

บทความพิเศษ

Epstein Barr Virus, บทบาทในการเกิดโรคติดเชื้อและมะเร็ง

ถนอมศรี ศรีชัยกุล

โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

Epstein Barr virus (EBV) นั้นมีผู้ค้นพบโดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจาก cell culture ที่ได้จาก Burkitt's lymphoma tissue เมื่อ 36 ปีที่แล้ว ในระยะต่อมาพบว่า EBV เป็นต้นเหตุในการเกิดโรค infectious mononucleosis (IM) จนประมาณปี ค.ศ. 1970 จึงเริ่มมีการตรวจพบ EBV-DNA จากเซลล์มะเร็งของ nasopharynx และต่อมาในปี ค.ศ. 1980 พบว่า EVB มีบทบาทในการเกิด non-Hodgkin's lymphoma ทั้ง T cell และ B cell lymphoma ใน Hodgkin's disease และ oral hairy leukoplakia ในผู้ป่วย AIDS (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Natural history of EBV

Early 1900 ⁺	EBV was recognized from cell culture of Burkitt's lymphoma
1968	EBV was known to cause IM
1970	EBV DNA was detected in nasopharyngeal cell CA
1980	EBV was recognized on the oncogenesis of NHL - (T and B), Hodgkin's disease, Cancers and oral hairy leukoplakia in AIDS

ได้รับต้นฉบับ 3 พฤศจิกายน 2543 และให้ตีพิมพ์ 10 พฤศจิกายน 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.พญ.ถนอมศรี ศรีชัยกุล โรงพยาบาลวิชัย-
ยุทธ ถนนพระราม 6 เขตพญาไท กทม. 10400

Structure and viral protein

EBV นั้นจัดอยู่ในตระกูล herpes virus โดยมี virus genome ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญที่สุดฝังตัว (encase) อยู่ใน nucleocapsid และถูกล้อมรอบด้วย viral envelop ซึ่งเป็น glycoprotein 350 (gp 350)

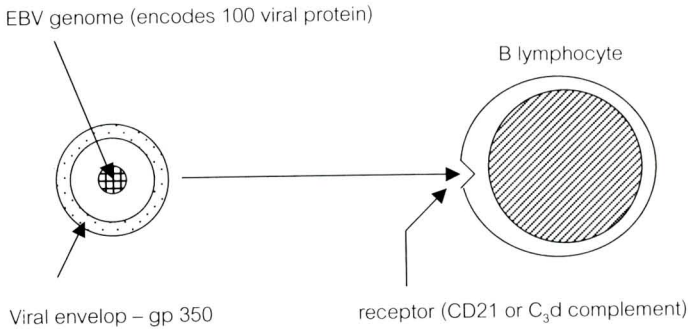
การจับของ EBV เข้าสู่ B lymphocytes นั้นเกิดขึ้นโดย gp 350 ซึ่งอยู่บน viral envelope เข้าเกาะติดกับ receptor (CD21 หรือ C_{3d} complement) ผ่านเข้าสู่ B lymphocyte โดยอาศัย HLA complex class II molecule เป็นตัวสำคัญช่วยในการผ่านเข้าไปในเซลล์ด้วย (รูปที่ 1)

EBV genome นั้นประกอบด้วย linear DNA molecule encodes 100 viral proteins สำหรับ viral protein นี้มีบทบาทสำคัญในเรื่อง host immune response และทำให้เกิดการขยายตัวของ infected lymphoid cell หรือกระตุ้น infected lymphoid cell ให้เจริญเติบโตมากจนกลายเป็น lymphoma ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

Immune response to EBV and viral protein¹

ในขณะที่มี EBV infection เกิดขึ้นจะมีการสนองตอบทั้ง B cell และ T cell B cell มีหน้าที่ในการสร้าง antibody ต่อ virus สำหรับ T cell มีความสำคัญในการกำจัด virus อย่างมาก โดยกำจัด activated EBV-infected B blast ซึ่งจะเป็นการทำลาย EBV ในเซลล์ไปด้วย

อย่างไรก็ตาม แม้ว่า T cell จะสามารถทำหน้าที่



รูปที่ 1 EBV infected B cell

กำจัด EBV ได้ดีเพียงไร virus ก็ยังสามารถดำรงชีวิตอยู่ใน B cell ได้ตลอดไป ทั้งนี้โดยอาศัยกลไกช่วยป้องกันตัวเองหลายอย่าง กลไกอันหนึ่งคือ การทำหน้าที่ของ EBV protein ในขณะที่มี viral replication ซึ่งทำให้ immune response ของ host ในการทำลาย virus เลื่อนไป viral protein ดังกล่าว ได้แก่ EBV nuclear antigen-1 (EBNA-1) EBV-RNA protein-1 (BARF-1,BCRF-1) และ laten membrane protein 2 (LMP-2)

