

L'EBV e il paradosso dell'infezione precoce: protezione o rischio?

La malattia del bacio riletta alla luce di nuove conoscenze

ALBERTO TOMMASINI

IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Università di Trieste

In questo articolo, riesaminiamo le conoscenze classiche sulla mononucleosi infettiva e le integriamo con le scoperte più recenti. Una storia che culmina in una provocazione apparentemente paradossale: in assenza di vaccini, potrebbe essere meglio per i nostri figli incontrare questo virus da "piccoli" piuttosto che da "grandi"?

LA MONONUCLEOSI "NORMALE": COSA DOVREBBE SAPERE IL PEDIATRA

Segni di memoria immunologica verso il virus di Epstein-Barr (EBV) sono presenti in oltre il 90% della popolazione adulta mondiale, ed è possibile che la quota di soggetti che ha incontrato il virus e lo ha sconfitto sia ancora più elevata (alcuni potrebbero avere superato l'infezione prima ancora di sviluppare una risposta anticorpale di memoria). Nella maggioranza dei casi l'infezione decorre inosservata con sintomi minori e aspecifici, ma le modalità di presentazione possono variare notevolmente con l'età e il contesto socioeconomico^{1,2}. Nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni socio-economicamente svantaggiate, l'infezione primaria avviene tipicamente tra i 2 e i 6 anni di età, risultando nella maggioranza dei casi asintomatica o indistinguibile da altre comuni virali respiratorie dell'infanzia³. Una rara eccezione è la possibilità di sviluppare il linfoma di Burkitt, in particolare quando all'infezione si sovrappongono altre concause come la malaria e una malnutrizione⁴. Al contrario, nei Paesi sviluppati, dove le migliori condizioni igieniche ritardano l'esposizione, circa il 50% degli adolescenti e giovani adulti sviluppa la classica mononucleosi infettiva (MI) con la caratteristica triade: faringotonsillite es-

EBV AND THE PARADOX OF EARLY INFECTION: PROTECTION OR RISK?

(*Medico e Bambino* 2026;45(4):225-230. doi: 10.53126/MEB45225)

Key words

Epstein-Barr virus, Infectious mononucleosis, Primary immunodeficiencies, Multiple sclerosis, Autoimmunity, HLA-DR15

Summary

The Epstein-Barr virus (EBV) is one of the most fascinating paradoxes of modern medicine: a nearly ubiquitous pathogen that in most cases causes benign infections, but it may be lethal in individuals with specific genetic vulnerabilities and, in a fraction of apparently healthy subjects, may trigger devastating autoimmune diseases many years later. In recent years, epidemiological studies of extraordinary scope and mechanistic research of great elegance have revolutionised the understanding of how, when and why EBV becomes pathogenic. The article reviews the classical knowledge about infectious mononucleosis and integrates it with the most recent discoveries, which tell a story of timing, genetics and immunological misfortune that culminates in an apparently paradoxical provocation: in the absence of vaccines, might it be better for children to encounter this virus when they are 'young' rather than when they are 'older'?

sudativa, linfadenopatia cervicale e febbre prolungata.

Studi recenti hanno meglio caratterizzato la presentazione pediatrica. In una casistica cinese di 61 bambini ospedalizzati per MI, le manifestazioni più comuni erano: febbre (98%), tonsillite con essudato (84%), linfadenopatia cervicale (98%), epatosplenomegalia (40%), edema palpebrale (41%) e ostruzione nasale (49%). I bambini più piccoli presentavano sintomi nasali più marcati, mentre quelli più grandi mostravano maggiori alterazioni degli enzimi epatici e linfocitosi atipica più pronunciata. In generale, un dato che emerge costantemente dagli studi pe-

diatrici è che i bambini sotto i 4 anni tendono ad avere presentazioni più sfumate: linfadenopatia meno evidente, faringite più lieve, mentre possono osservarsi più frequentemente rash cutanei e neutropenia^{5,6}.

