



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Úlcera mucocutánea Epstein-Barr positiva en cavidad oral:
Reporte de un caso

CASO CLÍNICO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN SALUD PÚBLICA BUCAL

P R E S E N T A:

JOSÉ DAVID RAMOS BAENA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

ASESOR: Dr. JAVIER PORTILLA ROBERTSON



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**ÚLCERA MUCOCUTÁNEA EPSTEIN-BARR POSITIVA EN
CAVIDAD ORAL: REPORTE DE UN CASO**

CASO CLÍNICO

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA BUCAL**

PRESENTA:

M.E JOSÉ DAVID RAMOS BAENA

**TUTORES: Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán
Dr. Javier Portilla Robertson**

V. B. o
J. P. R.

Ciudad de México, CDMX.

2018

ÚLCERA MUCOCUTÁNEA EPSTEIN-BARR POSITIVA EN CAVIDAD ORAL: REPORTE DE UN CASO

José David Ramos Baena*, Luis Fernando Jacinto Alemán**, Javier Portilla Robertson***.

Resumen: Las úlceras mucocutáneas positivas para virus de Epstein-Barr (UM-EBV+) son un trastorno linfoproliferativo de células B reportado recientemente. Estas derivan de la infección latente del virus Epstein-Barr (EBV), que causa úlceras discretas con un comportamiento indolente en la cavidad oral, orofaringe, tracto gastrointestinal y piel. El espectro de trastornos linfoproliferativos de células B mediado por el virus de Epstein Barr se produce en pacientes inmunosuprimidos tales como pacientes con inmunodeficiencia primaria, infección por VIH, inmunosupresión postrasplante o que han recibido metotrexato, azatioprina y antagonistas del factor de necrosis tumoral, entre otros.

El caso se refiere a una paciente femenina de 53 años de edad, con artritis reumatoide tratada con metotrexato, que presentó úlceras en dorso y borde lateral izquierdo de lengua. A las que se le realizó biopsia escisional y análisis histopatológico, tinciones especiales para sífilis (Warthin Starry), enfermedades micóticas (Plata Metanamina de Grocott), tuberculosis (Ziehl Neelsen), exámenes de inmunohistoquímica para herpes virus tipo 8 (CMV), virus de Epstein Barr (LMP-1), extracción de DNA y ensayo de PCR para CMV, EBV y HSV. Posterior al ensayo de PCR el diagnóstico final fue de úlceras mucocutáneas Epstein-Barr positivas en cavidad oral.

Conclusiones: A pesar de la escasez de casos de UM-EBV+ reportados en la literatura médica, es de vital importancia su diagnóstico, empleando técnicas especiales en muchas ocasiones. Una vez obtenido la identidad del padecimiento se podría establecer el tratamiento y coadyuvantes adecuados, tales como el uso de antivirales (Aciclovir®). Debido a la reciente aparición de esta entidad, es importante continuar investigando y reportando más sobre este tema.

PALABRAS CLAVE: Virus Epstein-Barr, inmunosupresión, úlcera.

* Residente de segundo año especialidad en Patología Bucal, DEPeI, FO, UNAM.

** Responsable del laboratorio de inmunohistoquímica y cultivo de tejidos, Departamento de Patología y Medicina Bucal y Maxilofacial, DEPeI, FO, UNAM.

*** Coordinador de la especialidad en Patología Bucal, Jefe del Departamento de Patología y Medicina Bucal y Maxilofacial, DEPeI, FO, UNAM.

EPSTEIN BARR VIRUS-POSITIVE MUCOCUTANEOUS ULCER IN ORAL CAVITY: A CASE REPORT

Abstract: Epstein Barr virus-positive mucocutaneous ulcers (EBV+MU) are a recently reported B cell lymphoproliferative disorder. Latent infection from Epstein-Bar virus causes discrete ulcers, which causes discrete ulcers with indolent behavior in the oral cavity, oropharynx, gastrointestinal tract and skin. The spectrum of B cell lymphoproliferative disorders mediated by Epstein Barr virus occurs in immunosuppressed patients, with primary immunodeficiency, HIV infection, post-transplant immunosuppression or who have received methotrexate, azathioprine and tumor necrosis factor antagonists, among others.