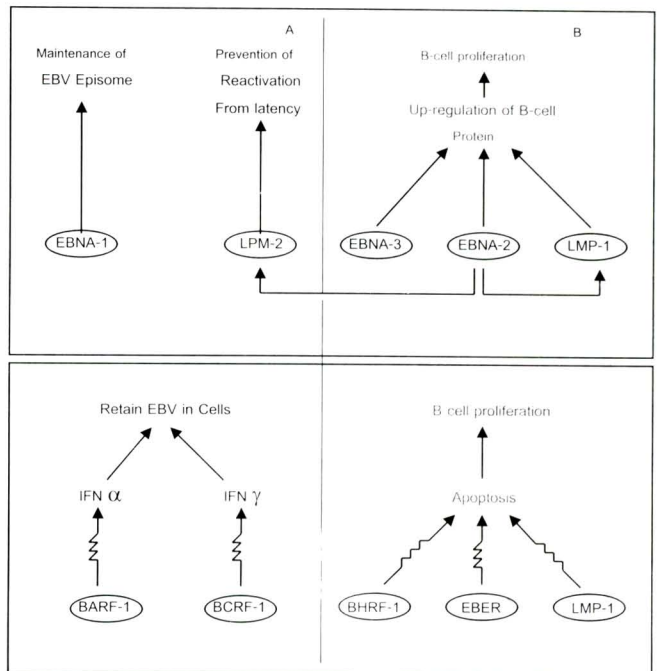
ในทางตรงกันข้าม มี EBV proteins หลายชนิดทำให้มี over growth ของ EBV infected B cell เช่น EBNA-2, EBNA-3, LMP-1, viral RNA protein (BHRF) 1 และ EBV encode RNA (EBER) โดยกลไกต่างๆ กัน (ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2)

การ express EBV protein นั้น แตกต่างไปตามลักษณะของโรคที่เกิดจาก EBV เท่าที่มีผู้ศึกษาไว้แบ่งออกเป็น 3 ชนิด กล่าวคือ EBNA-1 protein นั้นจะ express ในโรคทุกชนิด ใน Burkitt's lymphoma มี expression ของ EBER เพิ่มขึ้น ใน CA nasopharynx, Hodgkin's disease (HD), peripheral T cell lymphoma จะพบ expression ของ LMP-1 และ LMP-2 เพิ่มขึ้นจาก EBNA-1 และ EBER ส่วนใน B-lymphoproliferative

disorders และ infectious mononucleosis พบ expression ของ protein หมดทุกชนิด สำหรับใน healthy carrier จะพบ expression ของ LMP-2 และ EBER (ตารางที่ 3) **บทบาทของ EBV ในการเกิดโรคติดเชื้อและมะเร็ง**

EBV มีบทบาทในการติดเชื้อ ที่พบบ่อยคือ infectious mononucleosis, virus associated hemophagocytic syndrome สำหรับ

บทบาทของ EBV ต่อการเกิดมะเร็งนั้นเกิดจาก protein บางชนิดซึ่งสร้างโดย EBV proteins เหล่านี้เมื่อทำหน้าที่ร่วมกับความผิดปกติทาง immune และ genetic ของ host จะทำให้มี cell proliferation อย่างมากมาย จึงทำให้มีการกลายเป็นมะเร็งขึ้นได้ ที่มีผู้กล่าวไว้มากคือ



EBNA = EBV nuclear antigen; BARF, BCRF, BHRF = EBV - RNA protein
EBEB = EBV encode; RNA, LMP = latent membrane protein

รูปที่ 2 Selected EBV proteins, role on maintenance of latent viral infection (A) and evasion of host immune response inducing infected B cell proliferation (B)

ตารางที่ 2 Selected EBV proteins, role on maintenance of latent viral infection and host immune response inducing infected EBV-B cell proliferation

Proteins	Function	Result
1) EBNA-1	ก่ดการย่อยสลายของ virus protein ซึ่งเมื่อย่อยสลายแล้วจะถูกทำลายโดย cytotoxic T cell	EBV escapse from killing by cytotoxic T cell
2) LMP-2	Blocking thyrosine kinase pathway → decreased cell proliferation	Prevent B cell reactivation latently
3) BARF-1	Block receptor of CSF-1 at macrophage, resulting in inhibition of interferon- α synthesis	Retain of EBV in cell
4) BCRF-1	Acting like IL-10 → inhibit IFN- γ synthesis	
5) EBNA-2	Stimulate LMP-2	Prevent B cell reactivation latently
	Stimulate LMP-1 Leading to inhibition of apoptosis	Increased cell growth
6) EBNA-3	Upregulation of B cell proliferation	Increased cell proliferation
7) LMP-1	Act as oncogene, induce a signaling response in B cell	Increased cell proliferation
8) BHRF-1	Inhibit apoptosis	Increased cell proliferation
9) EBER	Inhibit apoptosis	Increased cell proliferation

EBNA = Eptein Barr virus nuclear antigen; LMP = latent membrane protein,
EBER = EBV encode RNA (non-protein); BHRF, BARF = EBV RNA protein

