

gebruik. In hoeverre dit laatste samenhangt met de mate van instelling van de diabetes en de seksuele activiteiten van de vrouw met diabetes mellitus is niet geheel duidelijk. De deining die is ontstaan naar aanleiding van twee publikaties over de betrouwbaarheid van het IUD bij vrouwen met diabetes mellitus is begrijpelijk, maar lijkt ook op dit moment niet gewettigd.

Wanneer de metabole ontregeling van de diabetes mellitus zijn bestreden – en de vrouw geen voorkeur heeft voor pil of spiraal – geniet het spiraaltje een lichte voorkeur als anticonceptivum. Afraden van de pil is alleen nodig bij vrouwen met diabetes mellitus die het roken niet kunnen laten. Een bijkomend voordeel van een spiraaltje is, dat bij zwangerschapswens de arts wordt bezocht ter verwijdering van het spiraaltje. De arts dient deze gelegenheid te grijpen om, alvorens het IUD te verwijderen, de vrouw voor te lichten over het belang van een optimale instelling gedurende ten minste drie maanden voor de conceptie ter voorkoming van aanlegstoornissen bij de foetus.

Met dank aan dr. M.R. van Santen, gynaecoloog, voor zijn waardevolle adviezen.

LITERATUUR

- 1 Mann JI, Vessey MP, Thorogood M, Doll R. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J* 1975; ii: 241-5.
- 2 Mann JI, Inman WHW. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J* 1975; ii: 245-8.
- 3 Steel JM, Duncan LJP. Serious contraceptives of oral contraception in insulin-dependent diabetics. *Contraception* 1978; 17: 291-5.
- 4 Steel JM, Duncan LJP. Contraception for the insulin-dependent diabetic woman: The view from one clinic. *Diabetes Care* 1980; 3: 557-60.
- 5 Gosden C, Steel JM, Ross A, Springbelt A. Intrauterine contraceptive devices in diabetic women. *Lancet* 1982; i: 530-5.

- 6 Pincus G. Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1956; suppl 28: 18-36.
- 7 Collaborative group for the study of stroke in young women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231: 718-22.
- 8 Royal college of general practitioners oral contraceptive study. Mortality among oral-contraceptive users. *Lancet* 1977; ii: 727-31.
- 9 Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30- μ g oestrogen preparations. *Br Med J* 1980; i: 1157-61.
- 10 Böttinger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980; i: 1097-101.
- 11 Longstreth WT, Swanson PD. Oral contraceptives and stroke. *Stroke* 1984; 15: 747-50.
- 12 Vessy MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *Br Med J* 1984; ii: 530-1.
- 13 Wahl P, Walden C, Knopp R, et al. Effect of oestrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862-7.
- 14 Radberg T, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high density lipoprotein lipids during low-dose progesterone, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98: 246-51.
- 15 Steel JM, Duncan LJP. The progesterone only contraceptive pill in insulin dependent diabetics. *Br J Fam Plann* 1981; 6: 108-10.
- 16 Arntzenius AC. Het belang van HDL-cholesterol als negatieve risicofactor en het verband tussen HDL en orale contraceptiva. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123: 1910-2.
- 17 Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 612-8 en 672-7.
- 18 Wingrave SJ, Kay CR, Vessey MP. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; i: 23.
- 19 Duffy TJ, Ray R. Oral contraceptive use: prospective follow-up of women with suspected glucose intolerance. *Contraception* 1984; 30: 197-208.
- 20 Anonymus. Het IUD. *Geneesmiddelenbulletin* 1981; 15: 53-8.
- 21 Wiese J. Intrauterine contraception in diabetic women. *Fertil Steril* 1977; 28: 422-5.
- 22 Lawless M, Vessy MP. Intrauterine device use by diabetic women. *Br J Fam Plann* 1982; 7: 110-1.
- 23 McEwan J. Intrauterine contraception: what next and why? *Br J Fam Plann* 1983; 9: 3-11.

