

# 传染性单核细胞增多症5例中EBNA2表达研究

朱鹏翔<sup>1\*</sup>, 李文生<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

## 摘要

目的: 探讨EBNA2在传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)的诊断价值和表达模式。方法: 收集陕西省人民医院2017年3月至2022年8月诊断的IM 5例, 另选择2例EB病毒相关淋巴组织增殖性疾病(EBV-associated lymphoproliferative diseases, EBV + LPD)作为对照, 回顾性分析其临床表现, 组织形态, 免疫表型, EBNA2表达情况及治疗和预后的情况。结果: 患者男性1例, 女性4例, 中位年龄16岁, 临床表现多以病毒感染相关的发热, 扁桃体肿大, 淋巴结肿大为主要症状。5例均有扁桃体肿大, 颈部淋巴结肿大, 1例伴有脾大。5例均符合IM的临床诊断标准, 2例EBV + LPD病例符合系统性慢性活动性EBV感染(Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease, CAEBV)同时合并嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的诊断标准。组织形态表现: 在4例IM中淋巴结或者扁桃体中淋巴组织结构基本存在, 滤泡散在分布, 间区淋巴细胞显著增生, 免疫母细胞样大细胞增多, 并见较多胞浆丰富中等大小细胞以及浆细胞, 形成谱系。在1例IM和2例CAEBV中淋巴结结构破坏, 未见明显滤泡, 免疫母细胞样大细胞呈片分布。原位杂交5例均EBER阳性。EBNA2在4例IM中阳性。在1例脾大和凝血功能异常的IM中阴性, 在2例CAEBV合并HLH中阴性。EBNA2的表达模式分为2种: 第一种是部分表达, 阳性指数较高, 以生发中心为主, 第二种是散在表达在淋巴组织中, 阳性率较低, 与生发中心没有明确关系。治疗多采用休息, 抗病毒治疗, 抗生素的使用, 糖皮质激素等综合治疗。本组病例随访时间: 7~72个月, IM患者, 均未复发, 预后良好。结论: EBNA2在大部分IM中阳性, 同时在CAEBV中阴性表达。IM中EBNA2阳性提示EBV初次感染, EBNA2阳性可以用来鉴别IM与EBV + LPD。

## 关键词

EB病毒核抗原2, 传染性单核细胞增多症, EB病毒相关淋巴组织增殖性疾病

# EBNA2 Expression Research of 5 Cases of Infectious Mononucleosis

Pengxiang Zhu<sup>1\*</sup>, Wensheng Li<sup>2#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

**Purpose:** To investigate the diagnostic value and the expression pattern of EBNA2 in infectious mononucleosis (IM). **Methods:** 5 cases of IM from March 2017 to August 2022 at Shaanxi provincial people's hospital were collected. 2 cases of EBV-associated lymphoproliferative diseases (EBV + LPD) at Shaanxi provincial people's hospital were collected as a control. The clinical data, histomorphology, immunophenotype, expression of EBNA2, treatment and the prognosis were analyzed retrospectively. **Results:** There were 1 male and 4 female patients, with the median age of 16 years. The most common initial symptoms were acute fever, pharyngitis and cervical lymphadenopathy. Antiadoncus and cervical lymphadenopathy were involved in 5 cases. Splenomegaly was seen in 1 case. All of 5 cases meet the clinical diagnostic criteria of IM, and 2 cases meet the diagnostic criteria of Chronic Active Epstein-Barr Virus Diseases (CAEBV) with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Microscopically, in the cases with IM, the tonsil and lymph nodes show basically preservation of the architecture with regressive follicles and the expanded interfollicular, which was polymorphic with some relatively large cells, medium-sized cells and plasma cells. But in the cases with CAEBV, the tonsil and lymph nodes architecture were completely effaced by interfollicular proliferation of large-sized monotonous lymphoid cells with immunoblastic cytology. All of 5 cases were positive in EBER. EBNA2 was positive in 4 cases of IM. On the other hand, EBNA2 was negative in 2 cases of CAEBV with HLH and 1 case of IM with Splenomegaly and the disorder of the coagulation function. 2 distinct EBNA2 expression patterns can be recognized in IM: One that was mainly positive in the germinal center with high positive index and one that was scattered positive in the lymphoid tissue with low positive index. The patients with IM were usually treated with comprehensive therapy including rest, antiviral therapy, antibiotic therapy, glucocorticoids therapy etc. During the 7~72 month's follow-up period, the prognosis was good in the IM. **Conclusions:** EBNA2 is mostly positive in IM, negative in EBV + LPD. And EBNA2 positive expression in IM indicates the primary infection of EBV, which could distinguish IM from EBV + LPD.

