

## LINFOMA DE BURKITT. REVISION BIBLIOGRAFICA Y ESTUDIO CLINICO, MORFOLOGICO Y VIRAL DE 8 CASOS CUBANOS

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Lic. Eloísa Le Riverend\*, Lic. Enrique Rengifo\*\*, Lic. Relman Ruiz\*, Dra. Marta Louchong\*\*\*, Dr. Alfredo Portero\*\*\*\*, Dra. Marta Valdés\*\*\*\*\*, Dr. Manuel Castro\*\*\*\*\* y Dr. Vladimír Gurisevich\*\*\*\*\*

Le Riverend, E. et al.: *Linfoma de Burkitt. Revisión bibliográfica y estudio clínico, morfológico y viral de 8 casos cubanos.*

Los primeros 8 casos de linfoma de Burkitt histológica y citoquímicamente confirmados han sido estudiados en Cuba. Algunos mostraron toma de los huesos faciales y altos títulos de anticuerpos contra el virus Epstein-Barr, características de los casos del área endémica de Africa. Otros tenían características de los casos no endémicos. La distribución de pacientes en estos 2 grupos puede estar en relación con el comportamiento hallado en una muestra de población sana estudiada con respecto al virus. Además, se determinaron los niveles de anticuerpos en familiares y contactos de los pacientes. Muchos familiares mostraron altos títulos de anticuerpos contra antígenos de cápsida del virus. También se halló en este grupo una alta prevalencia de anticuerpos contra antígeno temprano.

### INTRODUCCION

La causa viral de muchos tumores espontáneos animales ha quedado demostrado. El hombre no debe ser una excepción.

En 1958 *Denis Burkitt* describió en niños africanos un linfosarcoma de características muy particulares.<sup>1</sup> En estudios epidemiológicos posteriores postuló que por su distribución podría ser el primer tumor humano de origen viral.

En 1964 *Epstein et al.* hallaron un virus en un cultivo de material de biopsia de un paciente con un linfoma de Burkitt (LB).<sup>2</sup> Resultó ser un nuevo herpesvirus humano, que mostró propiedades oncogénicas en condiciones experimentales.<sup>3-5</sup> Actualmente se le llama virus de Epstein-Barr (VEB) y se reconoce como el agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI). El virus se asocia fuertemente al tumor de niños africanos por los altos niveles de anticuerpos que aparecen en los pacientes y porque en las células tumorales está presente el genoma viral incorporado al genoma celular.<sup>6-8</sup>

\* Licenciada en Biología. Investigadora Auxiliar. Departamento de Biología Tumoral. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

\*\* Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar y Jefe del Laboratorio de Patología Experimental e Histoquímica, INOR.

\*\*\* Especialista de I Grado en Pediatría. Jefa de los Servicios de Pediatría, INOR.

\*\*\*\* Especialista de I Grado en Cirugía. Subdirector del Hospital Pediátrico "Pedro Borrás".

\*\*\*\*\* Especialista de I Grado en Oncología. Servicios de Pediatría, INOR.

\*\*\*\*\* Doctor en Ciencias Médicas de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS. Centro Científico de Oncología, URSS.

Se han descrito casos compatibles con este linfoma fuera de Africa en diversos países de Norte, Centro y Suramérica, Europa, Asia y Australia.<sup>9-20</sup> Pero en las zonas no endémicas los tumores son poco frecuentes y no están generalmente asociados al virus como los africanos.<sup>21</sup> También difieren de estos últimos por la distribución etaria y el o los sitios de presentación del tumor.

El diagnóstico certero de esa enfermedad es de gran valor por sus implicaciones terapéuticas y para el pronóstico. Además, los estudios de casos de LB en áreas no endémicas pueden contribuir a aclarar la causa de esta enfermedad. Por eso en Cuba se consideró importante su detección y estudio, al tener en cuenta nuestra localización geográfica subtropical, las condiciones climáticas con 2 estaciones: lluvia y seca, y la composición étnica de nuestra población: fundamentalmente blancos, negros y mestizos.