Aanvaard op 4 juli 1985

Capita selecta

Epstein-Barr-virusinfectie: immunologie en immunopathologie

S.P.M.GEELLEN, W.KUIS, J.J.ROORD, J.W.STOOP EN J.G.KAPSENBERG

INLEIDING

Het herpesvirus dat in 1964 voor het eerst werd waargenomen in gekweekte lymfoblasten van een Burkitt-lymfoom en dat sindsdien de naam van de onderzoekers M.A. Epstein en Y.M. Barr draagt,

Universiteitskliniek voor kinderen en jeugdigen, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Nieuwe Gracht 137, 3512 LK Utrecht.

S.P.M. Geelen, assistent-geneeskundige; W. Kuis, J.J. Roord en prof.dr. J.W. Stoop, kinderartsen.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Laboratorium voor Virologie, Bilthoven.

Dr. J.G. Kapsenberg, medisch microbioloog.

Correspondentie-adres: W. Kuis.

infecteert bij voorkeur B-lymfocyten.¹ Het veroorzaakt daardoor verstoringen van het immunologische systeem, die gepaard kunnen gaan met verschillende lymfoproliferatieve ziektebeelden. Van invloed hierop zijn de leeftijd bij primaire infectie, de hoeveelheid besmettend virus en de kwaliteit van de immunologische afweer. Jonge kinderen zijn al vatbaar voor infectie met weinig virus, maar gewoonlijk verloopt de infectie symptomloos. Meer virus is nodig om oudere personen te infecteren.² Omdat het virus in het speeksel wordt uitgescheiden, waarschijnlijk vanuit de speekselklieren, is de infectiekans groot bij intiem mond-op-mondcontact.³ Dan ontstaat bij de helft van de primair besmetten ook ziekte, namelijk infectieuze mononucleosis. Blijkens sero-epidemiologisch onderzoek krijgen bijna alle kinderen in armere landen met

een relatief jonge bevolking en een grote infectiedruk reeds voor hun derde jaar een infectie. In 'westerse' omstandigheden stijgt het percentage serologisch positieve personen geleidelijk; daar hebben dus meer adolescenten kans op infectie.²

Een besmetting met Epstein-Barr-virus (EBV) wordt nooit geheel opgeruimd. Zoals bij alle herpesvirussen blijft er een latente infectie over. Daarnaast is het EBV-genoom op een speciale manier latent aanwezig in B-lymfocyten. Aangetoond is dat volwassena af en toe virus in het speeksel uitscheiden. Bij onderdrukking van het afweersysteem stijgt het aantal uitscheiders van 20 tot 50%.²

In de laatste jaren zijn methoden ter beschikking gekomen waarmee de humorale en de cellulaire immuniteit bij acute en chronische EBV-infecties zijn geanalyseerd. Voorts komen in samenhang met medicamenteuze immunosuppressie lymfoproliferatieve woekeringen voor die tot discussie hebben geleid over de kenmerken van 'echte maligne' lymfomen. Ook over de eerste tumoren waarmee EBV werd geassocieerd, Burkitt-lymfoom en van nasopharynxcarcinoom, zijn fundamenteel belangrijke feiten aan het licht gebracht.

In dit artikel proberen wij enig inzicht te verschaffen in de veelheid van nieuwe gegevens. Een volledig beeld schetsen is op dit moment niet mogelijk: de materie is te complex en veel is nog onbekend.

VIROLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Omdat EBV uitsluitend in B-lymfocyten is te kweken, is virusuitscheiding niet eenvoudig routinematig op te sporen. Daarentegen is gedifferentieerde serologische diagnostiek goed mogelijk. Deze geschiedt door middel van immunofluorescentie op preparaten van lymfoblasten waarin bepaalde antigenen voorkomen. De techniek is moeilijk te standaardiseren, zodat de uitslagen van verschillende laboratoria niet vergelijkbaar zijn en zelfs opeenvolgende sera van één patiënt bij voorkeur op dezelfde portie antigeenpreparaten

moeten worden getoetst. Genuanceerde serologische informatie is te krijgen door bepaling van antistoffen tegen drie antigeencomplexen⁴:

1. Het 'virus capsid antigen' (VCA), een structureel antigeen dat wordt ingebouwd in de kapside van het virusdeeltje. Op dit antigeen worden antistoffen van de IgG-, IgM- en IgA-klasse aangetoond. De eerste blijven levenslang aanwezig, IgM-antistoffen verdwijnen na de primaire infectie, IgA-antistoffen zijn wisselend aantoonbaar en pathologisch verhoogd bij nasopharynxcarcinoom.