## Keywords

EBNA2, IM, EBV + LPD

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)由 EB 病毒感染所致, 其典型临床“三联征”为发热, 咽扁桃体炎和颈部淋巴结肿大, 可合并肝脾肿大, 外周血异形淋巴细胞增高[1]。IM 是一种良性自限疾病, 多数预后良好[1]。少数可出现嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)等严重并发症。EB 病毒有 4 种潜伏感染模式, EBNA2 是 III 型潜伏感染中表达的核抗原。有研究发现 EBNA2 主要在初次感染与免疫缺陷中表达[2]。初次感染中, 部分情况下 EBNA2 主要表达在

生发中心[3], 后随着 CD8+ T 细胞对 III 型潜伏感染细胞的清除, EBNA2 的表达在初次感染后 3, 4 个月逐渐消失。系统性慢性活动性 EBV 感染(Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease, CAEBV)为 EBV 感染的 T 细胞、NK 细胞或 B 细胞克隆性增生, 伴有 EBV 持续感染[4]。目前关于 EBNA2 在 IM 中表达的研究不多, 对于其表达模式鲜见报道, 同时对于 EBNA2 与 HLH 之间的关系未见文献报道。基于此, 本文回顾性分析了 5 例 IM 的临床特点, 病理特征, EBNA2 表达情况及治疗与预后信息探讨 EBNA2 在 IM 中的诊断价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 临床资料

收集陕西省人民医院病理科 2017 年 3 月至 2022 年 8 月确诊的 IM 病例 5 例和 CAEBV 合并 HLH 2 例, 复阅所有病例的 HE 及免疫组织化学切片(immunohistochemistry, IHC), 收集患者的性别, 年龄, 以及临床资料并电话随访。所有病例均由 2 位淋巴瘤专科的资深病理专家复验切片, 确定诊断。

### 2.2. 方法

IHC 染色及结果判断: 标本用 3.7%中性甲醛液固定, 石蜡包埋, 常规制片, 分别行 HE、IHC 染色以及 EBER 原位杂交检测。回顾性分析 CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD56、CD20、CD21、Ki-67、EBNA2 等免疫指标和 EB 病毒编码的 RNA (EBER)原位杂交检测结果。

## 3. 结果

### 3.1. 临床特征

5 例 IM 患者中男女比为 1:4, 发病年龄 15~25 岁, 中位年龄 16 岁。全部病例均有发热, 颈部淋巴结肿大, 咽扁桃体炎, 距离初次发病时间均小于 2 月, 均符合 IM 的临床诊断标准。1 例同时有脾大和凝血功能异常。2 例 CAEBV 合并 HLH 患者中, 均为男性, 发病年龄为 24 和 26 岁。初期也具有类 IM 样症状。2 例 CAEBV 合并 HLH 中有 1 例全血细胞明显减少, 另一例纤维蛋白原明显减少。2 例 IM 中铁蛋白正常。外周血 EBV DNA 载量在 2 例 CAEBV 合并 HLH 中均明显升高, 在 IM 中 2 例低于检测标准, 1 例明显升高, 见表 1。

**Table 1.** The clinical data of 5 cases of IM and 2 cases of CAEBV with HLH

**表 1.** 5 例 IM 和 2 例 CAEBV 合并 HLH 病例临床资料

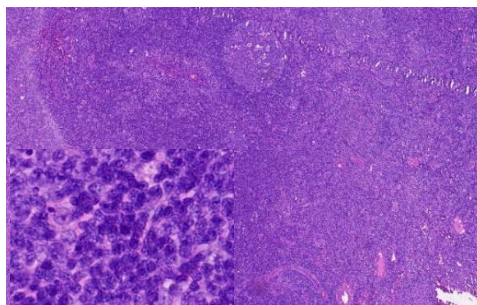
项目	总例数	IM	CAEBV 合并 HLH
性别			
男	3 (3/7)	1 (1/5)	2 (2/2)
女	4 (4/7)	4 (4/5)	0 (0/2)
年龄			
≤20	3 (3/7)	3 (3/5)	0 (0/2)
>20	4 (4/7)	2 (2/5)	2 (2/2)
脾大			
有	3 (3/7)	1 (1/5)	2 (2/2)
正常	4 (4/7)	4 (4/5)	0 (0/2)
血红蛋白			