En el presente trabajo presentamos los resultados del estudio de los aspectos clínicos de los primeros 8 casos de LB diagnosticados según los criterios de la OMS<sup>22</sup> y el comportamiento de los mismos frente al VEB. Además se determinaron los títulos de anticuerpos de familiares de algunos casos.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron por inmunofluorescencia indirecta los sueros de 8 pacientes con linfoma de Burkitt; 16 controles pareados por edad, sexo y raza; 27 familiares de los pacientes y 21 niños de la zona de donde provienen 2 de los casos estudiados.

Los antígenos utilizados se prepararon de la siguiente manera. El antígeno de cápsida viral (ACV) se obtuvo en células P<sub>3</sub>HR-1 según el método de Henle y Henle.<sup>23</sup> Los antígenos del complejo temprano se indujeron en la línea celular Raji según Long et al.<sup>24</sup>

## RESULTADOS

### DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Como se ve en la figura 1, los casos estudiados, aunque pocos, provienen de diversos lugares de la Isla. Resulta interesante considerar que los pacientes LB-3 y LB-4 puedan pertenecer a un agrupamiento, ya que se detectaron en el mismo municipio de Pinar del Río y los síntomas aparecieron con 1 mes de diferencia. Los casos, a pesar de la cercanía de su residencia, no habían tenido contacto previo a su ingreso en el Instituto. En el mismo municipio, en la misma época se detectaron otros 2 casos de linfoma infantil con la clásica histología de *cielo estrellado* de los linfomas de Burkitt. Pero no fue posible hacer un mejor diagnóstico, por no disponer de material de biopsia fresco para realizar las técnicas de diagnóstico citoquímico.

En la tabla 1 vemos que las edades de los pacientes oscilaron entre 4 y 14 años, para una media de 7,1. La proporción de casos masculinos a femeninos fue de 1,7:1. Con respecto a la raza todos los casos fueron blancos menos LB-2 que era mestizo (blanco + negro).



Figura 1. Procedencia de los casos de linfoma de Burkitt.

#### DATOS CLINICOS

La localización del tumor primario varió, se hallaron a veces tumores múltiples. Los sitios más frecuentemente afectados fueron los maxilares y el abdomen, aunque en 2 casos también se halló toma de la nasofaringe y en los riñones e intracraneal en 1 caso cada uno (tabla 1). Muchos casos se diagnosticaron en etapas avanzadas, por lo cual tuvieron una sobrevida corta (1-16 meses). Los casos LB-6 y LB-7 están vivos y en remisión hace 31 y 22 meses, respectivamente.

#### DATOS VIROLOGICOS

En la tabla 1 también se ven los títulos de anticuerpos contra antígenos asociados al VEB en los pacientes. Solo 1 caso no mostró anticuerpos, el LB-5. De los pacientes restantes: LB-2 tenía bajos títulos de anticuerpos contra el antígeno de cápsida viral (ACV) y el componente restringido (R) del antígeno temprano (AT). LB-1 y LB-8 tenían títulos bajos contra el complejo de la AT, pero altos títulos de anticuerpos contra ACV; mientras LB-3, LB-4, LB-6 y LB-7 mostraron altos títulos contra todos los antígenos estudiados. Cuatro de los 7 pacientes con anticuerpos contra el AT mostraron reacción frente al componente difuso (D) y en 3 de ellos los títulos fueron elevados.

En la figura 2 se compara la prevalencia de anticuerpos contra los antígenos estudiados y en la figura 3 los niveles de anticuerpos en el grupo de pacientes y en 16 controles pareados. En la 2 vemos que para el ACV la prevalencia fue casi igual en ambos grupos, pero para los subcomponentes del AT sí observamos diferencias más notables en caso del D que no se detectó en ningún control. También con respecto a los niveles de anticuerpos hay diferencias entre los pacientes y los controles, se observa siempre una media geométrica en los títulos de anticuerpos (MGT) mayor en los pacientes para cada antígeno (figura 3).

Tabla 1. Algunos datos de los pacientes con linfoma de Burkitt estudiados en Cuba

Paciente	Edad	Sexo/Raza*		Localización	Etapa clínica	Títulos anti-VEB**		
						ACV	AT (R + D)	AT (D)
LB - 1***	5	F	B	Maxilar Nasofaringe	III	640	10	5
LB - 2	5	M	M	Intracraneal	IV	20	5	Neg****
LB - 3	8	F	B	Maxilar Abdomen	III	1 280	2 560	80
LB - 4	5	M	B	Maxilar Abdomen Riñones	IV	640	1280	Neg
LB - 5	14	M	B	Abdomen	IV	Neg	Neg	Neg
LB - 6	9	F	B	Nasofaringe	II	5 120	1 280	80
LB - 7	4	M	B	Abdomen	III	1 280	1 280	80
LB - 8	7	M	B	Amígdala Médula ósea	IV	320	20	Neg

\* F =femenino; M = masculino; B = blanco; M = mestizo (blanco + negro).