ตารางที่ 3 Expression ของ selected EBV latent gene ในโรคต่างๆ¹

Pattern of Latency	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	EBER	Disease
Type 1	+	-	-	-	-	+	Burkitt's lymphoma
Type 2	+	-	-	+	+	+	Nasopharyngeal carcinoma, Hodgkin's disease, peripheral T cell lymphoma
Type 3	+	+	+	+	+	+	Lymphoproliferativ disease, X-linked lymphoproliferative disease, infectious mononuclosis
Other	+	-	-	-	+	+	Healthy carrier

เครื่องหมาย + แสดงว่า gene express ในโรคต่างๆ; เครื่องหมาย - แสดงว่า gene ไม่ express ในโรคดังกล่าว
± อาจจะ express หรือไม่ก็ได้

มะเร็งของ nasopharynx และ malignant lymphoma (ตารางที่ 4)

EB virus associated infection
Infectious mononucleosis

Primary infection ของ EBV เกิดที่ epithelial cells บริเวณ nasopharynx EBV จะมี replication ใน epithelial cell ต่อมาจะมีการทำลาย epithelial cells EBV จำนวนมากที่ออกจาก epithelial cells ที่ถูกทำลายก็จะจุใจเข้าไป resting B cell เมื่อ resting B cells ถูกจุใจ จะมีการเปลี่ยนแปลงมีการแบ่งตัวขยายตัวกลายเป็น activated EBV B blast หรือ EBV transformed immunoblast ในระยะนี้จะมี viral protein บางตัวเริ่มมี expression ในเซลล์ ได้แก่ LMP-1, EBNA1-3 และ EBER protein กลุ่มนี้มีฤทธิ์กระตุ้น B cells proliferation ให้กลายเป็น blasts ง่ายต่อการถูกทำลายโดย cytotoxic T cells ส่วน LMP-2 นั้น จะ express ทั้งในระยะ B-blast และ resting memory B cells มีฤทธิ์คอยยับยั้งมิให้ latently infected resting memory B cell ถูก activate โดย

virus ในระหว่างที่มีการติดเชื้อ EBV protein บางตัว จะกระตุ้นการเกิด cytotoxic T cell และ NK cell มากขึ้น ทำให้ infected EBV B-blast และ EBV ถูกทำลายโดยเซลล์ดังกล่าว มี immune reaction เกิดอย่างรุนแรง ร่วมกับ inflammatory cytokines ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของ infectious mononucleosis เกิดขึ้น กล่าวคือ มีไข้สูง ต่อมทอนซิลโต มี ulcer ที่ tonsil และ oropharynx ตับโต มี liver impairment และอาจมีม้ามโตด้วยก็ได้ การเปลี่ยนแปลงทางเลือดพบ leukocytosis และ transformed lymphocytes เป็นจำนวนมาก อาจมี anemia และ thrombocytopenia ร่วมด้วย เมื่อ B blast ถูกทำลายไปหมด โรคจะเข้าสู่ระยะสงบ (รูปที่ 3, 4)

อย่างไรก็ตาม B cell บางส่วนจะไม่ถูกทำลาย เพราะจกลบมาอยู่ใน resting stage express เฉพาะ LMP-2 protein อย่างเดียว ไวรัสถัวจึงซ่อนตัวอยู่ใน B cell ดังกล่าวได้รับชื่อว่า latently infected resting memory B cell ในระยะดังกล่าวผู้ป่วยไม่มีอาการ ในกรณีที่ immune ของ host ลดลงก็จะมี reactivation ของ

ตารางที่ 4 Epstein Barr virus associated with diseases^{1,2}

I Clinical syndrome associated with EBV infection

Infectious mononucleosis
Viral associated hemophagocytic syndrome
Chronic active EBV syndrome
X-link lymphoproliferative disease