## Continued

<90 g/L	0 (0/7)	1 (1/5)	1 (1/2)
≥90 g/L	7 (7/7)	4 (4/5)	1 (1/2)
<b>血小板</b>			
<100 × 10 <sup>9</sup> /L	1 (1/7)	1 (1/5)	1 (1/2)
≥100 × 10 <sup>9</sup> /L	6 (6/7)	4 (4/5)	1 (1/2)
<b>中性粒</b>			
<1 × 10 <sup>9</sup> /L	2 (2/7)	0 (0/5)	2 (2/2)
≥1 × 10 <sup>9</sup> /L	5 (5/7)	5 (5/5)	0 (0/2)
<b>低纤维蛋白原血症</b>			
有	1 (1/7)	0 (0/5)	1 (1/2)
正常	6 (6/7)	5 (5/5)	1 (1/2)
<b>APTT 活化凝血酶原时间</b>			
延长(>39 s)	2 (2/7)	1 (1/5)	1 (1/2)
正常(<39 s)	0 (0/7)	4 (4/5)	1 (1/2)
<b>外周血 EBVDNA 载量</b>			
>1 × 10 <sup>3</sup> /L	3 (3/5)	1 (1/3)	2 (2/2)
≤1 × 10 <sup>3</sup> /L	2 (2/5)	2 (2/3)	0 (0/2)

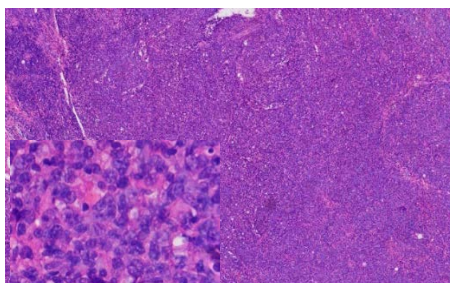
## 3.2. 组织病理学特点

本组病例 7 例均行颈部淋巴结活检, 其中 1 例 IM 患者同时行颈部淋巴结和扁桃体活检。在 4 例 IM 患者中淋巴结活检显示淋巴结正常结构基本存在, 淋巴窦扩张, 散在淋巴滤泡, 滤泡间区淋巴细胞增生活跃, 见许多体积中大细胞, 间质小血管增生明显; 在 1 例 IM 患者和 2 例 CAEBV 合并 HLH 的病例中淋巴结结构完全破坏, 未见明显淋巴滤泡, 淋巴结内见淋巴细胞弥漫性浸润, 以中到大细胞为主, 有异型性, 胞浆稀少, 核圆形或卵圆形, 背景中混杂较多小淋巴细胞。扁桃体活检显示黏膜内见大量淋巴细胞浸润, 未见明显淋巴滤泡, 细胞体积中等大至大, 胞浆少, 核圆形或者卵圆形, 核分裂像易见, 间质小血管增生伴坏死, 见图 1 和图 2。



**Figure 1.** In IM, lymph nodes show basically preservation of the architecture with regressive follicles and the expanded interfollicular, which was polymorphic with some relatively large cells (HE ×40) (The lower left corner is high magnification ×400)

**图 1.** IM 中淋巴结结构基本存在, 滤泡散在分布, 间区 T 淋巴细胞非典型增生, 可见少量大细胞散在分布(HE ×40) (左下角为高倍×400)

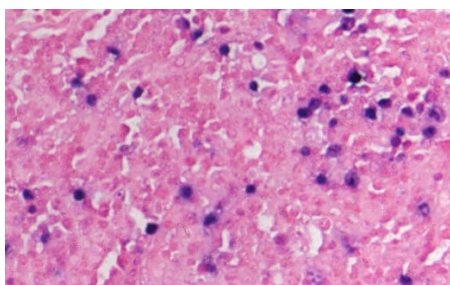


**Figure 2.** In CAEBV, lymph nodes architecture were completely effaced by interfollicular proliferation of large-sized monotonous lymphoid cells with immunoblastic cytomorphology (HE ×40) (The lower left corner is high magnification ×400)