2. Het 'early antigen' (EA-) complex, dat een functie heeft bij de produktie van compleet virus, maar niet-structureel is. Antistoffen hiertegen ontstaan en verdwijnen bij de primaire infectie. Pathologische, hoge titers zijn te vinden bij persisterende, chronische infecties en bij de tumorziekten.

3. Het EB nuclear antigeen (EBNA), dat direct na de infectie in de cel wordt gevormd en dat gebonden is aan het DNA van de chromosomen. Antistoffen ontstaan zeer laat na de primaire infectie en blijven levenslang aanwezig, maar soms daalt de titer tegen EBNA beneden de detectiegrens. EBNA wordt bovendien gebruikt als een soort voetspoor voor de herkenning van een actieve of latente EBV-infectie in celpreparaten of tumorcoupes.

De tabel laat zien dat er bij de verschillende ziektebeelden karakteristieke antistofpatronen voorkomen.⁵ Het belangrijkste is niet alleen de titerhoogte, maar vooral de aanwezigheid van anti-EA in combinatie met VCA-IgM of VCA-IgA.

IMMUNOLOGISCHE REACTIES BIJ EEN PRIMAIRE INFECTIE MET ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN: MONONUCLEOSIS INFECTIOSA

B-lymfocyten met een receptor voor de complementfactor C3d hebben op dezelfde plaats een receptor voor EBV op de celmembraan.⁶ Het zijn deze B-lymfocyten, allereerst die welke zich in het lymfoïde weefsel van de ring van Waldeyer bevinden, die door

Voorbeelden van antistofpatronen bij verschillende ziektebeelden waarbij het Epstein-Barr-virus is betrokken (bepalingen verricht in het Laboratorium voor Virologie van het RIVM te Bilthoven)⁵

| ziektebeeld | virusantigenen | | | | EA-complex** | EBNA*** | heterofiele antistoffen |
|---|----------------|-------|-----|------|--------------|---------|-------------------------|
| | VCA* | | | IgA | | | |
| | IgG | IgM | IgA | | | | |
| primaire infectie, mononucleosis infectiosa | begin | xxxx | xx | xx | xxx | - | xx |
| | 2 mnd | xxx | x | xx | xx | - | x |
| | 4 mnd | xxx | - | xx | x | -/x | - |
| | 6 mnd | (x)xx | - | -/x | x | x | - |
| | < 1 jr | xx | - | -/x | - | x | - |
| reactivering | xxx | - | x | xx | x | - | |
| chronische ziekte | xxxx | - | xx | xxxx | xx | - | |
| lymfoom na transplantatie | xxxx | - | xx | xxx | x | - | |
| Burkitt-lymfoom | xxxx | - | xx | xxx | x | - | |
| nasopharynxcarcinoom | xxxx | - | xxx | xxx | xx | - | |

*VCA = 'virus capsid antigen'.

**EA-complex = 'early antigen' complex.

***EBNA = Epstein-Barr nuclear antigeen.

x = titer tussen 10 en 100;
 xx = titer tussen 100 en 1.000;
 xxx = titer tussen 1.000 en 10.000;
 xxxx = titer tussen 10.000 en 100.000.