La trasmissione avviene attraverso la saliva e il virus entra nell'organismo attraverso le cellule epiteliali orofaringee, dove comincia la sua replicazione. In seguito, infetta i linfociti B, dove stabilisce una strategia sofisticata di persistenza a lungo termine. Durante l'infezione primaria, l'EBV esprime un ampio repertorio di proteine (latenza III), necessarie per immortalizzare le cellule B e permet-

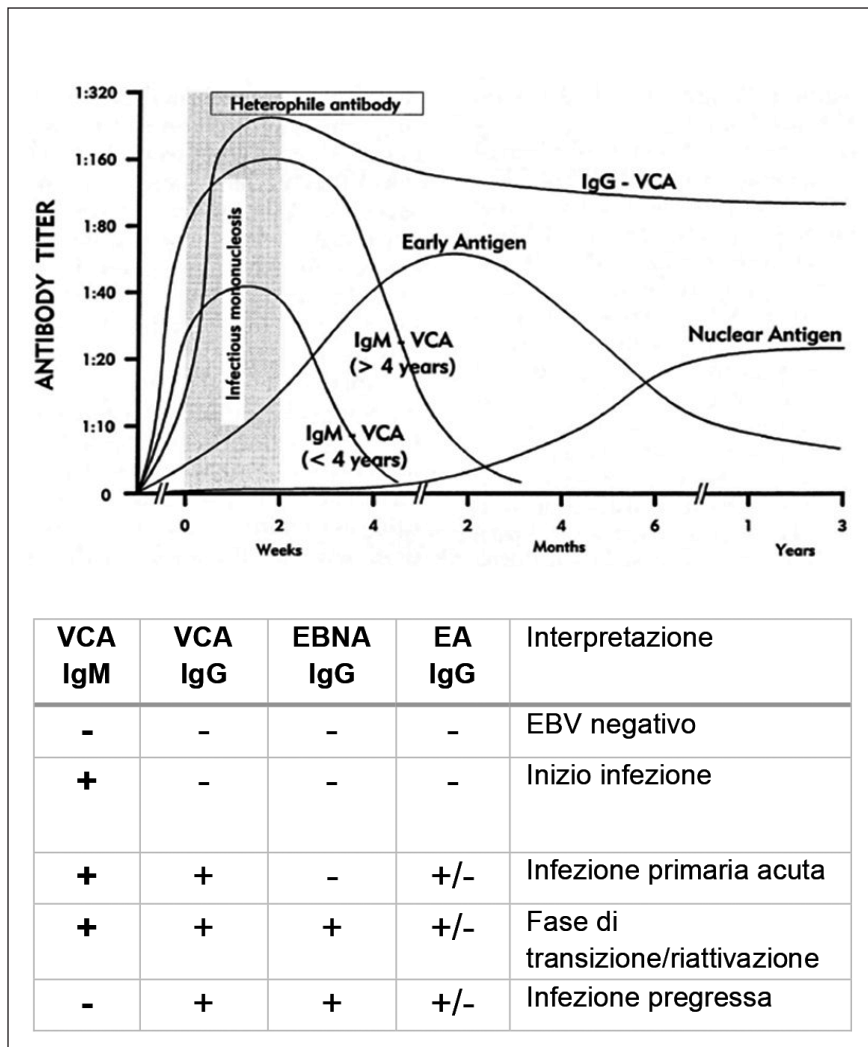


Figura 1. Da: Red Book, Atlas of Pediatric Infectious Diseases, 5ª edizione.

Box 1 - QUANDO RICOVERARE

- Disidratazione severa (impossibilità ad alimentarsi/bere per odinofagia).
- Compromissione delle vie aeree (tonsille kissing, stridore).
- Complicanze sistemiche (ittero franco con marcato aumento delle transaminasi e/o alterazione coagulativa, piastrinopenia < 20.000/µl, anemia emolitica).
- Dolore addominale acuto (sospetta rottura splenica - RARA ma possibile).
- Compromissione neurologica (meningite, encefalite, paralisi facciale).