We present a case of a 53-year-old female patient with rheumatoid arthritis treated with metotrexate, presenting ulcers of unknown duration on dorsum and left lateral border of the tongue. Excisional biopsy, histopathological analysis, special stains for syphilis (Warthin Starry), mycotic diseases (Silver Methanamine from Grocott), tuberculosis (Ziehl Neelsen), immunohistochemistry tests for herpes virus type 8 (CMV), Epstein Barr virus (LMP-1) and DNA extraction and PCR assay for CMV, EBV and HSV were performed. Posterior to PCR assay, the final diagnosis was Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcers in oral cavity.

Conclusions: Due to the fact that very few cases of EBV +MU cases have been reported special assays are necessary for their diagnosis, in order to establish an adequate treatment such as Aciclovir ® in this case. More reports and research in this entity are necessary, in order that clinicians may be aware of these lesions due to the fact that as in this case patients are seen by several practitioners without a proper diagnosis and or treatment

Key Words: Epstein-Barr, immunosuppression, ulcer.

INTRODUCCIÓN.

El virus de Epstein Barr (EBV) se encuentra presente en el 90% de la población. Tiene una predilección por las células B, en la que provoca transformación y proliferación.¹ Su latencia viral se establece en las células B de memoria después de la infección primaria, que se produce principalmente durante la infancia y la adolescencia.² El sistema inmune mediado por células se encarga de mantener las células B infectadas por EBV (B-VEB+) bajo latencia viral. Por lo tanto, la inmunosupresión relacionada con fármacos permite que las B-VEB + proliferen lo que resulta en una amplia gama de trastornos linfoproliferativos asociados a la inmunodeficiencia, incluidos trastornos linfoproliferativos postrasplante, linfomas asociados al VIH, enfermedades linfoproliferativas asociadas con trastornos inmunitarios primarios e inmunodeficiencia iatrogénica asociada a desordenes linfoproliferativos.³

La úlcera mucocutánea EBV positiva (UM-EBV+) es una entidad recientemente descrita que consiste en lesiones bien definidas y aisladas que se presentan en la piel, cavidad oral o tracto gastrointestinal.² Las características morfológicas de UM-EBV+ varían pero generalmente incluyen un infiltrado hematolinfoide mixto en un fondo de necrosis y úlcera. Las células dentro del infiltrado consisten en pequeños linfocitos T, linfocitos B grandes y a menudo células similares a Reed-Sternberg que coexpresan antígenos de células B y CD30.⁴ Las UM-EBV+ ocurren predominantemente en pacientes con inmunosupresión iatrogénica o inmunosupresión relacionada con la edad.⁵

Las UM-EBV+ puede desarrollarse a partir de la mucosa oral, ya que la cavidad oral tiene la mayor concentración de células B infectadas en el anillo de Waldeyer. Este trastorno se consideran como una trastorno linfoproliferativo asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como lo son el uso de inmunosupresores en enfermedades autoinmunes.⁶

Estas alteraciones fueron descritas por primera vez en 2010 por Dojcinov et al.³ en un estudio que incluía a 26 pacientes que presentaban úlceras en cavidad oral, piel y colon, relacionadas con algún tipo de inmunosupresión, proponiendo a las UM-EBV+ como una nueva entidad clinicopatológica con características histopatológicas similares al linfoma de Hodgkin pero autolimitada, que generalmente responde bien a la administración de tratamientos conservadores, como a la regulación de los medicamentos inmunosupresores.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente femenino de 53 años de edad, la cual asiste a la clínica de Medicina Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación, referida por su odontóloga general, por presentar lesión en dorso y borde lateral izquierdo de lengua. Al interrogatorio menciona padecer artritis reumatoide con dos años y medio de evolución bajo tratamiento con metotrexato y prednisona; así como hipertensión desde hace dos años bajo tratamiento con metoprolol. A la exploración extraoral no se observan datos patológicos aparentes. A la exploración intraoral se observa una úlcera en borde lateral izquierdo de lengua, de bordes bien definidos e indurados, de alrededor de 0.7 cm de extensión (fig. 1) y otra úlcera en el dorso de la lengua de bordes bien definidos e indurados, que mide 1.8 x 0.5 y 0.5 cm de profundidad (fig. 2). Ambas úlceras causaban sintomatología dolorosa. La paciente refirió que dichas lesiones tienen 4 meses de evolución con aumento de tamaño progresivo hasta la métrica antes reportada, al igual que la implementación de farmacoterapia diversa, indicada por varios odontólogos y médicos generales, tal como amoxicilina, ketoconazol y nistatina sin observar mejoría.