het virus worden geïnfecteerd. Dit leidt tot twee verschillende processen: (a) virusgroei in sommige cellen, die daarbij lytisch te gronde gaan en (b) transformatie, geïnduceerd door het virusgenoom, waardoor de cellen onbeperkt gaan delen. Omdat B-cellen met tevoren bestaande verschillende specificiteiten worden geactiveerd en tot klonale expansie komen, wordt een grote verscheidenheid aan antistoffen geproduceerd. Hiertoe behoren antistoffen gericht tegen heterologe erythrocyten (waarvan diagnostisch gebruik wordt gemaakt in de reactie van Paul-Bunnell) en bijvoorbeeld auto-antistoffen zoals reumafactoren. Tegelijkertijd worden in een bepaalde volgorde antistoffen gevormd tegen verschillende EBV-antigenen (zie de tabel). In vitro leidt infectie van lymfocyten met EBV tot dezelfde fenomenen van celtransformatie en polyklonale proliferatie, met als resultaat het ontstaan van B-cellijnen (immortalisatie). Het virus-DNA bevindt zich in deze cellen in twee vormen: lineair maar niet-geïntegreerd in het cel-DNA en, vooral, episomaal (cirkelvormig) in een groot aantal kopieën. In de cel is expressie aantoonbaar van het EBNA-antigeen in de kern en het LYDMA-antigeen in de celmembraan. Dit laatste dankt zijn naam aan het feit dat het wordt aangetoond met EBV-specifieke T-cellen ('lymphocyte-detected membrane antigen').

Bij het verweer tegen een EBV-infectie zorgen neutraliserende antistoffen voor het verwijderen van bij de lytische infectie geproduceerd virus. Specifieke cellulaire afweermechanismen staan centraal bij de strijd tegen de getransformeerde lymfocyten. De rol van de aspecifieke cellulaire immuniteit ('natural killer' cellen en 'antibody dependent cytotoxicity') is nog niet duidelijk, evenmin de betekenis van aspecifieke factoren, zoals interferon. Tijdens een EBV-infectie ontstaat een relatieve en absolute lymfocytose in het perifere bloed. In het begin van de ziekte berust deze op een toeneming van door EBV geïnfecteerde en geactiveerde B-cellen en later (omstreeks de tweede week) op toeneming van T-cellen. Een aantal van deze actieve B- en T-cellen is in een uitstrijk herkenbaar als 'atypische' lymfocyten. Een toeneming van de T-cellen vindt ook plaats in de paracorticale gebieden van de lymfklieren.

Niet alleen het aantal T-cellen neemt toe, maar ook verandert de verhouding tussen de verschillende T-celsubpopulaties. Deze worden onderscheiden door monoklonale antistoffen; veelvuldig worden daarvoor de monoklonale antistoffen van de OKT-serie gebruikt. In het verloop van een EBV-infectie verschuift de verhouding van de OKT4-positieve ten opzichte van de OKT8-positieve T-celsubpopulatie ten gunste van de OKT8-positieve cellen. Binnen deze OKT8-positieve T-celsubpopulatie bevinden zich onder andere de EBV-specifieke cytotoxische T-cellen, die een virusspecifieke effectorfunctie uitoefenen. Tijdens de acute fase van de ziekte kunnen tevens T-suppressorcellen worden aangetoond, eveneens binnen de OKT8-positieve T-celsubpopulatie,

die in vitro de productie remmen van polyklonale antistoffen (bijv. door mitogenen geïnduceerd).

De immunologische reacties die volgen op een EBV-infectie zijn direct na het begin van de klinische symptomen aantoonbaar, niet tijdens de incubatietijd van 5-7 weken.⁷ Ze leiden niet tot eliminatie van het virus. Het EBV blijft latent aanwezig, waarschijnlijk productief in de speekselklieren en latent in B-lymfocyten. Ziekteverschijnselen doen zich dan niet meer voor, waaruit een zeker evenwicht blijkt tussen de persisterende infectie en de immunologische afweer. Na de klinische uiting van een EBV-infectie blijven EBV-specifieke cytotoxische T-cellen in het perifere bloed aantoonbaar.