terne l'espansione clonale. Questa fase è accompagnata da una massiccia risposta immune, dominata dall'espansione di linfociti T CD8+ citotossici che possono costituire fino al 40-50% dei linfociti circolanti durante la MI acuta (sono i caratteristici "linfociti atipici" dello striscio ematico)⁷. Nei mesi successivi, il virus si ritira in un programma di latenza più ri-

stretta (latenza 0 o I) nelle cellule B della memoria, esprimendo minimamente o esclusivamente la proteina EBNA1, che sfugge alla sorveglianza immunitaria perché contiene sequenze ripetitive che inibiscono la sua degradazione nel proteasoma e quindi la sua presentazione via MHC-I⁸. In altre parole, i linfociti B della memoria contengono il virus in fase latente

non sono visibili alle cellule citotossiche come cellule infettate.

L'evoluzione sierologica caratteristica aiuta a identificare con ragionevole probabilità se siamo di fronte a un'infezione attiva, una in fase di guarigione o una remota (Figura 1). Di regola, tuttavia, non è necessario eseguire esami ematici se il decorso non presenta aspetti inusuali. Allo stesso modo, non c'è quasi mai indicazione a eseguire alcun trattamento, se non quelli usuali di supporto con idratazione adeguata e antipiretici. Tuttavia, in casi molto rari, l'infezione può meritare attenzione e richiedere un ricovero per accertamenti (Box 1).

QUANDO L'INFEZIONE NON VA COME PREVISTO: TRA IMMUNODEFICIENZE E SUSCETTIBILITÀ GENETICA

La mononucleosi infettiva può presentarsi con febbre prolungata e spiccata linfoproliferazione accompagnate a malessere generale, ma questo non basta a sospettare la presenza di un sottostante difetto genetico. Questo potrà essere posto solo in rari casi, in presenza di alcune bandierine rosse schematicamente riassunte nel Box 2. Per quanto le forme di suscettibilità genetica a un'infezione grave/atipica da EBV siano nel complesso rare, quello che colpisce gli immunologi è il numero inaspettatamente alto di geni che possono essere coinvolti. Com'è possibile che esistano così tante condizioni genetiche in grado di rendere grave l'infezione di un virus che nella maggior parte dei casi comporta un'infezione leggera e con cui conviviamo da sempre? La risposta, elegantemente articolata nel lavoro di Latour e Fischer⁹, sta proprio nella sofisticata strategia di "convivenza" che l'EBV ha sviluppato con il sistema immunitario umano attraverso più di 100.000 anni di coevoluzione. L'EBV non può essere eliminato con una risposta immunitaria massiva, ma dev'essere contenuto attraverso un equilibrio delicato di meccanismi che devono funzionare simultaneamente e coordinatamente. Il controllo dell'infezione richiede l'integrità simultanea di

multiple vie: presentazione antigenica funzionale, risposta CTL CD8+ robusta, cellule NK competenti, capacità citotossica integra (perforina, granzimi, *machinery* di esocitosi) e coordinamento attraverso citochine e molecole costimolatorie¹⁰. Se anche uno solo di questi meccanismi è deficitario, il delicato equilibrio può rompersi. Per questo motivo un andamento anomalo dell'infezione può dipendere da un'ampia varietà di difetti immunitari che spesso mostrano suscettibilità verso pochi tipi di agenti infettivi o selettivamente solo verso l'EBV^{11,12}.

Solo in caso di ricovero e/o di sospetto di immunodeficienza c'è un'indicazione a eseguire approfondimenti di laboratorio che possono comprendere, oltre all'emocromo completo con formula, gli enzimi epatici, LDH, ferritina, immunoglobuline, sierologia specifica, viremia EBV.

Test di secondo livello che includono la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie e test funzionali immunologici sono riservati ai Centri con esperienza specifica nell'ambito delle immunodeficienze primitive^{13,14}.