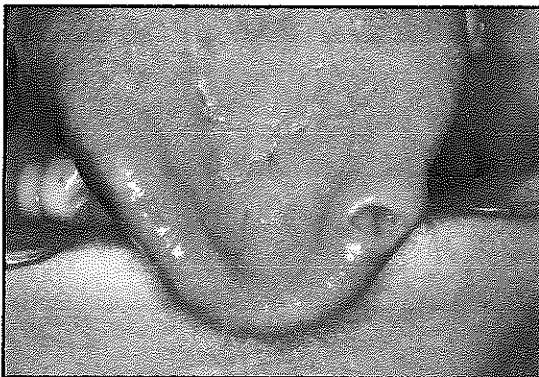


Figura 1: Imagen clínica de lesión en borde lateral de lengua. Fuente directa



Figura 2: Imagen clínica de lesión en dorso de la lengua. Fuente directa

Se realizó biopsia escisional efectuando hemostasia con apoyo de electrocauterio en ambas lesiones teniendo como diagnóstico presuntivo una micosis, úlcera traumática eosinofílica granulomatosa o carcinoma oral de células escamosas. Los especímenes fueron fijados en formol al 10% para enviarse al servicio de diagnóstico histopatológico del Departamento de Patología y Medicina Oral y Maxilofacial de la DEPEI, UNAM.

Ya en el servicio se etiquetaron dos especímenes: A) espécimen único de tejido blando, que mide 2.2 x 1.5 x 1 cm de forma oval, superficie irregular que presenta úlcera mal delimitada de 1.5 cm, de bordes irregulares, consistencia firme, color café oscuro y hacia el centro de la úlcera color café claro, se entinto bordes y se incluyen

cortes representativos. B) espécimen único que mide 1 x 0.7 x 0.5 cm, de forma ahusada que presenta úlcera en su superficie de 0.6 cm, consistencia firme, color café oscuro, se entinta y se incluye para procesar (fig. 3).

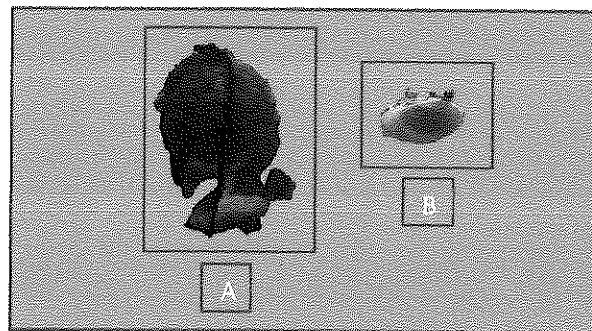


Figura 3: Imagen macroscópica de la lesión.
Fuente directa

En los cortes histológicos examinados se observó pérdida de continuidad del epitelio reemplazada por fibrina, que presenta hacia el estroma de tejido conjuntivo, abundante infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfoplasmocitario, algunas presentando pleomorfismo, en otras zonas presenta material biológico que semeja reacción a cuerpo extraño con presencia de células epitelioides, histiocitos y células gigantes multinucleadas. En el epitelio también se observan cambios citopáticos en la periferia de la úlcera (fig. 4).

