

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO
PRETO – AC&T**

MONIQUE LOREN ZORZETTO P. DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN BARR
(EBV) E A ONCOGÊNESE**

São José do Rio Preto – SP.
2020

MONIQUE LOREN ZORZETTO P. DE OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN BARR (EBV) E A ONCOGÊNESE

Artigo de revisão bibliográfica da pós-graduação em hematologia e banco de sangue.

São José do Rio Preto – SP.
2020

RESUMO

As infecções como um todo associam-se a 15% a 20% dos cânceres em geral. Entre os agentes etiológicos carcinogênicos, destacam-se os vírus oncogênicos. O vírus Epstein-Barr (EBV) é o mais potente vírus indutor de transformação e crescimento celular conhecido, ele infecta 90% da população mundial, sendo capaz de imortalizar linfócitos B humanos. Populações de hospedeiros normais podem ter susceptibilidade muito diferente a tumores relacionados ao EBV, conforme demonstrado por variações geográficas e imunológicas na prevalência desses cânceres. Está relacionado com o linfoma de Burkitt, o carcinoma nasofaríngeo e outros tipos de neoplasia. Porém, não se sabe ao certo se o EBV seria apenas um componente inocente ou se contribui realmente para o desenvolvimento desses tumores. Ele usa suas proteínas virais, cujas ações mimetizam vários fatores de crescimento, fatores de transcrição e fatores antiapoptóticos, para usurpar o controle das vias celulares que regulam diversas funções celulares homeostáticas. Avanços recentes em terapêutica antiviral, aplicação de anticorpos monoclonais e geração de CTLs específicos para EBV estão se mostrando de grande valia no tratamento de doenças relacionadas.

Palavras-chave: Vírus oncogênico, vírus Epstein-Barr, linfoma de Burkitt, neoplasias nasofaríngeas.

1 INTRODUÇÃO

O vírus de Epstein Barr (EBV – *Epstein-Barr vírus*) pertence à família *Herpesviridae*, dos quais também fazem parte o vírus do herpes simples (HVV-1), vírus varicela zoster (HVV-2), citomegalovírus, e o recém descrito vírus associado ao sarcoma de Kaposi (HVV-8) (MOORE; CHANG; WEISS, 1995). Possui fita dupla de DNA com aproximadamente 172 kpb (BAER et al., 1984) e, assim como os demais herpes vírus, é capaz de estabelecer infecção latente em seus hospedeiros (PURTILLO et al., 1992). O EBV é um microrganismo amplamente disseminado no ambiente, e praticamente todos os indivíduos em idade adulta apresentam evidências sorológicas de exposição prévia ao vírus (COHEN, 2001).

O Epstein Barr Vírus (EBV) infecta 90% da população adulta mundial. Após a infecção, o indivíduo permanece como portador do vírus por toda a vida (HENLE; HENLE, 1979). O EBV é transmitido por contato salivar. Durante a infecção aguda, ele infecta e se replica principalmente no epitélio escamoso estratificado da orofaringe (MURRAY; YOUNG, 2002, SIXBEY *et al.*, 1984).

A infecção primária com EBV ocorre tipicamente nos primeiros anos de vida e geralmente é assintomática na maioria dos países subdesenvolvidos. Em áreas mais desenvolvidas, a infecção primária pode ser retardada até o final da adolescência ou idade adulta e resulta em mononucleose infecciosa em alguns casos (HENLE; HENLE, et al., 1968).

A eliminação do vírus na saliva ocorre de forma mais consistente durante a infecção primária, mas o vírus pode continuar a ser liberado da orofaringe para a saliva por anos (MURRAY; YOUNG, 2002, GERBER *et al.*, 1972). Uma vez que o vírus tenha colonizado o compartimento linfóide B, a reativação da doença pode ocorrer em qualquer local da mucosa onde residam as células B (*por exemplo*, o colo do útero).

O EBV de longo prazo coexiste com a maioria dos hospedeiros humanos sem consequências graves evidentes. No entanto, em alguns indivíduos, o vírus está implicado no desenvolvimento de malignidade.

Dados de literatura têm demonstrado importante papel do EBV na patogênese de cânceres humanos. A infecção viral já foi relacionada ao desenvolvimento do linfoma de Burkitt (ZUR HAUSEN, 1998), ao carcinoma de nasofaringe (VOLKES et al, 1993), alguns subtipos de doenças de Hodgkin (DOLCETTI; BOIOCCHI, 1998;

ELGUI DE OLIVEIRA, 2002), ao adenocarcinoma gástrico (SHIBATA; WEISS, 1992; TAKADA, 2000) e aos linfomas sinonasais de células T/NK (GUTIÉRREZ et al, 1998). Em todas essas doenças, o entendimento do processo de transformação celular beneficiou-se de estudos sobre o ciclo biológico do EBV e características da resposta do organismo hospedeiro à infecção viral.