L'INFEZIONE "SFORTUNATA": EBV E AUTOIMMUNITÀ, DAI DATI EPIDEMIOLOGICI AI MECCANISMI

Per decenni è stata suggerita, da studi trasversali, l'associazione tra EBV e malattie autoimmuni, con particolare attenzione alla sclerosi multipla (SM), ma la causalità rimaneva controversa. Nel 2022, uno studio pubblicato su *Science* da Bjornevik e coll.¹⁵ ha fornito evidenze straordinariamente robuste. Gli Autori hanno analizzato oltre 10 milioni di giovani adulti arruolati nelle forze armate USA tra il 1993 e il 2013, con campioni di siero raccolti biennalmente. Tra questi, 955 hanno sviluppato SM durante il servizio. La maggior parte di questi soggetti erano già EBV positivi al momento dell'arruolamento. Tuttavia, i dati più interessanti derivano dall'analisi di 35 soggetti che erano EBV-negativi al primo campione e hanno poi sviluppato SM: 34 di essi si sono sierconvertiti per EBV prima dell'insorgenza della malattia (mediana: 7,5 anni prima). Un solo soggetto su 955 ha sviluppato SM rimanendo EBV-negativo. Complessivamente, il rischio di SM aumentava di 32 volte in seguito alla sierconversione EBV, ma non dopo l'incontro con altri virus (incluso CMV, trasmesso similmente via saliva e con *pattern* socioeconomici simili). Inoltre, i livelli sierici di neurofilamento *light chain* - un biomarcatore di neurodegenerazione - aumentavano solo dopo la sierconversione EBV, suggerendo che il danno neurologico inizia dopo l'infezione virale. Confermata l'associazione tra EBV e SM, rimane aperta la domanda su quali siano i meccanismi con cui EBV causa SM.

L'analisi della distribuzione epidemiologica dell'infezione da EBV e della SM può venire in parte in aiuto per rispondere a questa domanda. Infatti, la SM è molto più comune nei Paesi ricchi e alle alte latitudini (prevalenza: Scandinavia 100-200/100.000; Africa sub-sahariana 5-10/100.000) (Figura 2)¹⁶. Parallelamente, anche la mononucleosi infettiva sintomatica segue questo gradiente^{17,18}.

Recenti studi hanno chiarito che non è semplicemente l'infezione EBV

Box 2 - QUANDO SOSPETTARE IMMUNODEFICIENZA E APPROFONDIRE

- Mononucleosi "fulminante" con deterioramento rapido.
- EBV-HLH (emofagocitosi): febbre persistente, pancitopenia progressiva, ferritina >500-1000 µg/l in rapido aumento, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia (paradosso della VES bassa con PCR positiva): → invio urgente a Centro specialistico.
- Sintomi persistenti oltre 3 mesi (possibile CAEBV, rarissima, solo con elevata viremia). Non ha niente a che fare con i disturbi funzionali post-infettivi.
- Ipogammaglobulinemia marcata.
- Storia familiare: fratelli maschi morti per EBV nella linea materna (sospettare XLP).
- Consanguineità genitoriale.
- Infezioni opportunistiche concomitanti.

Nota: CAEBV sistemici > 3 mesi (febbre, linfadenopatia, epatosplenomegalia) + viremia EBV elevata (tipicamente sopra 103-104 UI/ml) + infezione delle cellule T e NK.