Mononucleosis infectiosa gaat gepaard met verschijnselen als algemene malaise, koorts, pharyngitis, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en leverfunctiestoornissen (soms icterus). De acute fase van de ziekte duurt gemiddeld twee tot vier weken, gevolgd door een geleidelijk herstel en een reconvalescentieperiode die vaak maanden kan duren. Bij de diagnostiek wordt gebruik gemaakt van het aantonen van de vorming van heterofiele antistoffen. Bij jonge kinderen (2-5 jaar) zijn deze vaak niet aantoonbaar. In deze en andere twijfelgevallen is bepaling van specifieke antistoffen tegen EBV een belangrijk diagnostisch hulpmiddel.

ZIEKTEBEELDEN BIJ FALENDE IMMUNOLOGISCHE BEHEERSING

Geslachtgebonden lymfoproliferatief (XLP) syndroom

Het XLP-syndroom komt voor bij mannen die een selectieve afweerstoornis blijken te hebben ten aanzien van EBV. De aandoening is X-chromosomaal recessief erfelijk.⁸ Een EBV-infectie kan bij dergelijke mannen leiden tot ernstige klinische verschijnselen. De fenotypische expressie is echter variabel en wordt bepaald door de individuele immunologische reactie op de EBV-infectie. Zo kan dodelijk verlopen de mononucleosis infectiosa met of zonder aplastische anemie optreden. Infectie en transformatie van B-cellen door EBV leiden dan tot ongecontroleerde polyklonale proliferatie van de B-cellen. Door accumulatie van zowel virus-producerende als getransformeerde B-cellen ontstaan multiële kleine infarcten in vitale organen, die leiden tot massieve necrose en soms uiteindelijk tot de dood.

Bij patiënten met deze aandoening, die de primaire infectie met EBV overleven, kan zich hypo- of agammaglobulinemie ontwikkelen. Soms ontstaat na de aanvankelijk polyklonale B-celproliferatie een monoklonale proliferatie die leidt tot een maligne B-cellymfoom.

Er bestaat nog onzekerheid omtrent de aard van de genetische stoornis bij het XLP-syndroom en de wegen waarlangs deze tot uiting komt, maar duidelijk is dat het een defect is in de specifieke, alleen voor EBV geldende, regulatiemechanismen.

Chronisch persisterende EBV-infectie

Een EBV-infectie kan ook gevolgd worden door een chronisch ziekteproces van minder dramatische aard.⁹⁻¹¹ De klinische kenmerken daarvan zijn veelal atypisch: koorts, exantheem, moeheid, algemene malaise, gewichtsverlies, buikklachten, spierklachten, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie. Het bloedbeeld toont vaak een absolute en relatieve lymfocytose. Hoge titers van antistoffen tegen het VCA en het EA-complex zijn steeds weer en jarenlang in het serum aantoonbaar als serologische indicatie voor een chronisch actieve, persisterende EBV-infectie (zie de tabel). Ook op de kinderleeftijd komt dit ziektebeeld voor. Bij patiënten met chronisch persisterende EBV-infectie zijn stoornissen in de EBV-specifieke cellulaire afweer beschreven.

Lymfomen

Na transplantatie komen 'lymfomen' relatief veel voor, waarschijnlijk omdat door de langdurige behandeling met immunosuppressiva de EBV-specifieke T-celreactiviteit te kort schiet. Het grootste risico doet zich voor na hart- en levertransplantatie, wat kleiner is dat risico na niertransplantatie en het kleinste ziet men na beenmergtransplantatie.¹² Het zijn meestal woekeringen van EBNA-positieve immunoblasten, niet in de lymfeklieren gelokaliseerd, soms gedissemineerd, soms multipel in de darmwand gelegen, vaak intracerebraal en door snelle groei daar een bedreiging voor het leven. Het patroon van antistoffen tegen EBV wijst op verhoogde activiteit van een persisterende infectie (zie de tabel). Soms is de productie van antistoffen geremd, zodat serologisch onderzoek geen diagnostische aanwijzing geeft. De tumoren blijken verschillend van aard te kunnen zijn. Het proces kan uitgaan van verschillende klonen, die herkend worden aan de productie van een van beide korte ketens van immunoglobulinen (κ of λ). Men heeft hiervoor termen gebruikt als multiklonaal, oligoklonaal, biklonaal. Wanneer het proces zuiver monoklonaal is of wordt, lijkt het lymfoom het meest op een gewone maligne tumor. Er zijn aanwijzingen dat het proces nog omkeerbaar is als de behandeling met immunosuppressie tijdig wordt gestaakt, zodat de specifieke cytotoxische T-cellen hun opruimtaak weer kunnen verrichten.¹³