2 OBJETIVO

Elucidar de forma simples e objetiva, as possíveis causas e fatores que favorecem o desenvolvimento de câncer em pessoas portadoras do vírus Epstein Barr.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 INFECÇÃO PELO EBV E IMUNOSSUPRESSÃO

A Mononucleose Infecciosa (MI) constitui uma doença linfoproliferativa autolimitada, já que a resposta imunitária celular permite o controle da ativação policlonal de linfócitos B., entretanto, pode acontecer de casos esporádicos de infecção primária pelo EBV evoluírem para síndromes linfoproliferativas incontroladas.

Em todos os tipos de imunodeficiência, observa-se aumento na incidência de linfomas malignos e, embora haja certa heterogeneidade, na maioria dos casos, a característica marcante é a alteração da função citotóxica dos linfócitos T. A maioria dos linfomas, nesses casos, são do tipo LB ou de "células grandes difusas". Inicialmente, a proliferação de linfócitos B é claramente policlonal; logo, parece haver uma seleção oligoclonal ou, ainda, monoclonal, que pode dar lugar ao aparecimento de células malignas.

Em transplantados, por exemplo, especialmente aqueles tratados com ciclosporina A, é relativamente comum o aparecimento de doenças linfoproliferativas associadas ao EBV. As desordens linfoproliferativas pós transplante ocorrem em 2,5% dos casos de transplantes renais, em 5% dos cardíacos e em 2% a 4% dos hepáticos (ALONIO *et al.*, 1997). Quanto ao transplante alogênico de medula óssea, a prevalência é muito variável e depende de múltiplos fatores. Esses pacientes começam com uma infecção pelo EBV, a qual progride rapidamente para

uma forma disseminada. Linfócitos B infectados proliferantes infiltram linfonodos e múltiplos órgãos, e os pacientes se apresentam com febre e linfadenopatia ou sintomas gastrointestinais. Estudos histopatológicos mostram hiperplasia de linfócitos B ou linfoma mono- ou policlonal.

Na imunossupressão induzida por medicamentos em pacientes transplantados, há um delicado balanço entre o tratamento necessário para evitar a rejeição do tecido transplantado ou a doença enxerto-*versus*-hospedeiro e as consequências danosas da reativação do EBV e de outros herpes vírus. Métodos de monitoração de pacientes, com a finalidade de predizer o aparecimento de linfomas, estão sendo investigados. Títulos decrescentes de anti-*ANVEB-1* indicam controle inadequado sobre linfócitos B transformados pelo VEB. Isso pode estar relacionado com doença linfoproliferativa, mas esse achado é muito frequente em indivíduos imunossuprimidos para que possa ser útil (ROONEY et al, 1995). O crescimento espontâneo de linfócitos B transformados e a presença de genomas do VEB no soro, medidos pela RCP, podem predizer o surgimento de linfomas (HENLE; HENLE, 1981), entretanto, são necessárias avaliações mais precisas para verificar a utilidade dessas observações.

3.1 DADOS HISTÓRICO

Em 1958, Denis Burkitt (BURKITT, 1958) descreveu um câncer comum que afetava principalmente crianças em regiões específicas da África. Burkitt acreditava que um vírus poderia ser o responsável pelo câncer, dada a distribuição climática e geográfica dos casos. O EBV foi identificado pela primeira vez em 1964, quando o grupo de Anthony Epstein discerniu partículas semelhantes a vírus por microscopia eletrônica em uma linha celular que foi estabelecida a partir de uma biópsia de linfoma de Burkitt. Posteriormente, descobriu-se que o soro de pacientes com o linfoma descrito por Burkitt apresentava títulos de anticorpos contra o EBV muito mais elevados do que os controles sem o linfoma. A detecção subsequente de DNA de EBV no linfoma de Burkitt e a produção experimental de linfomas em saguis e macacos-coruja estabeleceram o EBV como o primeiro vírus claramente implicado no desenvolvimento de um tumor humano (EPSTEIN; ACHONG; BARR, 1964).

O linfoma de Burkitt endêmico e a malária holoendêmica são comuns na África equatorial, e foi demonstrado que quase metade de todos os tumores de

linfoma de Burkitt na África são portadores de EBV-2. Em contraste, 85% dos carcinomas da nasofaringe em Taiwan contêm EBV-1 (SHU et al., 1992). Pacientes imunocomprometidos também são mais comumente portadores de ambos os subtipos de EBV (BORISCH et al., 1992). Tomados em conjunto com a capacidade de transformação atenuada do EBV-2, esses dados sugerem que pode ser necessário que uma condição imunossuprimida preexistente (HIV ou malária) exista para que o EBV-2 seja capaz de manter uma infecção linfocítica B e causar transformação (BUISSON et al., 1994). Por outro lado, estudos que mostram que hemofílicos infectados com HIV têm taxas mais baixas de infecção por EBV-2 do que homossexuais infectados por HIV desafiam a noção de que a superinfecção por EBV-2 está relacionada à imunodeficiência; em vez disso, a última observação atribui a aquisição de EBV-1 *versus* EBV-2 inteiramente à exposição (VAN BAARLE et al., 2000).