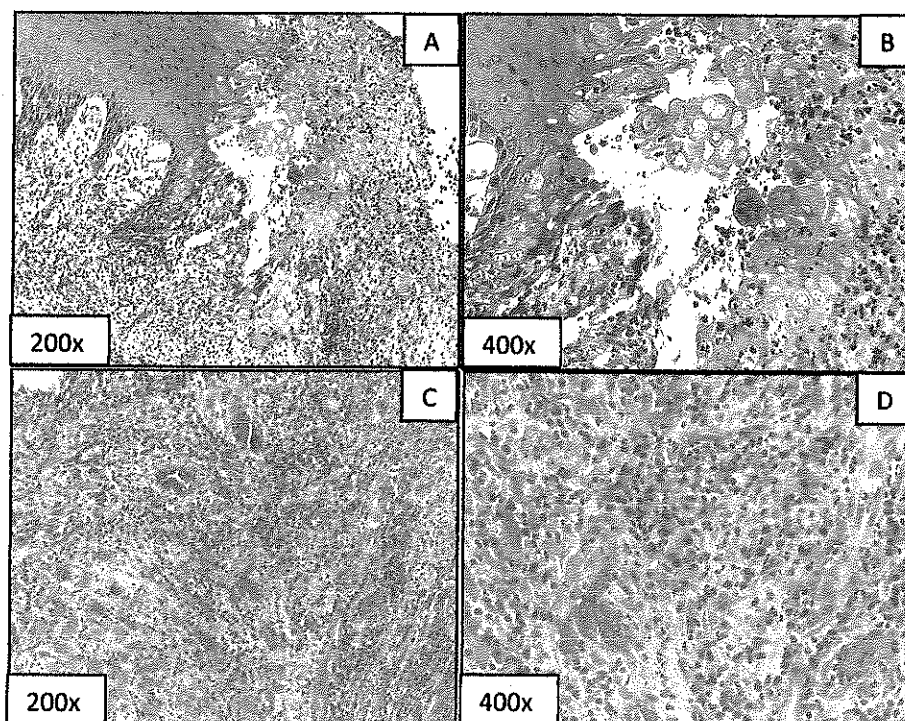


Figura 4: Fotomicrograffías H&E, A-B. Úlcera con infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfoplasmocitario, en la que observamos cambios citopáticos en las células epiteliales. C-D Infiltrado inflamatorio polimorfo con linfocitos y células plasmáticas mezcladas con células B atípicas dispersas. Fuente directa

Con estos hallazgos microscópicos se emite el diagnóstico de úlcera crónica inespecífica con reacción granulomatosa a cuerpo extraño, sugiriendo realizar tinciones especiales para detectar presencia de hongos (Plata metanamina de Grocott), para tuberculosis (Ziehl Neelsen) y para sífilis (Warthin Starry) (fig. 5), resultando negativas.

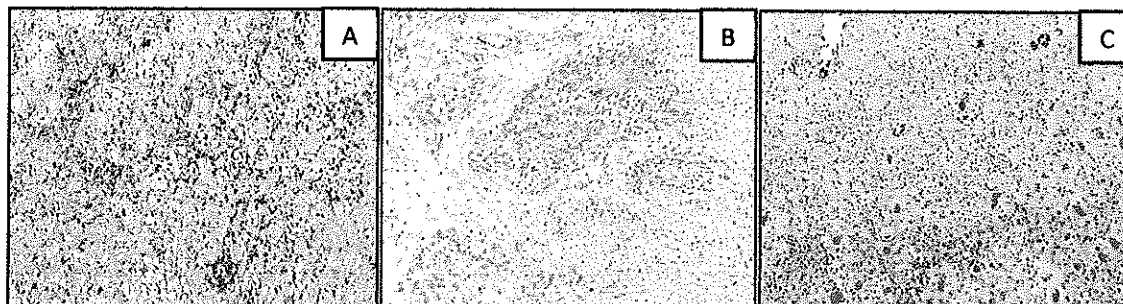


Figura 5: Fotomicrograffas a 100x de tinciones especiales, A. Tinción con Plata metenamína de Grocott, B. Tinción con Ziehl Neelsen, C. Tinción con Warthin Starry. Las cuales resultaron negativas Fuente directa

Se solicitó apoyo al Servicio de Inmunohistoquímica del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, para la realización de estudios inmunohistoquímicos para detectar herpes virus tipo 8 (CMV) y virus de Epstein Barr (LMP-1) (fig. 6). Las cuales no fueron concluyentes.

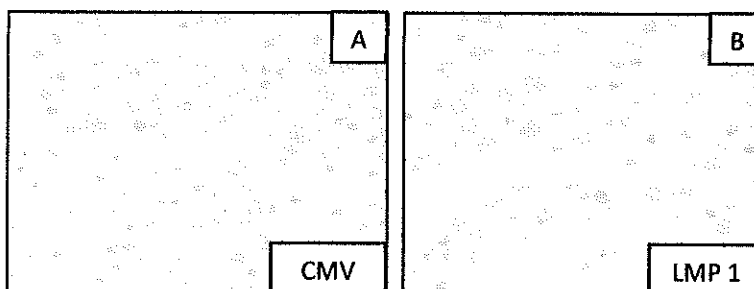


Figura 6: Fotomicrograffas a 400x de marcadores inmunohistoquímicos. Fuente directa

Por tal motivo se decidió realizar el ensayo de PCR, para lo cual se efectuó extracción de ADN a partir de un fragmento del bloque de 50 μ m de espesor, empleando el sistema ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep (Promega, MA, EE. UU.), cuantificando su calidad y cantidad a través del espectrofotómetro Nanodrop 2000 (ThermoFisher, Wilmington, DE, EE. UU.).