**图 2.** 在 CAEBV 中淋巴结结构破坏, 未见明显滤泡, T 淋巴细胞重度非典型增生, 以中到大细胞为主(HE ×40) (左下角为高倍×400)

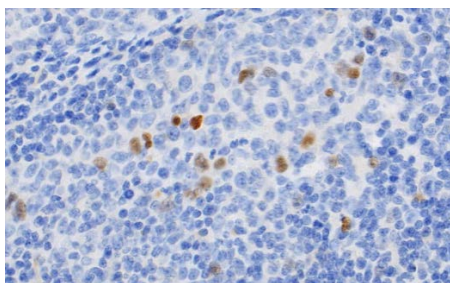
### 3.3. 免疫表型

5 例 IM 滤泡间区增生细胞和 2 例 CAEBV 中大部分表达 CD2, CD3, CD5, CD7 等 T 细胞标志物, 其中 1 例 IM 未表达 CD5, 1 例 CAEBV 少数细胞表达 CD5。CD4, CD8 在 7 例中均部分表达, 其中 1 例 IM 中 CD4 < CD8。CD56 均阴性。CD20 在 5 例 IM 中滤泡阳性, 间区小灶阳性, 2 例 CAEBV 中结构破坏, 淋巴组织中小灶阳性。Ki-67 指数在 4 例 IM 中滤泡间区和 2 例 CAEBV 中大于 50%, 在 1 例 IM 滤泡间区约 25%。EBNA2 在 4 例 IM 中阳性, 其中一例的扁桃体活检和淋巴结活检均为阳性。在 1 例 IM 中和 2 例 CAEBV 中阴性。EBNA2 的表达模式可以分为两种: 一种是局限性表达在淋巴组织中, 阳性指数较高, 以生发中心为主, 另一种散在表达在淋巴组织中, 阳性率较低, 与生发中心没有明确关系, 见图 3~6。



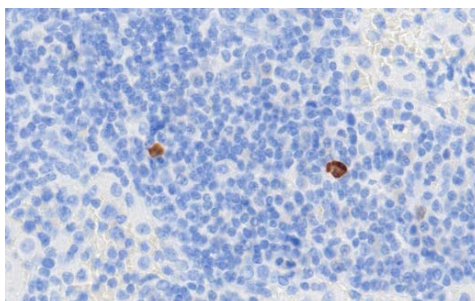
**Figure 3.** In IM, EBER shows 20~50/HPF (IHC ×400)

**图 3.** 在 IM 中 EBER 表达 20~50 个/HPF (IHC ×400)



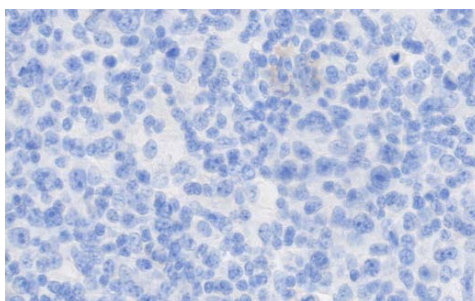
**Figure 4.** In IM, EBNA2 shows partially positive in lymph nodes, the positive index is high, while mainly in germinal center (IHC ×400)

**图 4.** 在 IM 中 EBNA2 淋巴结中部分表达, 阳性指数较高, 以生发中心为主(IHC ×400)



**Figure 5.** In IM, EBNA2 shows a few positive in lymph nodes (IHC ×400)

**图 5.** 在 IM 中 EBNA2 在淋巴结散阳性表达 (IHC ×400)



**Figure 6.** In CAEBV, EBNA2 shows negative in lymph nodes (IHC ×400)

**图 6.** 在 CAEBV 中 EBNA2 在淋巴结阴性表达 (IHC ×400)

### 3.4. 治疗与预后

5 例 IM 患者采用休息, 抗炎, 抗病毒, 保肝治疗, 预后良好无复发。2 例 CAEBV 合并 HLH 患者, 采用 HLH2004 化疗方案(VP16, 地塞米松和环孢素), 均反复发作。其中 1 例治疗 4 月后失访, 另 1 例已治疗 7 个月, 未见明显好转, 建议造血干细胞移植治疗。

## 4. 讨论

EB 病毒为疱疹病毒科, 是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒。EBV 初次感染人体, 在 6 岁以下儿童多表现为无症状感染或仅有上呼吸道症状等非特异表现, 但在青少年中约 50%表现为传染性单核细胞增多症(IM)。IM 是一种良性自限性疾病, 多数预后良好, 病毒由裂解感染状态进入潜伏感染状态。少部分患者 EB 病毒感染的淋巴细胞持续克隆性增生, 成为慢性活动性 EB 病毒感染(Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease, CAEBV)。CAEBV 最严重的并发症是 EBV-HLH [5], 死亡率高达 50%。