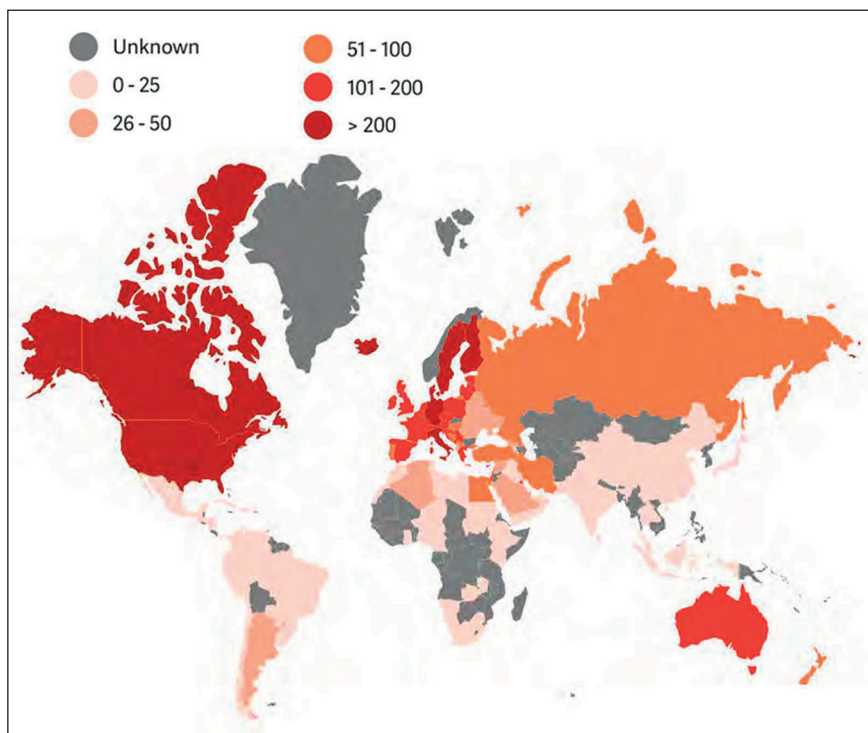


Figura 2. La distribuzione della sclerosi multipla in diversi Paesi del mondo, terza revisione (da voce bibliografica 16, modificata).

ad aumentare il rischio di SM, ma l'età all'infezione. Un'analisi tedesca del 2022 ha mostrato che il rischio di SM era massimo per infezioni tra 14-20 anni (HR 3,52), mentre l'infezione precoce nell'infanzia comportava un rischio molto inferiore. Gli Autori concludevano che il *timing* dell'infezione EBV può avere una variazione latitudinale significativa, con infezioni precoci (2-6 anni, spesso asintomatiche) predominanti nelle aree tropicali/Paesi poveri, e infezioni tardive (adolescenza, spesso come MI) più comuni nei Paesi ricchi¹⁹. In questa direzione anche i dati di un altro recente studio scandinavo²⁰. La domanda si sposta quindi sul perché le conseguenze dell'infezione possano essere più serie durante l'adolescenza.

Una possibile risposta viene dalla biologia del sistema immunitario in sviluppo: dopo i 10 anni, la selezione negativa tipica delle cellule T autoreattive rallenta, e le risposte TH1 - altamente infiammatorie - raggiungono il picco²¹. Inoltre, è anche possibile che l'infezione da EBV possa amplificare una risposta autoimmune verso antigeni di derivazione neuronale che si rendano più facilmente disponibili durante le fasi di rimodellamento sinaptico tipiche dell'adolescenza, anche se questa resta al momento un'ipotesi non suffragata da evidenze sperimentali.

Altri dati contributivi vengono da studi eseguiti su casistiche di lupus eritematoso sistemico (LES). Nel 2025, uno studio su *Science Translational Medicine* di Younis e coll.²², ha fornito una delle dimostrazioni più eleganti di come l'EBV possa promuovere l'autoimmunità nel LES. Gli Autori hanno dimostrato che l'EBV infetta e persiste preferenzialmente nelle cellule B che, proprio nel momento dell'infezione, sono coinvolte nella funzione di presentazione dell'antigene (*antigen presenting cells* - APC). Il fatto che le B-APC siano relativamente resistenti all'azione dei linfociti citotossici e NK potrebbe permettere a queste cellule di sopravvivere e proliferare, aumentando al tempo stesso il loro e potenziale di danno autoimmune e la possibilità di sopravvivenza del virus.

In altre parole, l'EBV, tra i linfociti B infettati, trasforma anche cellule autoreattive - che normalmente verrebbero eliminate o silenziate - in efficienti cellule presentanti l'antigene che perpetuano l'autoimmunità. Il virus sfrutta il suo programma di immortalizzazione cellulare per salvare, insieme a se stesso, proprio quelle cellule che il sistema immunitario avrebbe dovuto eliminare.