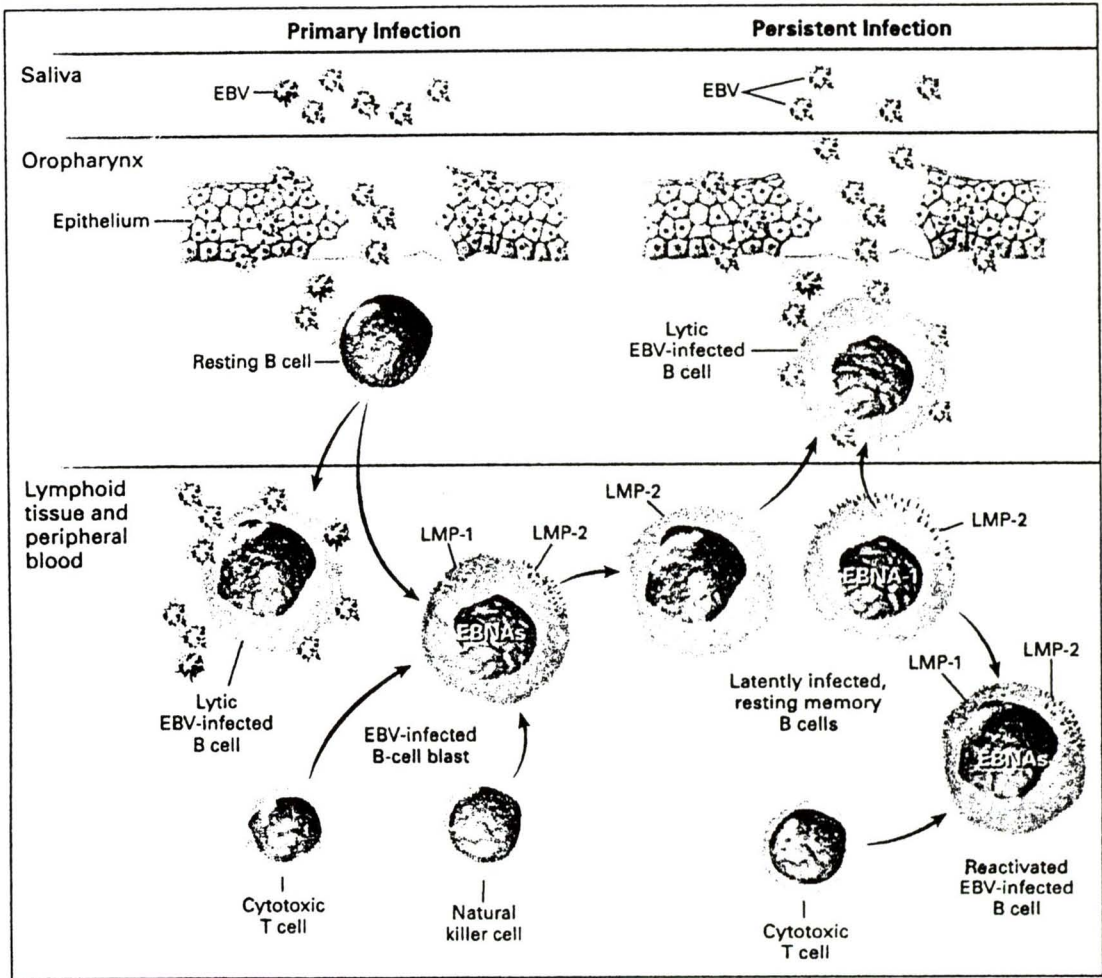
II Malignancy associated with EBV

Non RE : nasopharyngeal CA, gastric CA
RE malignancy :
B cell lymphoma :
 Burkitt's lymphoma : endemic (100%) and sporadic (30%)
 AIDS-related lymphoma
 Post-transplanted lymphoproliferative disorder
T cell lymphoma
 Pleomorphic T cell lymphoma (36%)
 Lennert's lymphoma (71%)
 Anigoimmunoblastic lymphoma (85%)
 Primary nasal NK cell lymphoma (90%)
Hodgkin's disease
Incidence of EBV associated high grade lymphoma > low grade lymphoma (13% vs <5%)

EBV-infected B cell ใหม่ ทำให้มี expression ของ LMP-1 เซลล์มี proliferation เป็น B blast และถูกทำลายโดย cytotoxic T + NK cell อาการก็จะ subside ไปอีก ในกรณีที่เป็น persistent infection จะมีอาการเรื้อรัง และผู้ป่วยเป็น carrier ปล่อย virus ออกมาทาง secretion เช่น น้ำมูก น้ำลาย เป็นต้น (รูปที่ 3, 4)

Hemophagocytic syndrome^{3,4} มีผู้รายงานไว้ใน ปี 1978 โดย Risdall และคณะ กลุ่มอาการนี้ประกอบด้วยไข้ในระยะ 7-14 วัน เหลือง มีตับ ม้ามโต ต่อม้ำเหลืองโต cytopenia และ severe liver impairment, coagulopathy ในระยะที่รุนแรงมากจะมี multiorgan failure เช่น renal failure, ARDS และอาการทางสมอง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักถึงแก่กรรมด้วย multiorgan failure กลไกที่ทำให้เกิด hemophagocytic syndrome เกิดจากการแพร่ขยายตัวของ EB virus รวดเร็ว ทำให้มีการกระตุ้น T lymphocyte และ macrophage มีการหลั่ง inflammatory cytokine เป็นจำนวนมาก เป็นผลให้มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในอวัยวะต่างๆ มี phagocytosis ของเม็ดเลือดซึ่งถูกจับกินโดย macrophage ทำให้เกิด cytopenia โรคนี้ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ เท่าที่มีรายงานไว้มีการใช้ intravenous immunoglobulin, etoposide ปรากฏว่าได้ผลดี การใช้ antivirus ยังบอกไม่ได้ว่าจะได้ผลหรือไม่