3.2 ASPECTOS ONCOGENÉTICOS DA INFECÇÃO PELO EBV

Segundo (PATHMANATHAN et al., 1995), para ser oncogênico, o EBV deve manter seu genoma viral na célula, evitar matar a célula e evitar que a célula se torne um alvo de destruição pelo sistema imunológico. Para manter o DNA viral na célula, o EBV estabelece infecção latente nos linfócitos B. O genoma do EBV é mantido nessas células, seja como um epissoma circular multicópico na célula hospedeira, seja pela integração do DNA viral no genoma do hospedeiro. O vírus, portanto, garante a transmissão para a progênie celular quando os linfócitos B se replicam.

Os genes latentes do EBV induzem um fenótipo ativado nas células B infectadas. Embora essas células não sejam transformadas, se continuarem sem controle ou adquirir mutações oncogênicas, podem se tornar neoplásicas. Em indivíduos normais, as respostas das células T citotóxicas contra as proteínas virais latentes impedem a expansão dessas células B ativadas. Por meio da diferenciação normal dessas células, o EBV eventualmente entra no compartimento de memória da célula B em repouso. Apenas EBNA-1 é expresso nessas células.

Os genes latentes promotores do crescimento do EBV não são expressos e, portanto, as células não são patogênicas. O repertório limitado de produtos gênicos também impede a replicação viral frequente. Como as respostas citotóxicas ao

EBNA-1 são raras, os linfócitos que expressam EBNA-1 escapam da vigilância imunológica. Este então constitui o reservatório viral. De forma intermitente, essas células podem entrar no ciclo lítico durante o qual ocorre a replicação viral e é acompanhada pela supressão da síntese da proteína do hospedeiro com subsequente lise / morte das células infectadas, liberando vírions para infectar mais células.

Com supressão imunológica, o número de células infectadas de forma latente no sangue periférico ou de células infectadas de maneira persistente na orofaringe aumenta. O mandato final do vírus para atingir a oncogenicidade é ativar a sinalização intracelular envolvida no controle da proliferação. Isso é alcançado por meio de diversos genes expressos por vírus que estimulam várias vias de transdução celular de intersecção (NIEDOBITEK; YOUNG, 1994)

Anos após a infecção primária por EBV, podem surgir doenças como linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo e doença de Hodgkin. Esses tumores podem iniciar a partir de um clone de células infectadas com EBV. O papel do EBV nessas doenças malignas de início tardio é complicado. Como o EBV é clonal, ele define claramente o terreno para a progressão para tumor franco. No entanto, outros fatores podem ser importantes: falha específica de reconhecimento imunológico; estimulação da proliferação de células B por outras infecções; e / ou aparecimento de aberrações genéticas secundárias ou mutações.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DE DOENÇAS MALIGNAS ASSOCIADAS AO EBV

Desde sua descoberta como o primeiro vírus tumoral humano, o EBV tem sido implicado no desenvolvimento de uma ampla gama de cânceres. (LINDE, 1996).

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é um tipo de linfoma não-Hodgkin altamente agressivo, que exibe o maior índice de proliferação celular dentre as neoplasias humanas. Ocorre predominantemente nas primeiras décadas de vida, com predileção pelo gênero masculino e grande afinidade pelos ossos gnáticos, especialmente maxila. O linfoma de Burkitt é um raro linfoma linfocítico pobremente diferenciado, caracterizado pela proliferação monoclonal de linfócitos-B5. Citogeneticamente se

evidencia nesta neoplasia rearranjo do oncogene C-myc, caracterizado pela presença de translocação típica: t (8; 14) (q24; q32) ou suas raras variantes: t (8; 22) (q24; q11) ou t (2; 8) (q12; q24). Diversos estudos sugerem fortemente a participação do vírus Epstein-Barr (EBV) na patogênese do linfoma de Burkitt. Sequências do DNA deste vírus podem ser evidenciadas nas células-B e elevados títulos de anticorpos contra o EBV são encontrados nos pacientes portadores desta patologia^{3,4,6}. O EBV inibe a morte celular programada e contribui para o desenvolvimento e manutenção do linfoma de Burkitt. (FREITAS; BARROS; QUINDERE, 2008).

Linfoma de Hodgkin

A doença de Hodgkin é caracterizada por uma expansão das células de Reed-Sternberg, sendo de linhagem de células B. Várias linhas de evidência ligam o EBV à doença de Hodgkin: (a) um aumento de 4 vezes no risco em indivíduos com histórico de mononucleose infecciosa ; (b) títulos de anticorpos aumentados para o antígeno da cápside viral do EBV ; e (c) a detecção de epissomas de EBV monoclonais em células de Hodgkin-Reed-Sternberg.(MUNOZ et al., 1978; LEVINE, et al., 1971; HERBST; STEIN; NIEDOBITEK, 1993).

Nem todos os subtipos da doença de Hodgkin contêm EBV no mesmo grau. A positividade para EBV no tecido do linfoma é detectada em ~70% da doença de Hodgkin de celularidade mista, > 95% da doença de Hodgkin depletada de linfócitos e 10-40% da esclerose nodular; o subtipo da doença de Hodgkin com predomínio de linfócitos é quase sempre negativo para EBV (CHAPMAN; RICKINSON, 1998). As variações geográficas da positividade do EBV também foram estudadas. A positividade para EBV na doença de Hodgkin é encontrada em 65% dos casos no Japão, 67% dos casos no México, 94% dos casos no Peru, 40% dos casos na Costa Rica, 92% dos casos no Quênia, 41% dos casos na Itália, e ~50% dos casos nos Estados Unidos (TOMITA et al., 1996; ZARATE-OSORNO et al., 1995; CHANG; WEISS, 1996; MONTERROSSO et al., 1998; LEONCINI et al., 1996).