Het is nog niet duidelijk of er in de behandeling plaats is voor antivirale middelen. Aciclovir remt de DNA-polymerase van EBV. Dit enzym wordt echter alleen gemaakt op instructie van het lineaire EBV-DNA. Het episodale DNA gebruikt de cellulaire DNA-polymerase, die weinig gevoelig is voor aciclovir.^{14 15} In de toekomst zal moeten blijken of het zinnig is in tumorbiopten niet alleen naar EBNA te zoeken, maar tevens naar de status van het EBV-genoom (lineair of episomaal) en naar de klonaliteit van de cellen (behalve op grond van de κ - en λ -productie kan dit ook worden nagegaan door onderzoek van de genen voor de verschillende immunoglobulinen).^{16 17}

Burkitt-lymfoom. Het maligne lymfoom dat genoemd is naar Denis Burkitt, is een tumor van de kinderleeftijd, die voornamelijk voorkomt in Centraal-Afrika. De klinische verschijnselen bestaan uit grote extranodulaire tumoren in boven- en onderkaak, in abdominale viscera, nieren, ovaria en in retroperitoneale structuren. Het is een monoklonale B-celtumor, uitgaande van een vroeg ontwikkelingsstadium van een B-lymfocyt. In tumorcellen van Afrikaanse herkomst is het EBV-genoom meestal aanwezig, opgenomen in het gastheer-DNA maar ook vrij episomaal.¹⁸ Er is wel expressie van EBNA in de kernen, maar in de tumorcellen komt het virus niet tot rijping. Het is gemakkelijk in vitro in tumorcellijnen te kweken en soms komt daarin weer een lytische infectie van een klein percentage van de cellen op gang, die virus produceren en zelf te gronde gaan.

Patiënten met Burkitt-lymfoom hebben al ongeveer twee jaren voor de ontwikkeling van de tumor hoge antistoftiters tegen EBV-antigenen.¹⁹ Kenmerkend voor het lymfoom is dat hierin een specifiek chromosomaal 'rearrangement' wordt aangetroffen. Er is altijd een breuk in chromosoom 8, waarvan in de meerderheid van de gevallen het distale stuk wordt overgeplaatst naar chromosoom 14. Minder vaak is er uitwisseling met chromosoom 22 of 2. Daarbij wordt een cellulair oncogeen (c-myc) van chromosoom 8 in contact gebracht met genen voor de immunoglobulineproductie. Hierdoor wordt het c-myc-oncogeen geactiveerd.²⁰ Cellen met een actief oncogeen zijn in algemene zin maligne van aard.

Er bestaan nog vragen over de rol van EBV bij deze tumor. Ontstaan de chromosomentranslocaties bij toeval onder de grote aantallen delende B-lymfocyten met latent EBV? Hoe komt het dat de ziekte endemisch is in bepaalde Afrikaanse gebieden? Het zijn dezelfde gebieden waar hyperendemische malaria voorkomt. De invloed van acute malaria op de kwaliteit van de controle door T-cellen op de B-celproliferatie is onlangs geanalyseerd.²¹ Daarbij zijn ernstige verstoringen in de T-celverhoudingen geconstateerd, waardoor de EBV-dragende B-cellen onbeperkt kunnen doorgroeien. Maar ook daarmee is de oorzaak van maligne groei nog niet precies aangegeven.