Chronic active EBV infection มีลักษณะสำคัญคือ มีอาการเจ็บป่วยนานเกิน 6 เดือน นับตั้งแต่มี primary EBV infection ตรวจพบ abnormal EBV antibody titers เป็นเวลานาน มีพยาธิสภาพที่อวัยวะต่างๆ เช่น pneumonitis, hepatitis, bone marrow hypoplasia, uveitis ร่วมกับการตรวจพบ EBV antigen or EBV DNA ใน tissue และมี virus-specific antibody titer สูงมาก



รูปที่ 3 แสดงการติดเชื้อของ EBV ในคน ใน primary infection (infectious mononucleosis) และ persistent infection (chronic active EBV syndrome)¹ (คัดลอกจาก Cohen JL. N Eng J Med 2000;343:481-92)

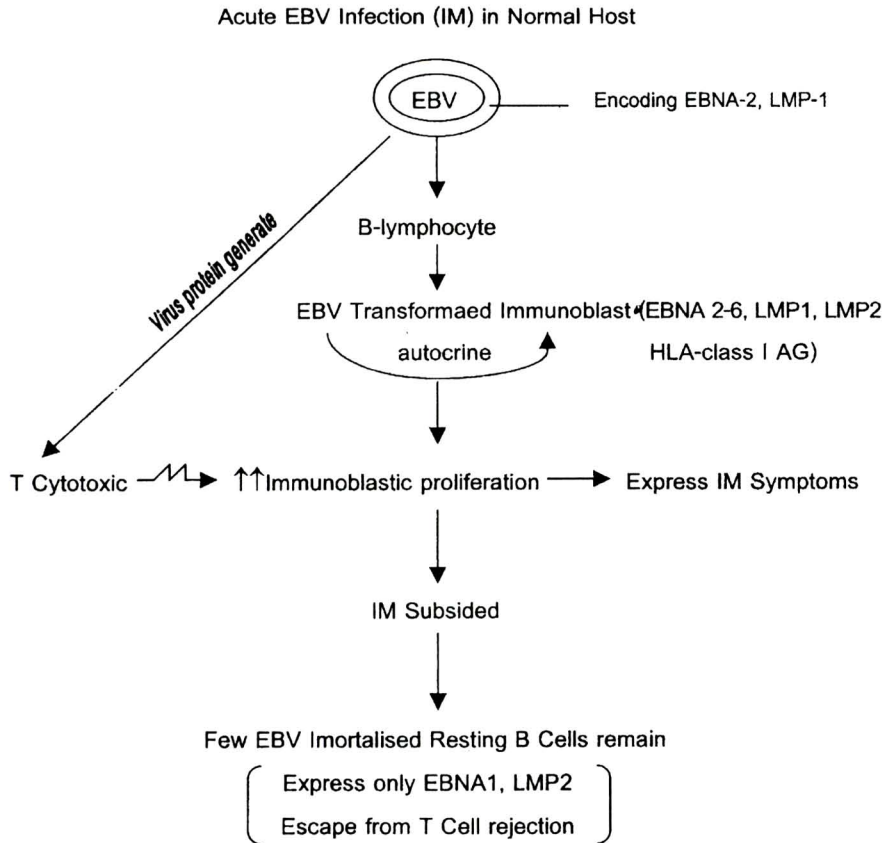
X-linked lymphoproliferative disease

เป็นโรคพันธุกรรม พบเฉพาะผู้ชาย เมื่อติดเชื้อ EBV แล้วจะมีอาการรุนแรง เพราะไม่สามารถควบคุมการแพร่กระจายของ virus ได้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้เมื่อติดเชื้อ EBV จะกลายเป็น fatal infectious mononucleosis (57%) เป็น malignant lymphoma (24%) เป็น acquired hypogammaglobulinemia (29%) จะตรวจพบ EBV DNA ในอวัยวะที่มีพยาธิสภาพ โรคนี้มีความผิดปกติที่ gene บน X-chromosome ซึ่ง encodes protein บน surface ของ T cell gene ดังกล่าวนี้นี้ได้รับชื่อว่า signaling lymphocyte activation

molecules (SLAM) ความผิดปกติดังกล่าวทำให้การทำหน้าที่ร่วมกัน (interaction) ของ T และ B cell เสื่อมไปจนไม่สามารถจะกำจัด virus ได้

EBV virus associated malignant lymphoma

EBV นั้นตรวจพบใน malignant lymphoma ทั้ง Hodgkin's disease (HD) และ Non Hodgkin's lymphoma (NHL) ซึ่งพบได้ทั้ง T และ B cell lymphoma หลักฐานที่สนับสนุนว่า EBV มีบทบาทในพยาธิกำเนิดของ NHL ได้แก่ การตรวจพบ EBV genome ใน monoclonal proliferative T cell⁷ อุบัติการณ์ของ EBV ที่ทำให้เกิด non-Hodgkin's lymphoma (NHL)