Un total de 100 ng de ADN fue amplificado con el kit PCR master mix kit (Promega, Madison, WI). SE emplearon primers para identificar LMP1 EBV, CMVUL44 y HVS UL56, enlistados en la tabla 1, todos se adquirieron de la casa comercial Eurofin mwg / operon (Louisville, KY, EE. UU.). Las amplificaciones se realizaron en un termociclador Maxygen II (Axygen, NY, EE. UU.) efectuando 40 ciclos. Los productos de la reacción de amplificación se resolvieron en geles de agarosa al 4% en buffer

TAE (Amresco, Solon, OH, EE. UU.). Los productos se sometieron a electroforesis a 100 mV y se visualizaron mediante tinción con bromuro de etidio 5 μ n en un sistema de documentación (Axygen) para determinar su expresión mediante densidad óptica en GelQuantNet (BiochemLabSolutions, UCSF, CA, EE. UU.). Este ensayo se realizó por triplicado. Se obtuvo positividad para LMP1 EBV (fig. 7)

Tabla 1: Identificación de primers

Marcador	Secuencia de primer	Tamaño del producto (bp)	Número de Identificación GEO (http://ncbi.nlm.nih.gov/geo)
LMP1 EBV	us: 5'-TGAACACCACCACGATGACT-3' ds: 5'-GTGCGCCTAGGTTTTGAGAG-3'	155	NC_007605.1
CMVUL44	us: 5'-ATCTAGATTTTCGGCGTGGTG-3' ds: 5'-GTGGAACTGACGCGTTAT-3'	197	NC_006273.2
HVS UL56	us: 5'-GAGCACGTCTCCTGTTTTTC-3' ds: 5'-GGCCAGTCGAAGTTGATGAT-3'	200	NC_001806.2

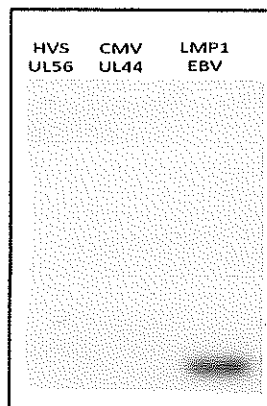


Figura 7: Resultados de estudio por PCR. Fuente directa

La paciente no acudió a su cita de control post operatorio para retiro de puntos, por presentar problemas relacionados con su padecimiento de artritis reumatoide, ya que se le dificultaba trasladarse al departamento de posgrados, por lo que se presentó con su odontóloga de práctica privada, la cual fue contactada e informo que la zona post quirúrgica se observaba en condiciones desfavorables presentando aumento en el tamaño y profundidad de ambas lesiones (fig. 8).

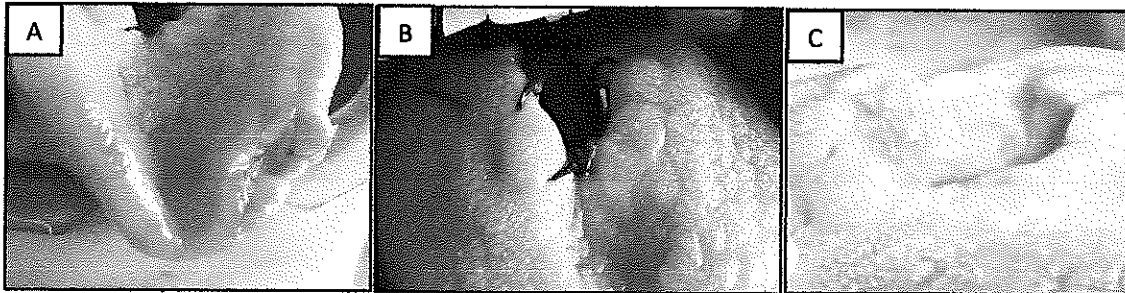


Figura 8: Control post operatorio a los 15 días. Fuente directa

Con lo observado en los cortes teñidos con H&E, se comenzó tratamiento farmacológico con Aciclovir®, tabletas de 200 mg, 5 veces al día por tres semanas y se da cita de revisión en dos semanas.