Questi studi non chiariscono però il motivo per cui solo pochi soggetti mostrerebbero una suscettibilità a sviluppare condizioni autoimmuni dopo l'esposizione all'EBV durante l'adolescenza. Tuttavia, alcune risposte cominciano a venire da nuovi e potenti studi pubblicati quest'anno. In uno studio recentemente pubblicato su *Nature*²³, sono stati analizzati i dati genetici di oltre 735.000 persone provenienti da due grandi biobanche (*UK Biobank* e *All of Us*), scoprendo un dato sorprendente: sebbene circa il 90% degli adulti sia stato infettato dall'EBV nel corso della vita, solo il 10-12% presenta DNA virale rilevabile nel sangue. Questo significa che avere avuto l'infezione non basta: sono soprattutto fattori genetici individuali a determinare chi mantiene il virus "attivo" nel circolo sanguigno. Lo studio ha identificato 22 regioni del DNA associate alla persistenza virale, con particolare evidenza per i geni del sistema degli antigeni leucocitari umani (HLA). L'ipotesi è che gli individui con varianti HLA che mostrano più efficacemente i peptidi virali al sistema immunitario tendono ad avere livelli più bassi di virus circolante - una dimostrazione elegante di come la genetica influenzi il controllo dell'infezione. Nello stesso studio si è evidenziato che molte condizioni cliniche ricorrono in associazione con la presenza di DNA-EBV nel sangue, tra cui malattie respiratorie, neurologiche e soprattutto autoimmuni come artrite reumatoide, LES e diabete di tipo 1. Lo studio suggerisce un modello intrigante: le stesse varianti genetiche che predispongono alle malattie autoimmuni potrebbero favorire la persistenza dell'EBV, che a sua volta potrebbe fungere da innesco per lo sviluppo dell'autoimmunità²³.

Particolari HLA potrebbero contribuire a spiegare in parte anche il perché solo una frazione di soggetti sviluppano la SM dopo infezione da EBV. Uno studio pubblicato su *Cell* da Wang e coll.²⁴ ha infatti descritto il meccanismo molecolare con cui EBV e HLA-DR15 - il più forte fattore di rischio genetico per SM - collaborano nel causare la malattia (*Figura 3*).

È importante sottolineare che, sebbene l'associazione EBV-SM sia quasi universale negli adulti (99,9% EBV+), la situazione appare meno definita nelle forme pediatriche. In questa popolazione, alcuni studi non documentano una pregressa infezione da EBV in tutti i casi, lasciando aperte diverse possibilità interpretative: l'esistenza di *pathway* patogenetici alternativi età-specifici, l'imprecisione nella classificazione di alcune forme demielinizzanti pediatriche, o la possibile finestra sierologica in cui l'infezione EBV è troppo recente per essere rilevata con i test standard²⁵.

MEGLIO PRESTO O TARDI?

Torniamo ora al titolo provocatorio di questo articolo. In un mondo senza vaccino EBV, ha senso l'affermazione "lasciamo contagiare i nostri bambini prima che diventino grandi"?

È essenziale ribadire il principio fondamentale della vaccinologia: un vaccino efficace è SEMPRE superiore all'infezione naturale, anche quando quest'ultima è relativamente benigna.

I vaccini EBV in sviluppo (incluso mRNA-1189 di Moderna, attualmente in fase I su 422 soggetti 12-30 anni - NCT05164094) potrebbero prevenire la mononucleosi infettiva, eliminare virtualmente o quasi la SM (dato che è EBV-dipendente), ridurre l'incidenza di linfomi EBV-associati (Burkitt, Hodgkin, PTLD), proteggere immunodepressi e trapiantati²⁶. Tuttavia, non abbiamo ancora dimostrazioni definitive che la vaccinazione anti-EBV sarà superiore all'infezione naturale precoce nel prevenire l'autoimmunità perché la lunga coevoluzione con il virus non ci permette di conoscere come sarebbe la nostra vita adulta senza. Oc-