รูปที่ 4 EBV infection causing infectious mononucleosis in immunocompetent Host²

นั้นแตกต่างกันไปตามชนิดของ NHL ที่มีรายงานไว้พบมากใน T cell⁷⁻⁹ ในรายงานหนึ่งศึกษาในผู้ป่วย NHL 520 ราย พบ EBV ใน T cell lymphoma 31% และใน B lymphoma เพียง 7%⁸ เมื่อจำแนกตามชนิดของ T cell lymphoma แล้วพบว่า primary nasal lymphoma มีสาเหตุจาก EBV มากถึง 90%⁷ ใน angio-immunoblast lymphoma 85% Linnert 71% และ pleomorphic T cell lymphoma 36% ส่วนพวก lymphoblastic lymphoma, K1 lymphoma และ mycosis fungoides ไม่พบเลย⁸ การตรวจพบ EBV ใน T NHL นั้นบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่เลว พวกนี้มักมีอาการรุนแรงมี disseminated disease ไม่สนองต่อการรักษาและตายเร็วมาก⁸⁻¹⁰

อุบัติการณ์ของ EBV ซึ่งทำให้เกิด B cell malig-

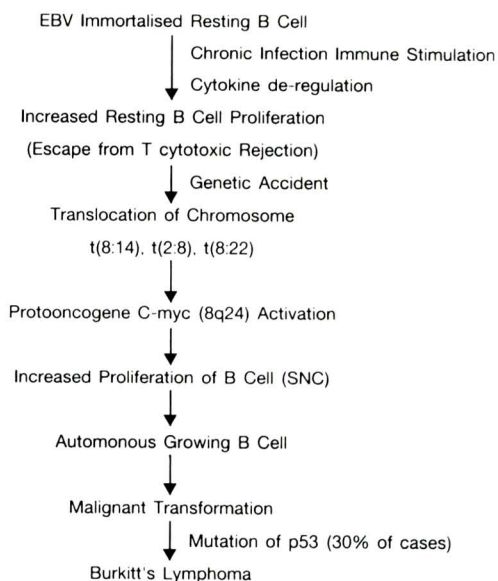
nant lymphoma นั้นที่พบมากมี 3 ชนิด คือ endemic Burkitt's lymphoma (BL) (100%) และ post-transplanted lymphoproliferative disorders และใน AIDS-related lymphoma ในปัจจุบันสามารถอธิบายกลไกการเกิดโรคจาก EBV ดังกล่าวได้

การเกิด Burkitt's lymphoma (BL)¹¹⁻¹³ สำหรับ BL มี 2 ชนิด คือ endemic BL (EBL) ซึ่งตรวจพบ EBV 100% ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วน sporadic BL (SBL) ตรวจพบ EBV 30% เท่านั้น กลไกการเกิด EBL และ SBL คล้ายคลึงกัน กล่าวคือ resting B cell ซึ่งมี EBV ผังตัวอยู่ถูกกระตุ้นโดย การติดเชื้อไวรัสช้ำจากจากถิ่นที่อยู่ที่มี EBV ชุกชุม เช่น ในแอฟริกา เอเชีย การติดเชื้อช้ำจากหลายครั้งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ resting B cell เกิดขึ้น มีการหลั่ง cytokines ต่อมา

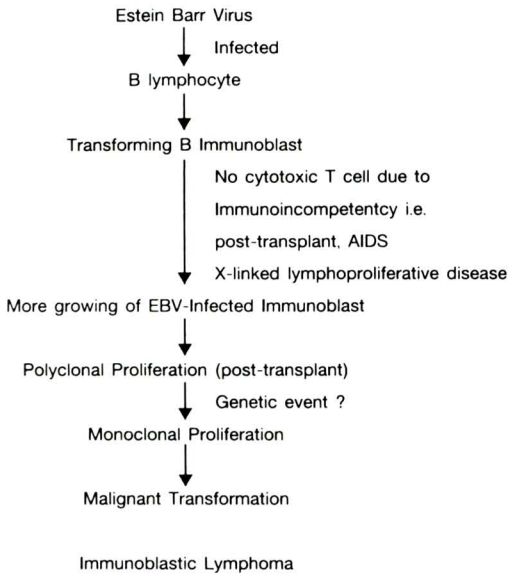
cell proliferate มากขึ้น EBV ซึ่งอยู่ใน DNA มีบทบาทในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ chromosome กล่าวคือ มี break ของ chromosome ในตำแหน่ง 8q24 ซึ่งเป็นที่อยู่ของ c-myc gene และ chromosome 14q32 ซึ่งเป็นที่อยู่ของ heavy chain ของ Ig gene มีการเปลี่ยนที่กันระหว่าง gene 2 ตัว ผลที่ตามมาคือ protooncogene c-myc ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น ทำให้มีการกระตุ้น (rearrangement) Ig gene ซึ่งอยู่ถัดไป ทำให้มี proliferation ของ B cell ในระยะ SNC อย่างมากมาย B cell ซึ่งมี proliferation จาก EBV ในระยะนี้เป็น resting B cell ซึ่งไม่ express Ag ทำให้ต้องถูกกำจัดโดย T cell ต่อมา malignant transformation มีการเปลี่ยนแปลงของ gene อื่นๆ ตามมา ที่สำคัญคือ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor gene จนทำให้ผู้ป่วยเกิด BL ขึ้น (รูปที่ 5) กลไกการเกิด BL จาก EBV นี้เป็นตัวอย่างของกลไกผสมจาก EBV ร่วมกับการกระตุ้น protooncogene และแสดงให้เห็นว่าตำแหน่งที่ gene แต่ละอันเปลี่ยนไปนั้นเป็นตัวกำหนดชนิดของ malignant lymphoma ได้