Existem também dados que sugerem que a incidência da doença de Hodgkin EBV-positiva está relacionada à idade, com o vírus sendo preferencialmente associado a tumores de pacientes pediátricos e idosos (JARRET et al., 1991; ARMSTRONG et al., 1998; RAZZOUK et al., 1997; CORREA et al., 1971;

GUTENSOHN et al., 1981). Embora a infecção primária por EBV possa ser responsável pela incidência de positividade para EBV em crianças pequenas, a associação de EBV com esse tumor em pacientes mais velhos pode ser atribuída ao aumento da atividade viral como consequência da diminuição da imunidade das células T.

Linfoma não Hodgkin em indivíduos imunocompetentes

O EBV é conhecido principalmente por sua capacidade de infectar células B, mas também pode infectar outras células. Vários tipos de linfoma não-B e não-Hodgkin estão associados ao EBV (JONES et al., 1988, WEISS et al., 1992). As células do linfoma não Hodgkin nasal T / natural killer exibem várias características genótípicas e fenotípicas únicas. Estas características incluem uma ausência de antígenos de células T, expressão do marcador de células kiler natural CD 56 e ausência de rearranjo do gene do receptor de células T (HARABUCHI et al., 1990; WEISS et al, 1992; KWONG, et al., 1997; DAVISON et al., 1996; TAO et al., 1995). Clinicamente, esses tumores ocorrem na área de aerodigestão nasal e superior.

O EBV está consistentemente associado a esses linfomas, independentemente da localização geográfica (VASEF; FERLITO; WEISS, 1997).

Carcinoma nasofaríngeo

O carcinoma da nasofaringe indiferenciado está associado ao EBV, enquanto a associação com os outros dois subtipos de câncer da nasofaringe é, na melhor das hipóteses, controversa. O câncer de nasofaringe indiferenciado afeta principalmente indivíduos na faixa dos 40 anos e é mais comum em homens (HO; LIANG; SRIVASTAVA, 1999, SHANMAUGARATNAM; SOBIN, 1991).

Esse carcinoma é raro na maior parte do mundo, mas há uma prevalência excepcionalmente alta desse câncer na província chinesa de Cantão, Hong Kong, Taiwan e entre os inuits no Alasca e na Groenlândia (LEVINE; HILDESHEIM, 1991, HO, 1972). No carcinoma da nasofaringe indiferenciado, o EBV infecta as células epiteliais da nasofaringe posterior na fossa de Rosenmuller no anel de Waldeyer. Existem dois modelos para explicar a infecção dessas células pelo EBV. Embora não tenha sido encontrado um receptor compatível com EBV nas

células epiteliais, uma proteína de superfície que está antígenicamente relacionada à célula B. O receptor CD21 foi descrito e pode ser usado como um ponto de entrada pelo EBV (TAKEDA et al., 1991, PRASAD, 1979). LIN et al. (1997) sugerem que o EBV pode ganhar entrada nas células da nasofaringe por meio da endocitose mediada por IgA.

3.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO EBV

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo EBV é feito pela demonstração do vírus, antígenos virais, DNA viral ou pela resposta sorológica. O vírus biologicamente ativo pode ser isolado da saliva, sangue periférico ou tecido linfóide tomando-se como base, sua capacidade de imortalizar linfócitos humanos em cultura (RICKINSON; KIEFF, 1996).

Este ensaio, no entanto, consome muito tempo e requer técnicas de culturas de tecidos, nem sempre disponíveis. A sorologia tradicional é a melhor forma de avaliar infecção aguda versus remota em indivíduos saudáveis. O teste de carga de DNA viral por amplificação quantitativa de DNA em amostras de sangue é um teste laboratorial promissor, útil no monitoramento e diagnóstico precoce de DLTP (GULLEY, 2001).

O método mais específico para demonstrar EBV em tecido é a hibridização usando sonda de RNA marcada. Duas técnicas, em geral, são utilizadas, a hibridização por Southern blot, a qual é capaz de distinguir porções específicas do DNA do EBV presente em lesões, e a hibridização in situ. A hibridização in situ é mais sensível que o Southern blot (HAMILTON-DUTOIT et al., 1989). A hibridização in situ para EBER pode ser feita em secções de parafina ou em preparados citológicos. Os protocolos de hibridização podem usar sondas de oligonucleotídeos de DNA, sondas de RNA ou de DNA. A interpretação de resultados é feita pela visualização ao microscópio óptico do sinal nuclear do EBER nas células com infecção latente. A principal vantagem desta técnica é a possibilidade de identificar a célula infectada no contexto das características histológicas e citológicas do tecido analisado.