La paciente no acude a su cita de revisión, pero proporciono fotografías del avance clínico que tuvo con el tratamiento. En el cual podemos observar una mejoría en la úlcera que se localiza en el dorso de la lengua, con disminución en el tamaño y profundidad, así como la desaparición de la úlcera que se encontraba en el borde lateral izquierdo de la lengua (fig. 9).

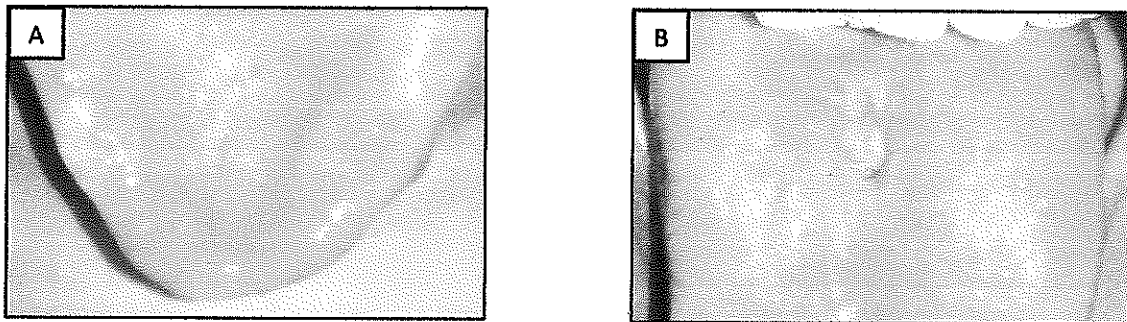


Figura 8: Seguimiento a los 7 días de comenzar el tratamiento. Fuente directa

Dos semanas después, se presenta la paciente a la clínica, comentando que no termino el tratamiento como se le había indicado, ya que sintió mejoría los primeros

días, pero a la exploración clínica se observó una permanencia, aumento en la profundidad y tamaño de la lesión en el dorso de la lengua, así como sintomatología dolorosa (fig. 10). Por lo que se decide retomar la terapéutica con Aciclovir®, tabletas de 200 mg, 5 veces al día por 3 semanas y cita de control.

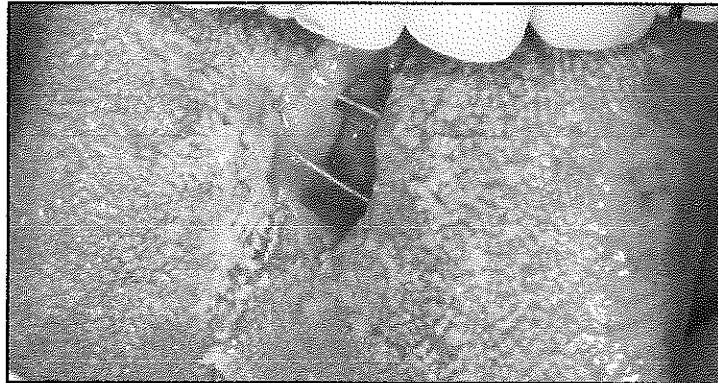


Figura 8: Seguimiento a los 15 días después de suspender el tratamiento. Fuente directa

La paciente por no acude a su cita de revisión, ya que había tenido una fractura de cadera y era difícil poder trasladarse a la clínica, pero proporciono fotografías clínicas en las que se observa la desaparición de la lesión en el dorso de la lengua (fig. 11).

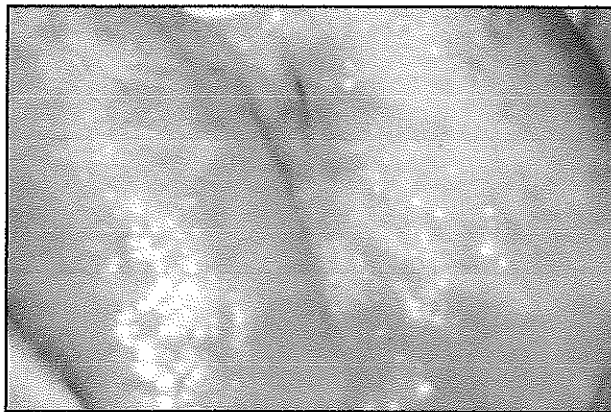


Figura 11: Seguimiento a los 21 días después de retomar el tratamiento. Fuente directa