บทบาทของ EBV ซึ่งทำให้เกิด post-transplanted lymphoproliferative disorder (PTLD)¹⁴ นั้นเป็นที่ทราบกันมานานมากกว่า 10 ปี มีรายงานไว้ครั้งแรกว่าพบมากในผู้ป่วยที่ได้รับ kidney transplantation (ซึ่งเกิดจาก EBV ที่อยู่ใน transplant organ) จากการศึกษาพบว่า EBV เข้าสู่ B lymphocyte กระตุ้นให้ B lymphocyte เปลี่ยนไปเป็น immunoblasts ซึ่งควรจะถูกกำจัดโดย T cytotoxic แต่ใน host ซึ่งทำ transplantation นั้นได้รับ immunosuppressive drug เป็นจำนวนมากและเร็ว จึงทำให้เกิดความผิดปกติของระบบ immune โดยเฉพาะ T lymphocyte จะเปลี่ยนเป็น T cytotoxic ไม่ได้ การกำจัด EBV infected immunoblasts จึงกระทำไม่ได้ ทำให้มีการแบ่งตัวขยายตัวของ EBV infected immuno-blasts อย่างมากมาย มี polyclonal proliferation ต่อมาเปลี่ยนเป็น mono-

clonal proliferation ในระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ polyclonal เป็น monoclonal นี้จะมีการเปลี่ยนแปลงทาง gene ร่วมด้วยหรือไม่ ไม่มีผู้ใดได้กล่าวไว้ เมื่อมี monoclonal proliferation ก็จะมี malignant transformation ตามมา จนในที่สุดเกิดเป็น immunoblastic lymphoma ได้ สำหรับกลไกการเกิด lymphoma ใน X-linked lymphoproliferation disorders และใน AIDS-related lymphoma¹⁵ ซึ่งมักเป็น immunoblasts primary CNS lymphoma ก็เข้าใจว่าจะเป็นไปในทำนองเดียวกัน (รูปที่ 6) ในทางคลินิก ปรากฏการณ์ที่น่าสนใจในผู้ป่วย PTLD ซึ่งช่วยสนับสนุนว่า T cell deficiency มีบทบาทสำคัญในการเกิด malignant lymphoma คือ ในระยะที่ผู้ป่วยมีอาการไข้ ต่อมน้ำเหลืองโตนั้น ถ้าหากหยุดยา immunosuppressive ที่ได้รับอยู่จะปรากฏว่าต่อมน้ำเหลืองยุบลง และอาการของ PTLD หายไป ทั้งนี้เพราะเมื่อหยุดยาแล้วก็จะทำให้มี T cells proliferation สามารถสร้าง T cytotoxic ได้จึงสามารถกำจัด premalignant immunoblasts ได้ จึงทำให้อาการ subsides ไป



รูปที่ 5 Pathogenesis of Burkitt's lymphoma, showing interaction of EBV and protooncogene



รูปที่ 6 Pathogenesis of malignant lymphoma in PTL, AIDS and X-link lymphoproliferative disease, showing interaction of EBV and T cell immunodeficiency

การรักษา¹

Infectious mononucleosis^{16,17} ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ การใช้ acyclovir จะช่วยกวดการเจริญเติบโตของไวรัส แต่ acyclovir ไม่ช่วยลดความรุนแรงของอาการซึ่งเกิดจาก immune response ของ host ต่อไวรัส acyclovir ได้ผลดีในรายที่มี oral hairy leukoplakia แต่ไม่ทำให้หายขาดมักมี relapse ได้ การใช้ corticosteroid จะช่วยลดอาการใช้ และการอักเสบที่ oropharynx แต่ควรระวังภาวะแทรกซ้อน ข้อบ่งชี้ในการใช้ corticosteroid คือผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น upper airway obstruction, acute hemolytic anemia มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและสมอง

EBV post-transplanted lymphoproliferative disorders (PTLD)¹⁸⁻²⁴

การรักษา EBV-PTLD ขึ้นอยู่กับระยะของโรค ในระยะเริ่มต้น โดยเฉพาะในระยะที่ tumour เป็น polyclonal การหยุดยา immunosuppressive ได้ผล