Falso negativos podem ocorrer em virtude da degradação de RNA, indicando a necessidade de controles. Em tecido, a detecção de transcritos de RNA do EBV (EBER) por hibridização in situ, é considerada o padrão ouro para identificar a

infecção por este vírus em lesões histopatológicas (GULLEY, 2001). A imunistoquímica para LMP-1 do EBV, é usada de rotina para detectar infecção latente pelo EBV. Apesar deste método ser tão efetivo quanto a hibridização *in situ* para detecção de EBV em casos de linfoma de Hodgkin, mononucleose infecciosa e nas desordens linfoproliferativas pós-transplante; nos LNH e carcinomas o LMP-1 é geralmente indetectável, mesmo nos casos positivos para EBER por hibridização. A imunistoquímica para LMP-1 pode ser feita em secções de parafina, com a utilização de anticorpos comercialmente disponíveis. O sinal da LMP-1 é granular e localizado no citoplasma e na superfície da membrana (GULLEY, 2001). A restrição da expressão da maioria das proteínas virais, inclusive LMP-1, às neoplasias 55 associadas apenas ao padrão de latência tipo II e III o torna esta técnica menos sensível como marcador da infecção.

3.5 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO EBV

Estudos sobre o papel do EBV em malignidades e o desenvolvimento de métodos de triagem apropriados para a predição de linfomas e do CNF, em populações de alto risco, são muito importantes. Contudo, a demonstração da presença do vírus em uma neoplasia raramente modifica a terapia a ser instituída e, portanto, não é indicada rotineiramente. A doença linfoproliferativa pós-transplante de medula óssea constitui uma exceção, pois tem sido tratada com sucesso com linfócitos T-citotóxicos VEB-específicos do doador. (PAPADOPOULOS et al., 1994).

A imunização com hemácias de carneiro leva à produção de anticorpos heterofilos, mas estes não são persistentes nem protetores. Linhagens celulares que produzem grandes quantidades de vírus são disponíveis, existindo, pois, a possibilidade de que seja produzida uma vacina inativada. Entretanto, o risco potencial de oncogênese traz problemas para a elaboração de uma vacina eficaz contra o VEB, sendo necessárias informações adicionais sobre os riscos implicados antes que experimentos clínicos mais extensos sejam realizados em seres humanos.

Anticorpos contra uma glicoproteína de superfície do VEB, a *gp340*, que se liga ao receptor celular para o vírus, demonstraram possuir atividade neutralizante contra o vírus. Recente estudo em animais revelou que a vacinação com essa glicoproteína, gerada por tecnologia de ADN recombinante, protege os mesmos

contra o desenvolvimento de tumores, após serem infectados pelo VEB. (MORGAN et al., 1989). Novas tentativas com o uso de preparações vacinais adequadas para uso em seres humanos estão sendo realizadas de forma que, futuramente, possam ser usadas, por exemplo, na prevenção do LB e do CNF em populações de alto risco.

Um estudo mostrou remissão temporária, com o uso de aciclovir, de uma desordem linfoproliferativa policlonal de linfócitos B, que se desenvolveu em um paciente, após transplante renal. (JONES et al., 1988, SULLIVAN et al., 1982). Por outro lado, Sullivan et al. (1983) sugerem que as desordens linfoproliferativas policlonais induzidas pelo VEB em indivíduos imunocomprometidos são não-produtivas e, portanto, não-susceptíveis aos efeitos antivirais dessa droga.

Aciclovir e desciclovir são capazes de reverter, temporariamente, a LPO associada ao EBV, em pacientes com infecção pelo VIH-1. (RESNICK et al., 1988, GREENSPAN et al., 1990). Aciclovir, na dosagem de 400mg a 800mg, cinco vezes ao dia, também tem se mostrado útil no tratamento da doença crônica ativa pelo EBV. (COHEN, 2001). Entretanto, esse agente, em geral, não tem sido benéfico em pacientes com síndromes linfoproliferativas, (COHEN, 2001) além de não ter sido eficaz na erradicação da infecção latente pelo vírus. (CARVALHO et al., 1999). A ressecção cirúrgica de massas tumorais pode ser considerada nos casos em que estas são localizadas ou pouco numerosas. (COHEN, 2001). Quando possível, a terapia para as doenças linfoproliferativas deve ser dirigida no sentido de reduzir a medicação imunossupressora. Determinados métodos imuno-viológicos podem auxiliar na identificação precoce de pacientes com alto risco de desenvolver esse tipo de doença, possibilitando intervenção terapêutica oportuna. (ROONEY et al., 1995).

Em um estudo envolvendo três crianças com diagnóstico confirmado de CNF, evidenciou-se resposta clínica satisfatória, nos três casos, com um esquema quimioterápico inicial (epirrubicina-cisplatina-bleomicina), seguido de radioterapia. (PAES et al., 1996). Novas terapias, incluindo o uso de IFN-a, a terapia gênica (com genes supressores tumorais) e a infusão de anticorpos monoclonais e de linfócitos T-citotóxicos VEB-específicos, estão sendo estudadas. Até o momento, entretanto, embora muitos agentes tenham revelado atividade antiviral in vitro, as indicações para o seu uso clínico, no tratamento das doenças associadas ao VEB, são limitadas. (PAPADOPOULOS et al., 1994, COHEN, 2001).

