente en las células epiteliales con transformación maligna, pero no en los linfocitos del tumor.

Estos pacientes con frecuencia presentan títulos elevados de anticuerpos IgA contra las proteínas estructurales del virus EB y la detección de estos niveles elevados de IgA, con frecuencia se utilizan como pruebas de muestreo para identificar pacientes con esta enfermedad en el sur de China. Si después de la terapia contra esta enfermedad, los anticuerpos siguen aumentando, se asocia con un mal pronóstico, si en cambio declinan o permanecen constantes, se interpreta como un buen pronóstico.

EL VIRUS DE EBSTEIN-BARR EN PACIENTES CON EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Estos pacientes presentan de 10 a 20 veces más linfocitos B infectados con el virus EB, que personas saludables.

Los linfocitos T de pacientes con SIDA suprimen linfocitos B infectados con el virus EB, menos efectivamente que linfocitos T de controles normales.

Estos pacientes tienen cantidades aumentadas del virus EB en sus secreciones orofaríngeas³⁰ y tienen niveles más elevados de anticuerpos contra el virus EB que las personas normales.

La carga de VIH y el curso del SIDA, no se afectan porque el paciente se infecte con el virus EB.

Después que han ocurrido las infecciones oportunistas en estos pacientes, ocurre una disminución en la cantidad de Linfocitos T matadores contra el virus EB, el cual entonces aumenta en cantidad, lo cual anuncia con frecuencia el desarrollo de linfomas No-Hodgkin en estos pacientes.

Otras enfermedades que presentan los pacientes con SIDA asociadas a la presencia del virus EB son la leucoplasia vellosa oral y la neumonía intersticial linfoidea.

Acyclovir es efectivo en el tratamiento de la leucoplasia oral vellosa, enfermedad en la cual

la severidad de las lesiones aparenta estar relacionada directamente con la multiplicación de los genomas lineales del virus EB.³¹ Sin embargo, si se suspende el tratamiento, ocurre una recaída de estas lesiones.

PROFILAXIS

Varios métodos han sido utilizados para prevenir patologías provocadas por el virus EB.

En los casos de trasplantes de médula ósea, como la mayoría de los casos de la enfermedad linfoproliferativa se deben a la proliferación de linfocitos B provenientes del donante, la frecuencia de la enfermedad ha sido reducida por la infusión de células de médula ósea sin linfocitos B.

La extracción de tanto linfocitos T como B de las médulas óseas del donante, produce mejores resultados que extraer solamente los linfocitos T.³²

En casos en que un paciente sea seronegativo para el virus EB, vacunación contra este virus puede resultar beneficioso en caso de que este paciente sea sometido a trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos. También en casos que el paciente padezca de la enfermedad linfoproliferativa ligada al Cromosoma X, o que viva en un área con una incidencia alta de Linfoma de Burkitt o de carcinoma nasofaríngeo o de adolescentes o adultos temerosos de contraer la Mononucleosis Infecciosa.

La vacunación de monos con GP350 purificada extraída del virus EB o virus de la viruela que expresan este antígeno, los protegió contra el desarrollo de linfomas positivos para el virus EB, después de inyectarles el virus.³³

Un estudio³⁴ en que nueve niños seronegativos para el virus EB fueron vacunados con la vacuna contra la viruela que expresara la GP350, encontró que todos produjeron anticuerpos contra el virus EB y que seis de ellos permanecen sin infectar por este virus a los 16 meses de seguimiento, mientras que todos los niños control que no fueron vacunados habían sido infectados.

Actualmente se realizan estudios en humanos con péptidos del virus EB que expresan antígenos del virus y que refuerzan la inmunidad celular y disminuyen la morbilidad de enfermedades malignas asociadas con este virus.³⁵