\*\* Se dan los valores recíprocos de los títulos de anticuerpos.

\*\*\* La paciente estaba en recaída, habiendo recibido tratamiento antes de tomarse la muestra.

\*\*\*\* Negativo.

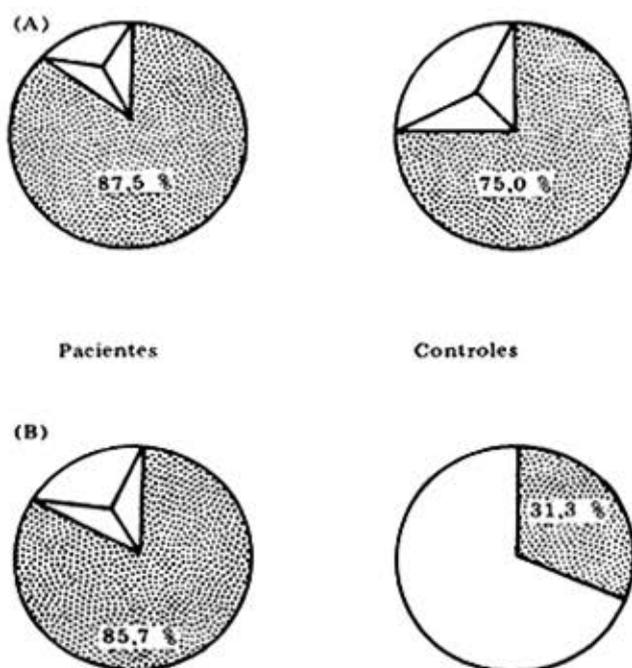


Figura 2. Seropositividad (A) y títulos elevados contra el VEB (B) en pacientes con LB y controles.

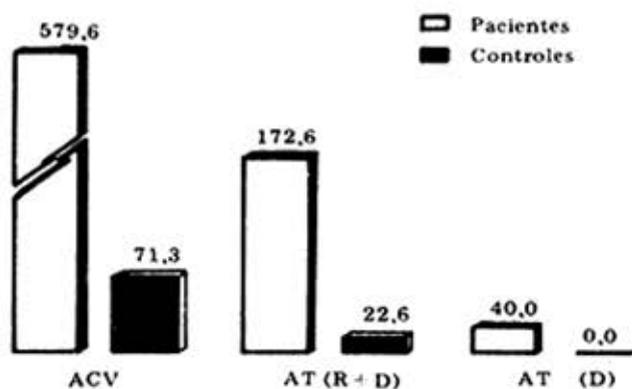


Figura 3. MGT de anticuerpos en pacientes con LB y controles.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la determinación de anticuerpos en los familiares de los pacientes. En general estos muestran títulos de anticuerpos muy elevados. De los 6 familiares a los cuales se les realizó segunda titulación, 5 mostraron aumento. La figura 4 permite comparar los niveles de anticuerpos contra el ACV en los familiares de pacientes con LB, según el grado de consanguinidad. Como se ve aumentan en el mismo sentido que la consanguinidad.