Na infecção crônica pelo EBV, têm sido realizadas tentativas de fortalecimento do sistema imune, por exemplo, o uso de imunoglobulinas, já que o aumento nos níveis de certas classes de anticorpos poderia ser benéfico. (JONES et al., 1988b). Porém, ensaios clínicos controlados são necessários para melhor elucidar essas questões.

4. CONCLUSÃO

O EBV infecta a maioria dos adultos do mundo, resultando em quadros agudos e em persistência de infecção latente, a qual tem sido objeto de numerosas investigações, devido à sua associação com transformações neoplásicas. Determinados métodos imuno-virológicos foram estudados e chegou-se à conclusão que podem auxiliar na identificação precoce de pacientes com alto risco de desenvolver esse tipo de doença, possibilitando intervenção terapêutica oportuna. Por isso, o diagnóstico clínico e laboratorial é importante, tendo em vista a diferenciação com outras condições mórbidas passíveis de tratamento específico.

5. REFERÊNCIAS

- ALONIO L.V. et al. Mecanismos de oncogénesis viral. **Infect & Microbiol Clín**, v. 9, n.1, p.7-18, 1997. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-197008>> Acesso em: 10 de outubro de 2020.
- ARMSTRONG, A. A. et al. Epstein–Barr virus and Hodgkin’s disease: further evidence for the three disease hypothesis. **Leukemia**, v. 12, n. 8, p. 1272-1276, 1998. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/2401097>> Acesso em: 10 de novembro de 2020.
- BAER, R. et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genoma. **Nature**, v.310, p.207-11, 1984. Disponível em:<<https://www.nature.com/articles/310207a0>> Acesso em: 9 de novembro de 2020.
- BORISCH, B. et al. Distribution and localization of Epstein–Barr virus subtypes A and B in AIDS-related lymphomas and lymphatic tissue of HIV-positive patients. **The Journal of pathology**, v. 168, n. 2, p. 229-236, 1992. Disponível: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1711680212>> Acesso em: 10 de outubro de 2020.
- BUISSON, M. et al. Changes in the dominant Epstein—Barr virus type during human immunodeficiency virus infection. *Journal of general virology*, v. 75, n. 2, p. 431-437, 1994. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-75-2-431>> Acesso em: 10 de outubro de 2020.
- BURKITT, D. A sarcoma involving the jaws in African children. **Br J Surg**, v. 46, p. 218-223, 1958. Disponível em:<<https://ci.nii.ac.jp/naid/30026048222/>> Acesso em: 10 de outubro de 2020.
- CARVALHO, L.H.F.R. Mononucleose infecciosa. *In*: FARHAT, C.K.; CARVALHO, E.S.; CARVALHO, L.H.F.R.; SUCCI R.C.M., eds. **Infectologia Pediátrica**, 2. ed., Rio de Janeiro: Atheneu; 1999, p. 447-59.
- CHANG, K. L.; WEISS, L. M. The association of the Epstein-Barr virus with malignant lymphoma. **Biomedicine e pharmacotherapy**, v. 50, n. 9, p. 459-467, 1996. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332297860064>> Acesso em: 9 de outubro de 2020.
- CHAPMAN, A. L. N.; RICKINSON, A. B. Epstein–Barr virus in Hodgkin’s disease. **Annals of oncology**, v. 9, p. s5-s16, 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419625202>> Acesso em: 10 de outubro de 2020.
- COHEN, J.I. Epstein-Barr virus infections, including infectious mononucleosis. *In*: BRAUNWALD E.; FAUCI A.S.; KASPER D.L.; HAUSER S.L.; LONGO D.L.;

JAMESON J.L., eds. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 15th ed. (International Edition). New York, McGraw-Hill, 2001, p.1109-11.

CORREA, P. O'Conor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. **Int J Cancer**, v. 8, n. 2, p. 192-201, 1971.

DAVISON S. et al. Nasal and nasopharyngeal angiocentric T-cell lymphomas. **The Laryngoscope**. v.106, n. 2, p. 139 -143, 1996. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00005537-199602000-00005>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

DOLCETTI, R., BOIOCCHI, M. Epsteins-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. **Biomed. Pharmacother.**, v.52, n. 1, p.13-25, 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332297862373>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

ELGUI DE OLIVEIRA, D. **Infecção pelo vírus de Epstein-Barr (EBV) e vírus do papiloma humano (HPV), expressão da proteína p53 e proliferação celular em carcinomas de nasofaringe e laringe**. 2002. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista, 2002.

EPSTEIN M.A.; ACHONG B.; BARR Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. **Lancet**, v.1. p. 702 -703, 1964. Disponível em: <<https://ci.nii.ac.jp/naid/30006024440/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

FREITAS, R. de A.; BARROS, S. S. L. V.; QUINDERÉ, L. B. Linfoma de Burkitt oral: relato de caso. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** São Paulo, v. 74, n. 3, p. 458-461, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72992008000300023&script=sci_arttext> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

GERBER, P. et al. Oral excretion of Epstein-Barr virus by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis. **The lancet**, v. 300, n. 7785, p. 988-989, 1972. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673672924026>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

GREENSPAN D. et al. Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia. **J AIDS.**, v.3, n.6, p. 571-8, 1990. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/2159990>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

GULLEY, M. L. Molecular diagnosis of Epstein -Barr virus-related diseases. **J. Mol. Diag.**, v.3, n.1, p. 1-10, 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157810606423>> Acesso em: 21 de novembro de 2020.