DISCUSIÓN:

La UM-EBV+ es una enfermedad linfoproliferativa descrita por primera vez en 2010 por Dojcinov et al.³ donde se reportó una serie de 26 casos que mostraban úlceras mucocutáneas que desarrollaron lentamente induración, que involucraba la mucosa orofaríngea, el tracto gastrointestinal o la piel, con características histológicas e inmunofenotípicas características de la enfermedad linfoproliferativa asociada al VEB,³ relacionada con algún tipo de inmunosupresión.^{8,9,10,11,}

Las úlceras en cavidad oral se pueden presentar en lengua, como el presente caso, en mucosa yugal o encía y pueden relacionarse a inflamación crónica por algún trauma local, por consecuencia la formación de una úlcera y proliferación localizada de células B infectadas con EBV.¹²

La incidencia real de UM-EBV+ es desconocida. En una revisión reciente de la literatura, Roberts et al., en 2016, incluye 51 casos en los que se analizaron las causas más frecuentes de inmunosupresión y los fármacos más utilizados siendo: principalmente metotrexato, azatioprina y ciclosporina en el 56% de los casos; aunado a una edad avanzada en 40%. Con respecto a las características macroscópicas, las UM-EBV+ por lo general se manifiesta como una sola lesión en un 84% de los casos: una úlcera mucosa o cutánea poco profunda, claramente circunscrita, sin afección ganglionar. La orofaringe fue el sitio más común afectado, seguido de la piel.⁶

Las principales características histológicas incluyen, un infiltrado inflamatorio polimorfo con linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas mezcladas con células B atípicas dispersas, algunas con morfología tipo Reed-Stenberg. Estos linfocitos atípicos de tipo Reed-Stenberg son positivos para CD30, CD15, MUM1, PAX5 y OCT-2 y en su mayoría negativos para CD20, CD79a, CD45, CD3 y BCL6. La hibridación in situ para EBV (EBER) es positiva por definición. En algunos casos, las células B grandes se infiltraron en las arterias con una trombosis asociada y necrosis.⁵ Además, se han observado cadenas pesadas de inmunoglobulina monoclonal y reordenamiento de TCR en hasta 40% de los casos, lo que sugiere una proliferación clonal de células B impulsada por VEB.³ El empleo del ensayo de PCR con finalidad diagnóstica se ha convertido en una estrategia sumamente útil, con él se podría identificar el genotipo específico del microorganismo responsable. Su aplicación en el diagnóstico de UM-EBV+ es relativamente nuevo, existe un reporte donde se emplea para determinar la clonalidad del receptor de células T y de inmunoglobulinas en desordenes linfoproliferativos asociados a EBV.¹³

Su diagnóstico diferencial incluye otros trastornos linfoproliferativos, especialmente linfoma de Hodgkin y linfoma de células B difuso.⁵ En nuestro caso, el diagnóstico clínico fue poco claro, pues se consideró un carcinoma de células escamosas, sífilis, tuberculosis, infección de tipo micótica o linfoma. No obstante, la ubicación de la lesión, los hallazgos histopatológicos, y el estudio de PCR favoreció el diagnóstico de UM-EBV+.

Varios problemas personales de la paciente como su edo. general de salud, (hipertensión, artritis) dificultad en el traslado y distancia en el recorrido a la clínica,

obstaculizaron el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del caso ya que la paciente no era constante en sus citas de control y no seguía las medidas terapéuticas indicadas.

La terapéutica empleada en nuestro caso fue con Aciclovir, ya que es un medicamento antiviral, que puede inhibir la infección lítica por EBV al terminar la síntesis del ADN viral cuando este es fosforilado por las quinasas virales e incorporadas en el ADN viral.^{14,15} Hasta la fecha, no hay reportes clínicos de esta terapéutica para el manejo de estas alteraciones, por lo que en relación a los hallazgos de este caso se propone como una medida coadyuvante, ya que entre los casos de UM-EBV+ que ocurren durante la inmunosupresión farmacológica, el 68% mejora después de suspender o reducir el tratamiento con inmunosupresores.^{16,17,18}