Tabla 2. Niveles de anticuerpos contra el VEB en los familiares

Casos	Familiar	Edad	Sexo/Raza*	Anticuerpos anti-VEB**					
				Primer suero			Segundo suero		
				ACV	AT (R + D)	AT (D)	ACV	AT (R + D)	AT (D)
LB - 1	1. Padre	32	M/B	320	10	Neg***			
	2. Hermano	9	M/B	160	Neg	Neg			
LB - 3	1. Madre	50	F/B	640	160	10	1 280	320	20
	2. Cuñado	39	M/B	320	10	Neg			
	3. Hermana	33	F/B	320	160	160			
	4. Hermana	31	F/B	160	40	10			
	5. Hermano	28	M/B	320	160	40			
	6. Hermano	24	M/B	640	40	10	640	20	20
	7. Cuñada	21	F/B	40	20	Neg			
	8. Hermana	14	F/B	40	10	Neg			
	9. Hermano	13	M/B	160	40	10	640	NR****	NR
	10. Hermana	10	F/B	40	40	Neg			
	11. Sobrina	4	F/B	1 280	80	10			
	12. Sobrino	1	F/B	Neg	Neg	Neg			
LB - 4	1. Abuela	64	F/B	80	5	Neg			
	2. Abuelo	62	F/B	80	Neg	Neg			
	3. Madre	38	F/B	320	160	20	1 280	320	Neg
	4. Padre	32	M/B	160	160	5	320	160	Neg
	5. Tío	32	M/B	80	Neg	Neg			
	6. Tía política	26	F/B	160	Neg	Neg			
	7. Hermana	7	F/B	80	20	Neg	320	20	Neg
	8. Primo	7	M/B	80	Neg	Neg			
	9. Prima	2	F/B	Neg	Neg	Neg			
LB - 6	1. Madre	50	F/B	1 280	20	Neg			
	2. Hermano	26	M/B	320	80	Neg			
	3. Cuñada	24	F/B	2 560	40	Neg			
	4. Sobrino	6	M/B	2 560	10	Neg			

\* F = femenino; M = masculino; B = blanco.

\*\* Los valores son los recíprocos de los títulos de anticuerpos.

\*\*\* Negativo

\*\*\*\* No realizada la determinación.

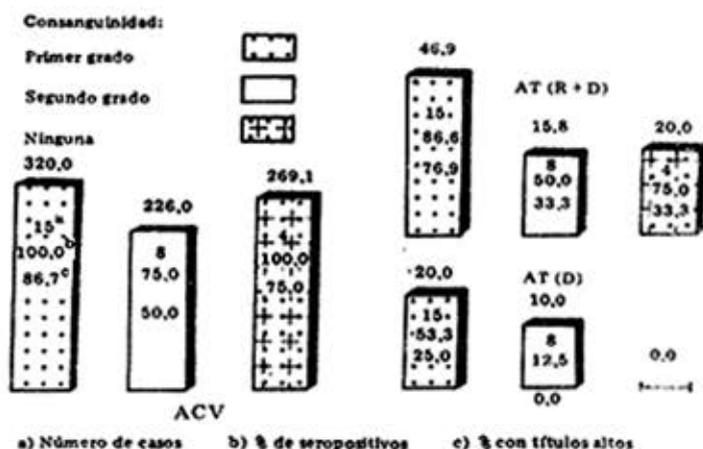


Figura 4. MGT contra antígenos del VEB en familiares de casos con LB.

La tabla 3 muestra los resultados de la titulación de los anticuerpos en niños de la zona de los pacientes LB-3 y LB-4, de ellos 3 tuvieron contactos con uno u otro paciente. Entre los niños de la zona estudiados se halló que los que habían tenido contacto con los pacientes tenían una prevalencia de anticuerpos del 100 % y títulos más elevados que los demás niños de la zona y que los niños familiares estudiados (figura 5).

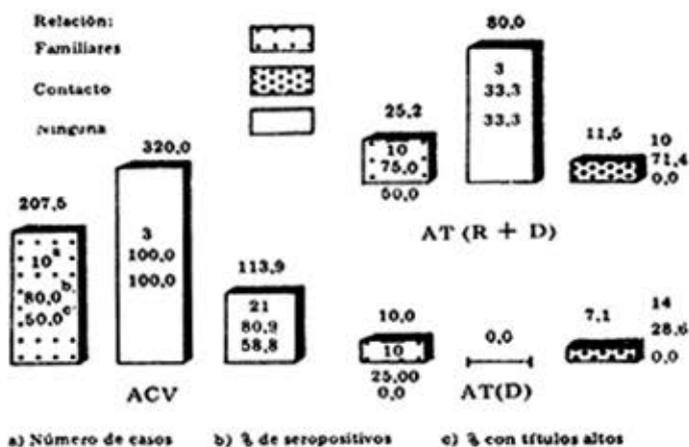


Figura 5. MGT en niños relacionados o no con los casos de LB.