IM 中 EBV 感染的形态学特点, 大部分淋巴结与扁桃体活检中淋巴组织结构正常, 滤泡正常或者部分萎缩, 滤泡间区 T 细胞增生。少数 T 细胞重度不典型增生, 淋巴组织结构破坏, 未见明显滤泡。这种形态学特点主要表现在 CAEBV 合并 HLH 中。免疫组化特点为大部分表达全 T 抗原(CD2, CD3, CD5, CD7), 其中 1 例未表达 CD5, 1 例少数细胞表达 CD5, 但是全部病例 CD56 阴性表达, 所以不考虑 NK 细胞来源。未表达 CD5 的病例为 IM, 预后良好。1 例少数细胞表达 CD5 的病例为合并 HLH, 预后不好, 反复发作。7 例病例中 6 例 CD4, CD8 均为部分阳性, 镜下难以判断哪种细胞占优势。1 例病例 CD4 < CD8 为 IM, 患者预后良好。总体符合机体应对病毒感染的特异性免疫反应。

EBNA2 是 EB 病毒 III 型潜伏感染中特征性表达的核抗原。III 型潜伏感染由体外培养的 EB 感染的淋巴细胞永生细胞系(Lymphoblastoid cell Lines, LCLs)所定义,其表达所有的潜伏基因。EB 病毒在初次感染和免疫功能缺陷时为 III 型潜伏感染,所以 EBNA2 主要表达在 IM 和 PTLD 中[6]。EBNA2 本身也可以通过上调 myc 等基因,促进 B 细胞增生和存活。初次感染中,病毒主要通过唾液感染扁桃体的上皮和静息初始 B 细胞[7]。其中只有少数 B 细胞裂解感染,大部分 B 细胞变为 III 型感染的淋巴母细胞,后被以 CD8+ T 细胞为主的特异性免疫应答所清除。Thorley-Lawson 等人推断初始 B 细胞感染 EB 病毒表达 III 型潜伏感染[8],然后细胞增殖,母细胞化。接下来进入生发中心[9]发生体细胞高频突变等生发中心反应,随后表达 II 型潜伏感染。CD8+ T 细胞在这个转变过程发挥了很大作用。但是也有证据表明 EB 病毒感染的 B 细胞不总是遵循上述路径,包括 EB 病毒可以同时感染初始 B 细胞和记忆 B 细胞,同时感染 B 细胞经常在滤泡外[8]。本次 5 个 IM 病例中有 4 个病例,5 个标本中 EBNA2 阳性。其中 2 个病例,3 个标本 EBNA2 主要在生发中心表达,而另外两个病例散在表达在淋巴组织中。EBNA2 表达情况与上述理论相符。

本次选择的 2 例 CAEBV 合并 HLH,初期具有类传单样症状,送检标本距离初次发病小于 2 月,也同时具有 HLH 的症状,后续反复发作,进展为 CAEBV 合并 HLH。大部分 EBV 的初次感染发生在婴幼儿时期,未有明显症状。少数在青少年时期感染成为 IM,通常可以自愈。极少数表现为急重症 EBV 感染可合并 HLH,进展为 CAEBV。在 EB 病毒初次感染中,首先有固有免疫中系统的 NK 细胞初期能够抑制感染细胞增生和延缓 EB 病毒抗原表达,并通过细胞因子包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、和 IL-12 等活化巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞[10][11],但并不能特异性抑制 III 型潜伏的 EBV 感染淋巴细胞。正常情况下细胞毒性 T 细胞被活化后初期只针对 EB 病毒裂解抗原,而不针对潜伏抗原[12]。细胞毒性 T 细胞针对 EB 病毒潜伏抗原的清除在大概 3 到 4 月会有明显的提升[10]。这个时间也恰好与 IM 和 CAEBV 的时间鉴别点重合。CAEBV 通常为 EB 病毒 II 型潜伏感染。所以理论上来说,在免疫功能正常的情况下,EBNA2 阳性有利于 IM 的诊断。与此同时,我们也要注意 5 例中有 1 例未表达 EBNA2,距离初次症状发生小于 1 月,但是这 1 例有脾大,凝血功能异常和外周血 EBV DNA 载量明显升高,但后期随访,预后良好未复发。作为对照的 2 例 CAEBV 合并 HLH,预后极差,反复发作,也未表达 EBNA2。EBV-HLH 的发病机制主要由细胞毒性 T 细胞等异常增生,分泌大量细胞因子,引起广泛的组织损伤导致的。以 EBNA2 阳性为表达特点的 III 型潜伏感染主要是由细胞毒性 T 细胞清除的,同时 T 细胞功能异常也是导致 HLH 的主要原因。