GUTENSOHN N.; COLE P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 304, n.3, p. 135 -140, 1981. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198101153040302>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

GUTIÉRREZ, M. I. et al. Epstein-Barr virus in nasal lymphomas contains multiple ongoing mutations in the EBNA-1 gene. **Blood**, v.92, n. 2, p.600-6, 1998. Disponível em: < <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/92/2/600/51460>> Acesso em: 25 de novembro de 2020.

HAMILTON-DUTOIT, S.T. et al. Identification of EBV-DNA in tumour cells of AIDS-related lymphomas by in situ-hybridization. **The Lancet**, v. 333, n. 8637, p. 554-555, 1989. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)90093-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)90093-7/fulltext)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HARABUCHI, Y. et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. **The Lancet**, v. 335, n. 8682, p. 128-130, 1990. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/014067369090002M>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HENLE, W.; HENLE, G. Seroepidemiology of the virus. In: **The Epstein-Barr Virus**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1979. p. 61-78. Disponível em: < https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-67236-1_4> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HENLE G.; HENLE W.; DIEHL V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. **Proc. Natl. Acad. Sci. EUA**, v. 59, n. 1, p. 94 - 101, 1968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC286007/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HENLE W.; HENLE G. Epstein-Barr virus-specific serology in immunologically compromised individuals. **Cancer Res**. v. 41, p. 4222-5, 1981. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/41/11_Part_1/4222.short> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HERBST H.; STEIN H.; NIEDOBITEK G. Epstein-Barr virus in cd30 + malignant lymphomas. **Crit. Rev. Oncog**. v. 4, n. 2, p. 191-239, 1993. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8380546/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HO, J. H. C. Nasopharyngeal carcinoma (NPC). In: **Advances in cancer research**. Academic Press, 1972. p. 57-92. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X08603723>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

HO J.; LIANG R.; SRIVASTAVA G. Differential cytokine expression in EBV Positive T-cell lymphomas. **J. Clin. Pathol. (Lond.)**, v.52, n. 5, p. 269 -274, 1999. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC395709/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

JARRETT R. et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. **J. Clin. Pathol. (Lond.)**, v. 44, n.10, p. 844 -848, 1991. Disponível em: < <https://jcp.bmj.com/content/44/10/844.short>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

JONES, J. F. et al. T-cell lymphomas containing Epstein–Barr viral DNA in patients with chronic Epstein–Barr virus infections. **N. Engl. J. of Med.**, v. 318, n. 12, p. 733-741, 1988. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198803243181203>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

KWONG, Y. L. et al. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. **Br. J. Haematol.**, v. 97, n. 4, p. 821-829, 1997. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2141.1997.1462962.x>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

LEONCINI L, et al. Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy. **Int. J. Cancer**, v. 65, n.6, p. 781 -784, 1996. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960315\)65:6%3C781::AID-IJC13%3E3.0.CO;2-7](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0215(19960315)65:6%3C781::AID-IJC13%3E3.0.CO;2-7)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

LEVINE, P. H. et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. **Cancer**, v. 27, n. 2, p. 416-421, 1971. Disponível em: <[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(197102\)27:2%3C416::AID-CNCR2820270227%3E3.0.CO;2-W](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(197102)27:2%3C416::AID-CNCR2820270227%3E3.0.CO;2-W)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

LEVINE, P.; HILDESHEIM, A. The epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: past, present and future. **D. Ablashi, A. Huang, et al**, p. 317-324, 1991.

LIN, C-T et al. The mechanism of Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal carcinoma cells. **Am. J. Pathol.**, v. 150, n. 5, p. 1745, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1858226/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

LINDE A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-related disease. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 28 (Suppl 100.): 83-88, 1996. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/8860358>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

MONTERROSO, V. et al. Hodgkin's disease in Costa Rica: a report of 40 cases analyzed for Epstein-Barr virus. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 109, n. 5, p. 618-624, 1998. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcp/article/109/5/618/1757558>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

MORGAN, A. J. et al. Validation of a first-generation Epstein-Barr virus vaccine preparation suitable for human use. **J Med Virol.** v. 29, n. 1, p. 74-78, 1989. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.1890290114>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

MUNOZ, N. et al. Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease. **Int. J. Cancer**, v. 22, n. 1, p. 10-13, 1978. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910220104>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

MURRAY, P. G. et al. The role of the Epstein-Barr virus in human disease. **Front Biosci**, v. 7, p. d519-d540, 2002. Disponível em:<
<https://pdfs.semanticscholar.org/35d1/009adcb0de5f5ddb5a81e9519e56f77075d6.pdf>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

NIEDOBITEK, G.; YOUNG, L. S. Epstein-Barr virus persistence and virus-associated tumours. **The Lancet**, v. 343, n. 8893, p. 333-335, 1994. Disponível em:<
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673694911673>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