## DISCUSION

Los casos de LB aparecen frecuentemente agrupados (*clusters*) y ello se ha descrito tanto en zonas endémicas,<sup>25, 26</sup> como no endémicas.<sup>11</sup> No obstante, consideramos como posible agrupamiento sólo los casos LB-3 y LB-4 por la cercanía en espacio y tiempo y la posibilidad de que hubiese otro u otros casos simultáneos. No concedimos importancia a que LB-5 y LB-6 provinieran del mismo municipio porque aparecieron con 18 meses

de diferencia. Además, como veremos más adelante LB-6 parece asociado al virus EB, pero LB-5, no; mientras que LB-3 y LB-4 sí están asociados al mismo.

La edad de aparición de la enfermedad en nuestros pacientes es similar a la de las zonas endémicas africanas.<sup>26, 27</sup> pues en áreas no endémicas los tumores generalmente aparecen más tarde.<sup>21</sup> Pensamos que el hecho de que no haya pacientes negros se debe al pequeño número de casos y a la composición étnica de nuestra población donde éstos son la minoría.

Todos los casos que presentaron toma de huesos faciales tenían altos títulos de anticuerpos contra antígenos asociados al VEB (características de los casos africanos). Así, los pacientes LB-3, LB-6 y LB-7 probablemente constituyen casos asociados al virus, por los elevados títulos de anticuerpos contra ACV y el complejo del AT. LB-1 quizás pudiera incluirse en este grupo, pues en sueros posteriores al tratamiento, de otros pacientes, observamos una rápida disminución de los anticuerpos. Esta pudiera explicarse por la formación de inmunocomplejos. LB-8 también pudiéramos incluirlo entre los asociados al virus, aunque los títulos de este caso concuerdan con los de otros niños de su edad que han sufrido una primoinfección reciente. Está registrado que en áreas no africanas aparecen casos asociados al VEB.<sup>27, 28</sup> Estos pacientes con altos títulos explican las diferencias observadas al compararlos con los niños estudiados como controles.

Fuera de Africa la presentación más frecuente del tumor es la abdominal, puede no haber anticuerpos contra el VEB o ser éstos muy bajos.<sup>10, 21</sup>

En pacientes LB-5 correspondió con un caso típico de LB no endémico; porque no mostró anticuerpos contra el VEB, por la edad (14 años) y la presentación abdominal. El caso LB-2 tampoco lo consideramos asociado al virus. Aunque los títulos bajos en este paciente pudieran deberse a la localización intracraneal del tumor, sitio inmunológicamente privilegiado, por lo que pudieran no ser reconocidos los antígenos virales por el sistema inmune.

No fue sorprendente hallar una proporción entre los casos clínica y virológicamente compatibles con los africanos (o sea asociados al virus) y los no endémicos (o sea no asociados al virus) distinta de las halladas en otras zonas geográficas.<sup>29, 30</sup> En nuestro estudio anterior, realizado en una muestra de la población sana resultó que la edad de la seroconversión, la prevalencia de anticuerpos contra el VEB y la incidencia de la MI tenían características propias.<sup>31, 32</sup> Ya que en la aparición del LB se han implicado la edad de la primoinfección y una gran carga viral<sup>33</sup> podíamos esperar estas diferencias. Pero para conocer la verdadera proporción en Cuba entre los casos asociados al virus y los no asociados es indispensable aumentar el número de casos estudiados.

Existen muy pocos estudios en familiares sanos (al menos aparentemente) de pacientes con enfermedades fuertemente asociadas al VEB; MI, LB, CNF. En su trabajo de LB en Uganda, de-Thé no halló diferencias entre los niveles de anticuerpos en los familiares de los casos con LB y el resto de la población.<sup>33</sup> Nosotros pensamos que ello pueda deberse a que la población africana normalmente tiene un nivel elevado de anticuerpos contra el virus EB. No son concluyentes los estudios en MI,<sup>34, 35</sup> aunque hay descritas agrupaciones de casos de estas enfermedades en familiares o no.<sup>36-39</sup>

Como dijimos anteriormente nuestros resultados muestran que una gran parte de los familiares presentan altos títulos de anticuerpos, en especial los de primer grado de consanguinidad, o ambas a la vez.<sup>40, 42</sup> Si tenemos en cuenta que los pacientes son niños y por tanto, generalmente conviven con sus familiares de primer grado (madre, padre,