ดีทำให้ tumour ยุบไปหมด ในรายที่เกิดพยาธิสภาพเฉพาะที่ เช่น ในระบบทางเดินอาหาร การฉายแสงหรือการผ่าตัดจะได้ผลดี สำหรับการให้ acyclovir ไม่ได้ผลเพราะไม่สามารถทำลาย EBV episome ซึ่งซ่อนเร้นใน cell ได้ การใช้ interferon-alpha มีผู้รายงานไว้ว่าได้ผลดีประมาณ 60% โดยก้อนยุบไปหมด^{18,19}

การรักษาด้วย immunotherapy ที่รายงานไว้มีหลายวิธี คือ

1. การใช้ anti CD20 (rituximab) ได้ผลดี 54%²⁰
2. การใช้ donor lymphocytes infusion ได้ผลดีมากประมาณ 90%²¹ อย่างไรก็ตาม ในรายที่เป็น PTL จาก bone marrow transplantation การใช้ donor lymphocyte infusion จะไม่ได้ผลเพราะ EBV จะ contaminate จาก donor lymphocyte²²
3. การป้องกัน lymphoproliferative disorders จาก transplantation มีรายงานว่า การใช้ EBV-specific cytotoxic cells จะช่วยลด incidence จาก 15% เหลือ 0%^{23,24} ในผู้ป่วยที่ทำ organ transplantation ซึ่งได้รับ EBV จาก organ ของ host การใช้ antiviral drug เช่น acyclovir ป้องกันจะได้ผลดี
4. Vaccine กำลังอยู่ในระหว่างศึกษา มีแนวโน้มว่าจะได้ผลดี แต่ยังไม่สรุปไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen JL. Epstein - Barr virus infection. *New Engl J Med* 2000;343:481-92.
2. ถนอมศรี ศรีชัยกุล. Pathogenesis of malignant lymphoma. ใน: โสภิตวิทยาในเวชปฏิบัติ. บรรณาธิการ ธานีพร อินทรกำราชย์. บริษัท บียอนด์เอนเทอร์ไพรส์ กรุงเทพฯ. 2542:299-310.
3. Risdall RJ, Meckenna RW, Nesbit ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:998-1002.
4. Wong K, Chan J. Reactive hemophagocytic syndrome a clinicopathologic study of 40 patients in oriental population. *Amer J Med* 1992;93:177.

5. Imaskuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of EBV-Related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood* 1999;93:1869-74.
6. Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998;395:462-9.
7. Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, et al. Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr Virus. *Cancer* 1996;77:2137-48.
8. Amore F, Johansen P, Houmand A, et al. Epstein-Barr virus genome in NHL occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T cell lymphoma and correlation with poor prognosis. *Blood* 1996;87:1045-55.
9. Mitarnum W, Kietthubthaw S, Supaporn S. Hepatic peripheral T cell lymphoma: A spectrum of liver pathology and clinical correlation. *J Med Ass Thai* 1997;80:219-31.
10. Martinez LQ, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infections a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 2000;96:443-51.
11. Klein G, Klein E. EBV and human lymphomas in *Malignant Lymphoma* edited by Conellos GP, Lister TA, Sklar JL, WB Saunder Co 1988:63-73.
12. Nieodobitck G, Agathangelon A, Rowe M, et al. Heterogenesis expression of EBV latent protein in endemic Burkitt's lymphoma. *Blood* 1995;86:659-65.
13. Anwar N, Kingma DW, Block AR, et al. The investigation of EBV sequences in 41 cases of Burkitt's lymphoma from Egypt epidemiologic correlation. *Cancer* 1995;176:1245-52.
14. Thomas JA, Crawford DH, Burke M. Clinopathologic implication of Epstein Barr virus related B cell lymphoma in immunocompromised patients. *J Clin Pathology* 1995;48:287-90.
15. Wang CY, Snow JL. SU-WP Lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *Mayo Clin Proc* 1995;70:665-72.
16. Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV, et al. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administration acyclovir therapy. *JAMA* 1988;259:384-8.
17. Tynell E, Aureline E, Brandell A, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1996;174:324-31.
18. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984;1:1583-7.
19. Davis CT, Wood BI, Sabath DF, et al. Interferon-alpha treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders in recipients of solid organ transplants. *Transplantation* 1998;66:1770-9.
20. Milpied N, Antoine C, Garnier JL, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in B post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am Oncol* 1999;10(suppl 3):5.
21. O' Reilly RJ, Small TN, Papadopoulos E, et al. Biology and adoptive cell therapy of EBV associated lymphoproliferative disorders in recipients of marrow allografts. *Immunol Rev* 1997;157:195-216.
22. Pary CV, Fung JJ, Naksnik MA, et al. EBV induced post-transplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999;68:1517-25.
23. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of EBV induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998;92:1549-55.
24. Rooney CM, Roskrow MA, Smith CA, et al. Immunotherapy for EBV associated cancers. In: *First National AIDS malignancy Conference J of National Cancer Institute monographs No 23*. Bethesda MD NCI 1998: 89-93.