PAES, R. A. P. et al. Três casos de carcinoma de nasofaringe associados ao vírus Epstein-Barr (EBV) em crianças: aspectos clínicos, patológicos e imunohistoquímicos. **J. bras. patol**, v. 32, n. 2, p. 76-82, 1996. Disponível em:<
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=176665&indexSearch=ID>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

PAPADOPOULOS, E. B. et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. **N Engl J Med.**, v. 330, n. 17, p. 1185-1191, 1994. Disponível em:<
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199404283301703>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

PATHMANATHAN, R. et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, n. 11, p. 693-698, 1995. Disponível em:<
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199509143331103>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

Prasad U. Fossa de Rosenmuller e carcinoma nasofaríngeo. **Med. J. Malásia**, v. 33, n. 3, p. 222, 1979. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/522726/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

PURTILLO, D. T. et al. Epsteins-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. **Lab. Investigation.**, v.67, n.1, p.5-23, 1992. Disponível em:<
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1320711/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

RAZZOUK, B. I. et al. Epstein-Barr virus in pediatric Hodgkin disease: Age and histiotype are more predictive than geographic region. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 28, n. 4, p. 248-254, 1997. Disponível em:<
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199704\)28:4%3C248::AID-MPO2%3E3.0.CO;2-I](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1096-911X(199704)28:4%3C248::AID-MPO2%3E3.0.CO;2-I)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

RESNICK, L. et al. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. **Jama**, v. 259, n. 3, p. 384-388, 1988. Disponível em:<
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/370290>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

RICKINSON, A. B.; KIEFF, W. Epstein-Barr virus. *In*: FIELDS, B. N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. **Fields Virology**. (Eds.). Philadelphia, 1996, v. 2, p. 2397- 2446.

ROONEY, C. M. et al. Early identification of Epstein-Barr virus-associated post-transplantation lymphoproliferative disease. **Br J Haematol.**, v. 89, n. 1, p. 98-103, 1995. Disponível em:<<https://europepmc.org/article/med/7833284>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

SHANMUGARATNAM, K. **Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear**. 2. ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, p. 32-33, 1991.

SHIBATA, D.; WEISS, L. M. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. **Sou. J. Pathol.**, v. 140, n. 4, p. 769-774, 1992. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886378/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

SHU, C. H. et al. Distribution of type A and type B EBV in normal individuals and patients with head and neck carcinomas in Taiwan. **J. virol. methods**, v. 38, n. 1, p. 123-130, 1992. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016609349290175D>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

SIXBEY, J. W. et al. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, n. 19, p. 1225-1230, 1984. Disponível em:<<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198405103101905>> Acesso em : 20 de novembro de 2020.

SULLIVAN J.L., et al. Failure of acyclovir to inhibit polyclonal Epstein-Barr virus induced lymphoproliferation in the immunocompromised host. **Fed Proc.**, 1983, p. 42:458.

SULLIVAN, J. L. et al. Treatment of life-threatening Epstein-Barr virus infections with acyclovir. **Am J Med** v. 73, n. 1, p. 262-266, 1982. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934382901024>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

TAKEDA, N. et al. Mass spectrometric identification of a phorbol diester, 12-O-hexadecanoylphorbol-13-acetate, an Epstein-Barr virus-activating substance, in the soil collected from under *Sapium sebiferum*. **Cancer lett.**, v. 59, n. 2, p. 153-158, 1991. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/030438359190180P>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

TAO, Q. et al. Epstein-Barr virus is localized in the tumour cells of nasal lymphomas of NK, T or B cell type. **Int. j. cancer**, v. 60, n. 3, p. 315-320, 1995. Disponível em:<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910600306>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

TOMITA, Y. et al. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease patients in Japan. **Cancer (Phila)**, v. 77, n. 1, p. 186-192, 1996. Disponível em:<

[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960101\)77:1%3C186::AID-CNCR30%3E3.0.CO;2-%23](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1%3C186::AID-CNCR30%3E3.0.CO;2-%23)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

VAN BAARLE, D. et al. High prevalence of Epstein-Barr virus type 2 among homosexual men is caused by sexual transmission. **J. Infect. Diseases.**, v. 181, n. 6, p. 2045-2049, 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/181/6/2045/2191537>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

VASEF, M. A.; FERLITO, A.; WEISS, L. M. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. **Ann. of Otol., Rhinol. & Laryngol**, v. 106, n. 4, p. 348-356, 1997. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000348949710600416>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

WEISS, L. et al. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphomas. **Blood**, v. 79, p. 1789 - 1795, 1992

ZARATE-OSORNO, A. et al. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. **Cancer**, v. 75, n. 6, p. 1360-1366, 1995. Disponível em: <[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19950315\)75:6%3C1360::AID-CNCR2820750619%3E3.0.CO;2-U](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19950315)75:6%3C1360::AID-CNCR2820750619%3E3.0.CO;2-U)> Acesso em: 20 de novembro de 2020.

ZUR HAUSEN, H. The role of Epsteins-Barr virus (EBV) in Burkitt's lymphomas. **Jpn. J.Cancer Res.**, v.89, n. 3, p. inside cover, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9600115/>> Acesso em: 20 de novembro de 2020.