Tabla 3. Niveles de anticuerpos en los niños de la zona de los pacientes LB - 3 y LB - 4

Casos	Contacto con pacientes	Edad	Sexo/Raza*	Títulos anti - VEB		
				ACV	AT (R + D)	AT (D)
1	Ninguno	10	F/N	Neg***	Neg	Neg
2	Ninguno	10	M/B	160	5	5
3	Ninguno	10	F/B	Neg	Neg	Neg
4	Ninguno	9	F/B	Neg	Neg	Neg
5	Ninguno	9	F/B	20	Neg	Neg
6	Con LB - 3	9	F/B	640	80	Neg
7	Ninguno	9	F/B	160	20	5
8****	Ninguno	9	M/B	80	5	Neg
9	Ninguno	8	M/B	160	20	Neg
10	Con LB - 3	8	F/B	160	Neg	Neg
11	Ninguno	8	M/B	320	10	Neg
12	Ninguno	8	M/B	40	Neg	Neg
13	Ninguno	8	F/B	Neg	Neg	Neg
14	Ninguno	7	F/B	80	10	Neg
15	Ninguno	7	F/B	80	10	10
16	Ninguno	7	M/B	80	Neg	Neg
17	Con LB - 4	7	F/B	320	Neg	Neg
18	Ninguno	6	F/N	80	Neg	Neg
19	Ninguno	6	M/B	640	20	Neg
20	Ninguno	5	F/B	320	10	10
21	Ninguno	5	M/B	320	20	Neg

\* F = femenino; M = masculino; B = blanco; N = negro.

\*\* Los valores son los recíprocos de los títulos.

\*\*\* Negativo.

\*\*\*\* Los casos números 8 y 9 son hermanos.

hermanos) pudieran explicarse los resultados por reinfección o reactivación viral.<sup>43</sup> Esto es factible pues se documentó este fenómeno en pacientes inmunosuprimidos.<sup>44</sup> También al encontrarse altos títulos de anticuerpos en el personal clínico que atendía pacientes con CNF se planteó que éstos fuesen una fuente de virus.<sup>45</sup> También es lógico suponer entonces, que los niños relacionados con los pacientes LB-3 y LB-4 y los niños familiares de los pacientes tengan niveles de anticuerpos más altos que los no relacionados con los pacientes. La muestra de niños fue pequeña, pero de comprobarse estos resultados en mayor cantidad de niños demostrarían que al menos algunos casos de LB (asociados al VEB) son una fuente de virus capaz de producir reinfección o infección primaria en las personas susceptibles.

## CONCLUSIONES

1. Hay seguridad de que estos estudios demuestran fehacientemente la existencia del linfoma de Burkitt en Cuba, aunque las características de los pacientes pueden variar cuando se aumenta el número de casos.
2. Se considera necesario continuar la búsqueda de casos de LB, pues además de las ventajas que ofrece el diagnóstico adecuado del paciente (mejor tratamiento y evaluación del pronóstico), se podría conocer su incidencia real.

## SUMMARY

Le Riverend, E. et al.: *Burkitt's lymphoma. Bibliographic review and clinical, morphologic and viral study of eight Cuban cases.*

The first eight cases of Burkitt's lymphoma, histological and cytochemically proved in Cuba, have been studied. Some of these cases showed involvement of the facial bones and high antibody titers against Epstein-Barr virus, which are characteristics of the cases of the endemic area of Africa. Other cases presented non-endemic characteristics. The distribution of patients into these two groups may be related to behaviour found in a healthy population sample studied with regard to the virus. Antibody levels were determined in the patients' family and contacts. Many relatives of the patients showed high titers of antibodies against capsid antigens. A high prevalence of antibodies against early antigen was also found in this group.