本例研究表明,EBNA2 在 IM 中表达,而在 CAEBV 中不表达,这与以往的研究结论一致,表明在 IM 中的 EB 病毒感染符合 III 型潜伏感染的 EB 病毒特点。这点可以用于 IM 与 CAEBV 等 EBV + LPD 的鉴别诊断,特别对于发病时间超过 1 个月,在 1~3 月之间的病例,要鉴别 IM 和 CAEBV 等 EBV + LPD 非常困难,这也是目前淋巴瘤病理诊断的难点,这时若 EBNA2 表达,则提示 IM,预示预后良好,而 EBNA2 阴性,则可能存在免疫功能异常或者进展为 EBV + LPD。需要密切观察随访,及时进行干预治疗,预防 HLH 等并发症的发生,因此 EBNA2 在 IM 的鉴别诊断中发挥着极其重要的作用。

除此之外,在对于部分发生淋巴结肿大并且存在坏死的病例,还存在与 NK/T 细胞淋巴瘤的鉴别诊断,在免疫组化与分子遗传学难以鉴别的时候,EBNA2 也是非常重要的鉴别诊断指标,因为 NK/T 细胞淋巴瘤中的 EB 病毒感染属于 II 型潜伏感染不表达 EBNA2,据此两者可以进行鉴别。

以往对 IM 中 EBNA2 的免疫表型表达模式鲜见报道。我们研究发现 EBNA2 在 IM 的表达模式分为 2 种:第一种是部分表达,阳性指数较高,以生发中心为主,第二种是散在表达在淋巴组织中,阳性率较低,与生发中心没有明确关系。

## 致 谢

感谢李文生老师的指导和陕西省人民医院病理科的支持。

## 基金项目

陕西省人民医院领军人才项目(2021LJ-12); 陕西省科技创新团队(2020TD-048)。

## 参考文献

- [1] Shi, J.R., Ma, W.Q. and Li, W. (2020) Epidemiologic Features of Children with Epstein-Barr Virus Associated Diseases in Hangzhou, China. *Medical Virology*, **92**, 1277-1282. <https://doi.org/10.1002/jmv.25633>
- [2] Peng, Q., Wang, L.J., Qin, Z.L., et al. (2020) Phase Separation of Epstein-Barr Virus EBNA2 and Its Coactivator EBNA1 Controls Gene Expression. *Journal of Virology*, **94**, e01771-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01771-19>
- [3] Humblet-Baron, S., Franckaert, D., Dooley, J., et al. (2016) IL-2 Consumption by Highly Activated CD8 T Cells Induces Regulatory T-Cell Dysfunction in Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1314>
- [4] 中华医学会儿科学分会感染学组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [5] Qiu, K.Y., Guo, S.Y., Zeng, Y.H., et al. (2022) Analysis of Clinical Characteristics and Prognostic Factors Associated with EBV-Associated HLH in Children. *Hematology*, **27**, 874-880. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2109328>
- [6] Taylor, G., Long, H., Brooks, J., et al. (2015) The Immunology of Epstein-Barr Virus-Induced Disease. *Annual Review of Immunology*, **33**, 787-821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
- [7] Lindsey, M. (2007) Epstein-Barr Virus Entry. *Journal of Virology*, **81**, 7825-7832. <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
- [8] David, M., Knipe, A. and Peter, M. (2013) *Fields Virology*. 6th Edition, Wolters K, Philadelphia, 1898-1954.
- [9] Wang, C., Li, D., Zhang, L., et al. (2019) RNA Sequencing Analyses of Gene Expression during Epstein-Barr Virus Infection of Primary B Lymphocytes. *Journal of Virology*, **93**, e00226-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00226-19>
- [10] Abbott, R., Pachino, A., Pedroza-Pacheco, I., et al. (2017) Asymptomatic Primary Infection with Epstein-Barr Virus: Observations on Young Adult Cases. *Journal of Virology*, **91**, e00382-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00382-17>
- [11] Willams, H., Mcaulay, K., Macsween, K., et al. (2005) The Immune Response to Primary EBV Infection: A Role for Natural Killer Cells. *British Journal of Haematology*, **129**, 266-274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05452.x>
- [12] Resing, M., Horst, D., Griffin, B., et al. (2008) Epstein-Barr Virus Evasion of CD8+ and CD4+ T Cell Immunity via Concerted Actions of Multiple Gene. *Seminars in Cancer Biology*, **18**, 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.10.008>