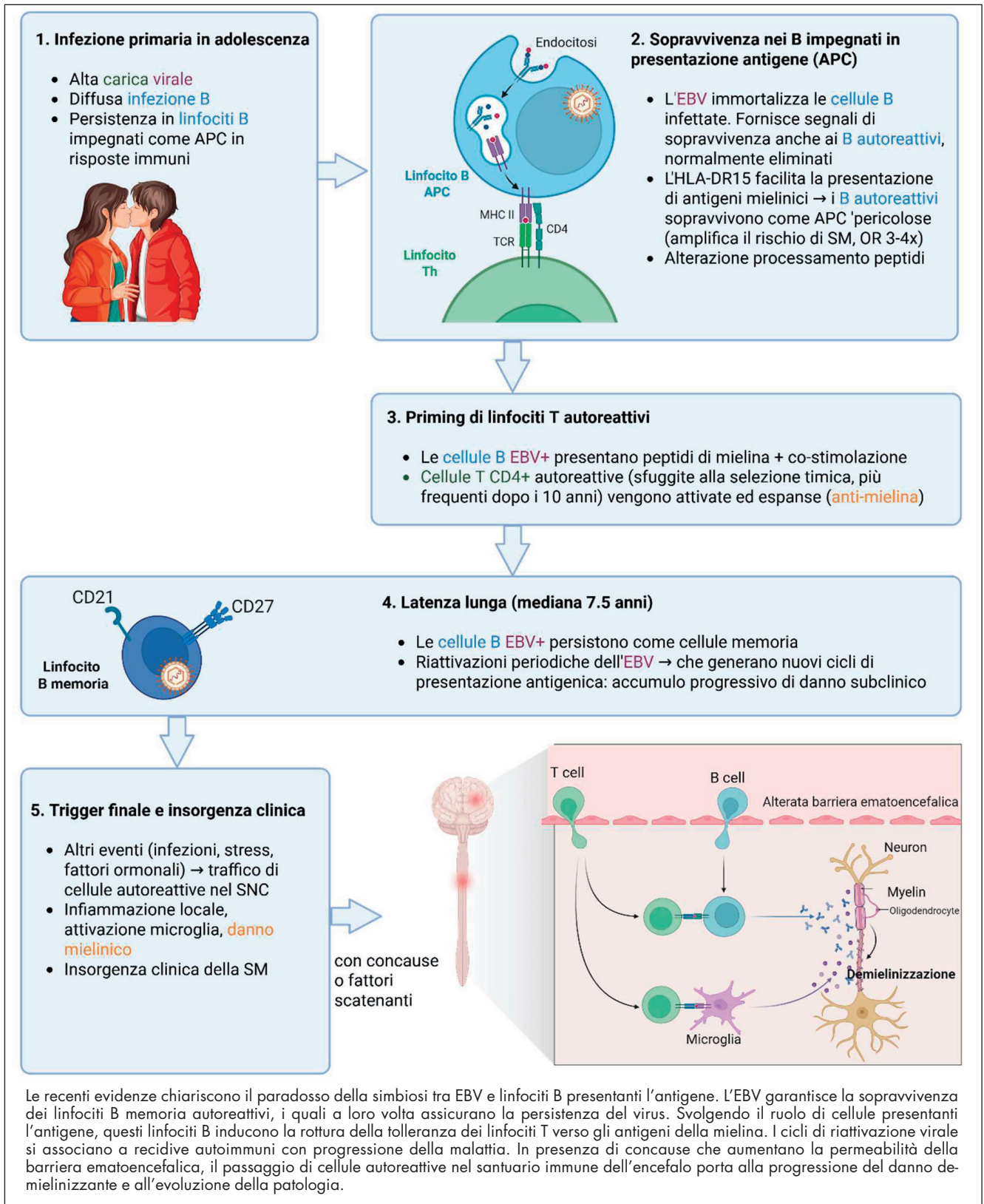


Figura 3. Modello esplicativo del ruolo dell'infezione tardiva da EBV nella genesi della sclerosi multipla.

corre inoltre considerare il rischio che, fintanto che il virus continua a circolare, il vaccino potrebbe presentare il rischio di ritardare l'infezione all'adolescenza (come inizialmente il vaccino anti-varicella).