## RÉSUMÉ

Le Riverend, E. et al.: *Lymphome de Burkitt. Revue bibliographique et étude clinique, morphologique et virale de 8 cas cubains.*

Les premiers 8 cas de lymphome de Burkitt, constatés des points de vue histologique et cytochimique, ont été étudiés à Cuba. Certains sujets ont montré une atteinte des os faciaux et des titres élevés d'anticorps contre le virus Epstein-Barr, caractéristiques des cas de l'aire endémique de l'Afrique. D'autres avaient les caractéristiques des cas non endémiques. La distribution des malades dans ces 2 groupes peut être en rapport avec le comportement observé dans échantillon de population saine étudié par rapport au virus. Il a aussi été déterminé les niveaux d'anticorps chez des membres de la famille et chez des contacts des malades. Plusieurs membres de ces familles ont montré de hauts titres d'anticorps contre les antigènes de capside du virus. Ce groupe a également montré une haute prévalence d'anticorps contre l'antigène précoce.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Burkitt, D. A.*: A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Sur* 468: 218-223, 1978.
2. *Esptein, M. A.*; *B. G. Achong*; *Y. M. Barr*: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*: 702, 1964.
3. *Pope, J. M.*; *M. K. Horne*; *W. Scott*: Transformation of foetal human leucocytes in vitro by filtrates of a human leukemic line containing herper-like virus. *Int J Cancer* 3: 856-866, 1968.
4. *Gerber, P.*; *J. Whang-Peng*; *J. H. Monroe*: Transformation and chromosome changes induced by Epstein-Barr virus in a normal human leucocyte cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 63: 740-747, 1969.
5. *Shope, T.*; *D. Dechaire*; *G. Miller*: Malignant lymphoma in cotton-top marmosets following inoculation with Epstein-Barr virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 2487-2491 (1973).
6. *Henle, G. et al.*: Antibodies to early Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst* 43: 1147-1157, 1969.
7. *Henle, G. et al.*: Antibodies to early Epstein-Barr virus induced antigens in Burkitt's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 46: 861-871, 1971.
8. *Zur Hausen, H. et al.*: EBV-DNA in biopsies of Burkitt's tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature (Lond)* 228: 1056-1058, 1970.
9. *Hoogstraten, J.*: Observations on Burkitt's tumor in Central and Northern Canada. *Int J Cancer* 2: 566-575, 1967.
10. *Levine, P. H.*; *G. T. O'Connor*; *C. W. Berard*: Antibody to Epstein-Barr virus (EBV) in American patients with Burkitt's lymphoma. *Cancer* 30: 610-615, 1972.
11. *Judson, S. C.*; *W. Henle*; *G. Henle*: A cluster of EBV-associated American Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 297: 464-468, 1977.
12. *Golubjatnikov, R. et al.*: Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and toxoplasma in a Mexican highland community. *Am J Epidemiol* 97: 116, 1973.
13. *Carvalho, R. P. S. et al.*: EBV infections in Brazil. I. Occurrence in normal persons, in lymphomas and in leukemias. *Int J Cancer* 11: 191-261, 1973.
14. *Beltrán, G.*; *A. Báez*; *P. Correa*: Burkitt's lymphoma in Columbia. *Am J Med* 40: 211-216, 1966.
15. *Bros, G.*: Sporadic occurrence in Jamaica of neoplasms resembling Burkitt's tumor. *Lancet* 2: 619-620, 1965.
16. *Wright, D. H.*: Burkitt's tumor in England. Comparison with childhood lymphosarcoma. *Int J Cancer* 1: 503-514, 1966.
17. *Phillip, T. et al.*: Burkitt-type lymphoma in France among non-Hodgkin malignant lymphomas in Caucasian children. *Br J Cancer* 45: 670-678, 1982.
18. *Miyoshi, I. et al.*: EBV and Japanese Burkitt's lymphoma. *Gann* 69: 449-450, 1978.
19. *Hall, R. K.*; *L. J. Cussen*: Burkitt's tumor. An Australian case. *Int J Cancer* 2: 599-602, 1967.
20. *Al-Attar, A. et al.*: Burkitt's lymphoma in Iraq. Clinical and Pathological study of 47 patients. *Int J Cancer* 23: 14-17, 1979.
21. *Levine, P. H. et al.*: The American Burkitt's Lymphoma Registry. Eight year's experience. *Cancer* 49: 1016-1022, 1982.
22. *Berard, C. W. et al.*: WHO memoranda: histopathological definition of Burkitt's tumor. *WHO* 40: 601-607 (1969).
23. *Henle, G.*; *W. Henle*: Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol* 91: 1248-1256, 1966.
24. *Long, C.*; *J. L. Derge*; *B. Hamper*: Procedure for activating EBV in non-producer cells by 5-iodo-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst* 52: 1355-1357, 1964.
25. *Bron, J. Jr.*; *C. Heath Jr.*: Time space clustering among cases of BL. *Cancer Res* 34: 1216-1218, 1978.
26. *Biggar, R. J.*; *F. K. Nkrumah*: Burkitt's lymphoma in Ghana: urban-rural distribution, time-space clustering and seasonality. *Int J Cancer* 23: 330-336, 1979.
27. *Zeigler, J. L. et al.*: Detection of Epstein-Barr virus in American Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 17: 701-706, 1976.
28. *Wöckel, W. et al.*: Contribution to the true non African Burkitt's lymphoma. *Zentralbl Allg Pathol* 126: 113-122, 1982.