Nasopharynxcarcinoom

Gezien het lymfotrope karakter van EBV is het opmerkelijk dat er een associatie is gevonden tussen ongedifferentieerd nasopharynx-carcinoom en dit virus. In de meeste landen is de tumor zeldzaam, maar vooral onder Chinezen in het zuidoosten van China en hun afstammelingen elders (Singapore, Afrika) komt hij zeer veel voor. Ook bij Eskimo's in Alaska wordt de tumor vaak gezien. De carcinoomcellen bevatten EBV-DNA en EBNA.²² De patiënten hebben een karakteristiek antistofpatroon: zij hebben hoge titers tegen VCA en EA en vooral specifiek anti-VCA-IgA (zie de tabel).²³ Inmiddels is gebleken dat dit karakteristieke antistofpatroon ook wordt gezien in andere

landen bij anaplastisch of weinig gedifferentieerd nasopharynxcarcinoom. Onderzoek naar dit patroon behoort dan ook bij verdenking op deze tumor routine te zijn. Het is zelfs mogelijk dat het vervolgen van de EBV-antistoftiters na behandeling informatie kan geven over activiteit of verdwijnen van het proces.²⁴

Een open vraag is nog hoe EBV-DNA in de epitheelcellen terechtkomt. De mogelijkheid van fusie met een genoom-dragende B-lymfocyt is geopperd; dit lijkt ook waarschijnlijker dan infectie met virus vanuit de parotis. Het DNA is in de tumorcellen grotendeels episomaal en voor een klein deel geïntegreerd. De bijzondere gevoeligheid van een deel van de Chinese bevolking is waarschijnlijk genetisch bepaald. Daarmee alleen is de hoge incidentie niet verklaard. Waarschijnlijk zijn andere plaatselijke factoren mede van invloed. Er wordt gedacht aan phorbolesters in traditionele kruidendranken.²

SLOTBESCHOUWING

Het EBV heeft een bijzondere relatie tot het lymfoïde systeem, zulks op grond van de affiniteit tot een deel van de B-cellen die een receptor voor het virus dragen. Daarin is de verklaring gelegen voor de antistofvorming tegen een scala van antigenen, welke bij een primaire EBV-infectie worden aangetroffen. Infectie en transformatie van B-cellen leiden ook tot activatie van andere onderdelen van het lymfoïde systeem, met name van T-celsubpopulaties die belast zijn met de regulatie van de B-celreactie. Er wordt een veelzijdig beroep op deze regulerende T-cellen gedaan. Een onvoldoende balans in de regulatieprocessen kan in bepaalde gevallen tot bijzondere afwijkingen aanleiding geven. Een dergelijke 'onevenwichtigheid' kan primair van aard zijn en berusten op een nog niet uitgerijpt immunologisch systeem zoals vaak bij kinderen voorkomt, of op een aanlegstoornis van het lymfoïde systeem. Een secundaire 'onevenwichtigheid' ligt voor de hand bij behandeling met immunosuppressiva of bij ziekten die de T-cel populatie negatief beïnvloeden. In al deze gevallen kunnen afwijkingen van het B-celsysteem ontstaan, hetzij door overmatige T-celreactie, hetzij door uit de hand lopende proliferatie ervan door onvoldoende T-celreactie.⁸ Bij onbegrepen stoornissen in de antistofvorming of bij B-celproliferatie zal gedacht moeten worden aan een gevolg van een EBV-infectie en specifiek onderzoek daarnaar moeten worden ingezet. Ook bij minder duidelijke ziektebeelden waarbij zich chronische klachten zoals algemene malaise en vermoeidheid voordoen, kan EBV een rol spelen. Het nasopharynxcarcinoom lijkt bij dit alles op zichzelf te staan.

De EBV-specifieke diagnostiek zal het gehele scala van IgG-, IgM- en IgA-anti-VCA-, anti-EA- en

anti-EBNA-bepalingen moeten bevatten om de karakteristieke patronen op te sporen. Tumorbipten zullen in de toekomst meer op de aanwezigheid van EBNA en EBV-DNA moeten worden onderzocht. Pas dan kan de schade die dit bijzondere virus aanricht naar waarde worden geschat.