CONCLUSIÓN:

En conclusión, la UM-EBV+ es una nueva entidad poco frecuente, asociada con pacientes que padecen algún tipo de inmunosupresión con una respuesta linfoproliferativa mediada por los linfocitos B, presentando lesiones clínicamente no específicas en mucosa o piel, con un comportamiento clínico auto limitado, las cuales responden bien al manejo conservador mediante la regulación de los mecanismos que causan la inmunosupresión. En nuestro caso se optó por dar tratamiento coadyuvante con Aciclovir®, lo que podría ser considerada otra opción terapéutica para este tipo de alteraciones, sin embargo, son necesarios más estudios clínicos para poder corroborar esta teoría.

REFERENCIAS

1. Onafowokan O, Rodgers W, Gruber E. Epstein–Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity in a patient who had had a renal transplant. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018; 56:626-628.
2. Juan A, Lobatón T, Tapia G, Mañosa M, Cabré E, Domènech E. Epstein–Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in Crohn's disease. A condition to consider in immunosuppressed IBD patients. *Digestive and Liver Disease* 2017; 49:934-937.
3. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M. EBV positive muco-cutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010;34:405–417).
4. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1522–1529.
5. McGinness J Spicknall K Mutasim D. Azathioprine-induced EBV-positive mucocutaneous ulcer . *Journal of Cutaneous Pathology* 2012; 39:377-381
6. Roberts T Chen X Liao J. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. *Experimental Hematology & Oncology* 2016;5:13.
7. Au J Said J Sepahdari A St John M. Head and neck Epstein-Barr virus mucocutaneous ulcer: Case report and literature review. . *The Laryngoscope* 2016;126:
8. Furukawa S Oobu K Moriyama M Kawano S Sako S Hayashida J Matsubara R Ogata K Kiyoshima T Nakamura S. Oral Methotrexate-related Lymphoproliferative Disease Presenting with Severe Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report and Literature Review . *Internal Medicine* 2018;57:575-581
9. Hujoel I Rubio-tapia A Dao L Porrata L Kane S. Epstein-Barr Virus-Positive Mucocutaneous Ulcer in an Immunosuppressed Patient . *ACG Case Reports Journal* 2018;5:32.
10. Yamakawa N Fujimoto M Kawabata D Terao C Nishikori M Nakashima R Imura Y Yukawa N Yoshifuji H Ohmura K Fujii T Kitano T Kondo T Yurugi K Miura Y Maekawa T Saji H Takaori-Kondo A Matsuda F Haga H Mimori T. A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders . *Journal of Rheumatology* 2014;41:293-299.
11. Kalantzis A Marshman Z Falconer D Morgan P Odell E. Oral effects of low-dose methotrexate treatment . *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2005;100:51-62.

12. Kikuchi K Miyazaki Y Tanaka A Shigematu H Kojima M Sakashita H Kusama K. Methotrexate-Related Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated Lymphoproliferative Disorder-So-Called "Hodgkin-Like Lesion"-of the Oral Cavity in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Head and Neck Pathology* 2010;4:305-311.
13. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, Wlodarska I, Schragar JA, Raffeld M, Hills RK, Jaffe ES. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. 2011;117(18):4726-4735.
14. Kutok J Wang F. Spectrum of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2006;1:374-404.
15. Khan N Hislop A Gudgeon N Cobbold M Khanna R Nayak L Rickinson A Moss P. Herpesvirus-Specific CD8 T Cell Immunity in Old Age: Cytomegalovirus Impairs the Response to a Coresident EBV Infection . *The Journal of Immunology* 2004;173:7481-7489.
16. Attard A Praveen P Dunn P James G. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity: The importance of having a detailed clinical history to reach a correct diagnosis . *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2014;114:37-39.
17. Kojima M Kashimura M Itoh H Noro A Akikusa B Iijima M Shimizu K Masawa N Nakamura S . 2007. Epstein-Barr virus-related reactive lymphoproliferative disorders in middle-aged or elderly patients presenting with atypical features. A clinicopathological study of six cases . *Pathology Research and Practice* vol:203.
18. Asano N Yamamoto K Tamaru J Oyama T Ishida F Ohshima K Yoshino T Nakamura N Mori S Yoshie O Shimoyama Y Morishima Y Kinoshita T Nakamura S . 2009. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. . *Blood* vol:113.