29. *Lindahl, T. et al.*: Relationship between Epstein-Barr virus (EBV) DNA and the EBV determined nuclear antigen (EBNA) in Burkitt's lymphoma biopsies and other lymphoproliferative malignancies. *Int J Cancer* 13: 764-772, 1974.
30. *Olweny, L. M. et al.*: Epstein-Barr virus genome studies in Burkitt's and non-Burkitt's lymphomas in Uganda. *J Natl Cancer Inst* 58: 1191-1196, 1977.
31. *Le Riverend, R.; V. E. Gurtsevich; R. Ruíz*: Urovnij Gumorlanij antitiel k virusu Epshteina-Barr u Baciliena Ruby. Correlatsia a vozrastom y zaboлеваiemostiu infekcionym monucleozom. *Vop Virusol* 4: 399-405, 1979.
32. *Le Riverend, E. et al.*: Prevalencia del virus Epstein-Barr en niños y adolescentes cubanos. Resumen X Congreso de Pediatría (en prensa), Ciudad de La Habana, 1984.
33. *de-Thé, G. et al.*: Epidemiological evidence for a causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature (Lond)* 274: 756-761, 1978.
34. *Davidson, R. J. L.; J. E. Banatvala*: The laboratory differentiation of the infectious mononucleosis syndrome with a study of Epstein-Barr virus antibodies within the family group. *In: Oncogenesis and Herpesviruses*. Lyon IARC (1972). Pp. 376-380.
35. *Chang, R. S.*: Interpersonal transmission of EB virus infection. *New Engl J Med* 293: 454-455, 1975.
36. *Ginsburg, C. M.; G. Henle; W. Henle*: An outbreak of IM among the personnel of an outpatient clinic. *Am J Epidemiol* 104: 571-575, 1976.
37. *Joncas, J.; C. Mitnyan*: Serologic response of the Epstein-Barr virus antibodies of pediatric cases of infectious mononucleosis and their contacts. *Can Med Assoc J* 102: 1260, 1970.
38. *Williams, E. H. et al.*: Space-time clustering of BL in the West Nile district of Uganda, 1961-1975. *Br J Cancer* 37: 107, 1978.
39. *Williams, E. H.; G. de-Thé*: Familial aggregation in NPC. *Lancet* 2: 295, 1974.
40. *Levine, P. H. et al.*: Antibodies to Epstein-Barr virus associated antigens in relatives of cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 52: 1037-1040, 1974.
41. *Zorbala-Mallios, H.; R. N. Sutton*: EBV-specific IgM antibody in relatives of children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 7848: 119-120, 1974.
42. *Purtilo, D.*: Malignant lymphoproliferative diseases induced by Epstein-Barr virus immunodeficient patients including X-linked, cytogenetic and familial syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 4: 251-268, 1981.
43. *Niederman, J. C. et al.*: Infections mononucleosis. Epstein-Barr virus shedding in the oropharynx. *N Engl J Med* 294: 1355-1359, 1976.
44. *Chang, R. S. et al.*: Oropharyngeal excretion of EBV by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts. *Ann Intern Med* 88: 34-40, 1978.
45. *Ho, H. C. et al.*: Epstein-Barr virus infection in staff treating patients with nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 1: 710-711, 1978.

Recibido: 2 de septiembre de 1986. Aprobado: 25 de septiembre de 1986.

Lic. *Eloísa Le Riverend Morales*. Avenida de la Loma No. 31, altos, Nuevo Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.