LITERATUUR

- 1 Epstein MA, Achong BG. Discovery and general biology of the virus. In: Epstein MA, Achong BG, eds. The Epstein-Barr virus. Berlin: Springer, 1979: 1-22.
- 2 Epstein MA, Morgan AJ. Clinical consequences of Epstein-Barr virus infection and possible control by an anti-viral vaccine. Clin Exp Immunol 1983; 53: 257-71.
- 3 Wolf H, Haus M, Wilmes E. Persistence of Epstein-Barr virus in the parotid gland. J Virol 1984; 51: 795-98.
- 4 Ernberg I, Klein G. EB virus induced antigens. In: Epstein MA, Achong BG, eds. The Epstein-Barr virus. Berlin: Springer, 1979: 39-60.
- 5 Kramer P, Prins MEF, Kapsenberg JG, Bornkamm GW, et al. Persistent Epstein-Barr virus infection and a histiocytic sarcoma in a renal transplant recipient. Cancer 1985; 55: 503-9.
- 6 Fingeroth JD, Weis JJ, Tiedder TF, et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes in the C3d receptor CR2. Proc Natl Acad Sci 1984; 81: 4510-4.
- 7 Svedmyr E, Ernberg I, Seeley J, et al. Virologic, immunologic, and clinical observations on a patient during the incubation, acute and convalescent phases of infectious mononucleosis. Clin Immunol Immunopathol 1984; 30: 437-50.
- 8 Purtilo DT. Immunopathology of X-linked lymphoproliferative syndrome. Immunology Today 1983; 4: 291-7.
- 9 Tobi M, Ravid Z, Feldman-Weiss V, et al. Prolonged atypical illness associated with serological evidence of persistent Epstein-Barr virus infection. Lancet 1982; i: 61-3.
- 10 Ballou M, Seeley J, Purtilo DT, et al. Familial chronic mononucleosis. Ann Intern Med 1982; 97: 821-5.
- 11 Kuis W, Roord JJ, Zegers BJM, Rickinson AB, Stoop JW. Immunological investigations in chronic persistent Epstein-Barr virus infection in children. In: Griscelli C, Vossen J, eds. Progress in immunodeficiency research and therapy I. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 305.
- 12 Purtilo DT. Clonality of EBV-induced lymphoproliferative diseases in immune-deficient patients. N Engl J Med 1984; 311: 191.
- 13 Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. Lancet 1984; i: 583-7.
- 14 Sixbey JW, Pagano JS. Epstein-Barr virus transformation of human B lymphocytes despite inhibition of viral polymerase. J Virol 1985; 53: 299-301.
- 15 Sullivan JL, Medveczky P, Forman SJ. Epstein-Barr-virus induced lymphoproliferation. Implications for antiviral chemotherapy. N Engl J Med 1984; 311: 1163-7.
- 16 Anonymus. Lymphoma in organ transplant recipients. Lancet 1984; i: 601-3.
- 17 Cleary ML, Sklar J. Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphomas. Lancet 1984; ii: 489-93.
- 18 Adams A. The state of the virus genome in transformed cells and its relationship to host cell DNA. In: The Epstein-Barr virus. Epstein MA, Achong BG, eds. Berlin: Springer, 1979: 155-83.
- 19 De-The G. The epidemiology of Burkitt's lymphoma: evidence for a causal association with Epstein-Barr virus. Epidemiol Rev 1979; i: 32-54.
- 20 Croce CM, Klein G. Chromosome translocations and human cancer. Sci Am 1985; maart: 44-50.
- 21 Whittle HC, Brown J, Marsh K, et al. T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B-cells is lost during *P. falciparum* malaria: Nature 1984; 312: 449-50.
- 22 Klein G. The relationship of the virus to nasopharyngeal carcinoma. In: The Epstein-Barr virus. Epstein MA, Achong BG, eds. Berlin: Springer, 1979: 339-50.
- 23 Anonymus. Screening for nasopharyngeal carcinoma. Lancet 1984; ii, 20-2.
- 24 Chan Sh, Levine PH, De-The GB. A comparison of the prognostic value of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity and other EBV antibody assays in Chinese patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 1979; 23: 181-5.

Aanvaard op 29 juli 1985