- 1.- Yao Q Y, Rickinson A B, Epstein M A. A re-examination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *Int J Cancer* 1985;35: 35-42
- 2.- Moghaddam A, Rosenzweig M, Lee-Parritz D, et al. An animal model for acute and persistent Epstein-Barr virus infection. *Science* 1997;276: 2030-33
- 3.- Babcock G J, Decker L L, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998; 9: 395-404
- 4.- Fingeroth J D, Weis J J, Tedder T F, et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes in the C3d receptor CR21. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 4510-14
- 5.- Faulkner G C, Burrows S R, Khanna R, et al. X-linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus: implications for the biology of the virus. *J Virol* 1999; 73: 1555-64
- 6.- Epstein M A, Achong B J, Barr Y M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-03
- 7.- Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associate herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968; 59: 94-101
- 8.- Zur-Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt's tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970; 228: 1056-58
- 9.- Greenspan J, Greenspan D, Lennette E T, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia; an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985; 313: 1564-71
- 10.- Jones J F, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cells lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Eng J Med* 1988; 318:733-41
- 11.- Weiss L M, Movahed L A, Warnke R A, et al. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Stenberg cells of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1989; 320: 502-06
- 12.- Sixbey J W, Vesterinen E H, Nedrud J G. Replication of Epstein-Barr virus in human epithelial cells infected in vitro. *Nature* 1983; 306: 480-83
- 13.- Yao Q Y, Ogan P, Rowe M, et al. Epstein-Barr virus -infected B cells persist in the circulation of acyclovir-treated virus carriers. *Int J Cancer* 1989; 43: 67-71
- 14.- Moore K W, Vieira P, Fiorentino D F, et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248: 1230-34
- 15.- Cohen J I, Lekstrom K. Epstein-Barr virus BARRF1 protein is dispensable for B cell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear

REFERENCIAS

- cells. *J Virol* 1999; 73: 7627-32
- 16.- Straus S E, Cohen J I, Tosato G, et al. NIH conference: Epstein-Barr virus infection; biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 45-58
- 17.- Tynell E, Aurelius E, Brandell A, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis; a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 324-31
- 18.- Grierson H, Purtilo D T. Epstein-Barr infections in males with the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 528-45
- 19.- Inghirami G, Grignani F, Sternas L, et al. Down-regulation of LFA-1 adhesion receptors by C-myc oncogene in human B lymphoblastoid cells. *Science* 1990; 250: 682-86
- 20.- De-The G, Geser A, Day N E, et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Uganda prospective study. *Nature* 1978; 274: 756-61
- 21.- Pallesen G, Hamilton-Dutoit S J, Zhou X. The association of Epstein-Barr virus with T cell lymphoproliferations and Hodgkin's disease; two new developments in the EBV field. *Adv Cancer Res* 1993; 62: 179-239
- 22.- Mueller N, Evans A, Harris N L, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus; altered antibody patterns before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689-95
- 23.- Rhandhawa P S, Jaffe R, Demetris A J, et al. Expression of Epstein-Barr virus-encoded small RNA (by the EBER-1 gene) in liver specimens from transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1710-14
- 24.- Cohen J I. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquire immunodeficiency. *Medicine (Batimore)* 1991; 70: 137-60
- 25.- Davis C L, Wood B L, Sabath D E, et al. Interferon-alpha treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in recipients of solid organs transplants. *Transplantation* 1998; 66: 1770-79
- 26.- Milpied N, Antoine C, Garnier J L, et al. Humanized anti-CD 20 monoclonal antibody (Rituximab) in B post-transplant lymphoproliferative disorders (B PTLDs); a retrospective analysis of 32 patients. *Ann Oncol* 1999; 10: suppl 3:5. Abstract.
- 27.- O' Reilly R J, Small T N, Papadopoulos E, et al. Biology and adaptive cell therapy of Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders in recipients of marrow allografts. *Immunol Rev* 1997; 157: 195-216
- 28.- Rooney C M, Smith C A, Ng C Y et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998; 92: 1549-55
- 29.- Paya C V, Fung J J, Nalesnik M A, et al. Epstein-Barr virus induced post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25
- 30.- Jenson H, McIntosh K, Pitt J, et al. Natural history of primary Epstein-Barr virus infection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179: 1395-404
- 31.- Resnick L, Herbst J S, Ablashi D V, et al. Regression of oral hairy leukoplakia after oral administered acyclovir therapy. *JAMA* 1988; 259: 384-48
- 32.- Hale G, Waldman H. Risks of developing Epstein-Barr virus related lymphoproliferative disorders after T-cell depleted marrow transplants; CAMPATH users. *Blood* 1998; 91: 3079-83
- 33.- Epstein M A, Morgan A J, Finerty S, et al. Protection of cottontop tamarins against Epstein-Barr virus induced malignant lymphoma by a prototype subunit vaccine. *Nature* 1985; 318: 287-89
- 34.- Gu S Y, Huang T M, Ruan L, et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand* 1995; 84: 171-17
- 35.- Khanna R, Mossa D J, Burrows S R. Vaccine strategies against Epstein-Barr virus associated diseases: Lessons from studies on cytotoxic T-cell mediated immune regulation. *Immunol Rev* 1999; 170: 49-64