La storia della vaccinazione ci insegna cautela ma anche ottimismo. I benefici della vaccinazione di massa hanno invariabilmente superato i rischi, quando i vaccini sono stati sviluppati correttamente e monitorati attentamente. L'epidemiologia dell'EBV ci racconta una storia affascinante e paradossale: un virus che ha convissuto con noi per centinaia di migliaia di anni, che infetta il 90% di noi, che nella stragrande maggioranza dei casi è innocuo, può causare malattie devastanti quando incontrato al "momento sbagliato" della vita o in individui geneticamente vulnerabili.

La natura aveva trovato un equilibrio: incontro precoce, generalmente benigno, basso rischio autoimmune. L'igiene moderna ha rotto quell'equilibrio. La soluzione non è tornare indietro, ma andare avanti: verso vaccini efficaci che ci liberino completamente dai rischi dell'EBV. E forse, paradossalmente, ci ricorda che in medicina - come nella vita - il *timing* è spesso tutto.

MESSAGGI CHIAVE

- La maggior parte delle infezioni da virus di Epstein-Barr in età pediatrica è asintomatica o lieve; la mononucleosi infettiva (MI) tipica adolescenziale è frequente nei Paesi ricchi.
- Le forme gravi o anomale (fulminanti, linfocitotossici emofagocitici, infezione cronica da EBV) devono far sospettare un difetto immunitario sottostante e richiedono invio a Centri specialistici.
- Il *timing* dell'infezione EBV influenza il rischio di sclerosi multipla (SM) e autoimmunità: l'infezione tardiva in adolescenza, specie come MI sintomatica, sembra associarsi a rischio maggiore.
- In prospettiva, i vaccini anti-EBV potrebbero modificare radicalmente l'epidemiologia di mononucleosi, SM e linfomi EBV-correlati, ma i loro effetti a lungo termine dovranno essere attentamente monitorati.

Indirizzo per corrispondenza:

Alberto Tommasini

alberto.tommasini@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1408):461-73. doi: 10.1098/rstb.2000.0783.
2. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 2018;102:84-92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362(21):1993-2000. doi: 10.1056/NEJMcip1001116.
4. Chène A, Donati D, Guerreiro-Cacais AO, et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathog* 2007;3(6):e80. doi: 10.1371/journal.ppat.0030080.
5. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res* 2020;48(10):300060520924550. doi: 10.1177/0300060520924550.
6. Wu D, Wang J, Zeng Q, Wang L, Lv X. Epidemiological characteristics of Epstein-Barr virus infection in children and distribution of disease spectrum in hospitalized patients in shandong province. *J Med Virol* 2024;96(3):e29561. doi: 10.1002/jmv.29561.
7. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell* 2022;185(20):3652-70. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026.
8. Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, et al. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *Nature* 1995;375(6533):685-8. doi: 10.1038/375685a0.
9. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019;291(1):174-89. doi: 10.1111/imr.12791.
10. Latour S. Human Immune Responses to Epstein-Barr Virus Highlighted by Immuno-deficiencies. *Annu Rev Immunol* 2025;43(1):723-49. doi: 10.1146/annurev-immunol-082323-035455.
11. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet* 2020;139(6-7):885-901. doi: 10.1007/s00439-020-02145-3.
12. Fournier B, Latour S. Primary Immuno-deficiencies and EBV-Associated Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol* 2025 Aug 13. doi: 10.1007/82_2025_316.
13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Up-

date on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.

14. Raymond LS, Leiding J, Forbes-Satter LR. Diagnostic Modalities in Primary Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;63(1):90-8. doi: 10.1007/s12016-022-08933-1.

15. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375(6578):296-301. doi: 10.1126/science.abj8222.

16. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816-21. doi: 10.1177/1352458520970841.

17. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006;59(3):499-503. doi: 10.1002/ana.20820.

18. Tantipraphat L, Sudhinaraset N, Thongmee T, et al. Epstein-Barr Virus Seroprevalence in Thailand: A Temporal and Global Perspective with Health Care and Economic Correlations. *Am J Trop Med Hyg* 2025;113(1):86-93. doi: 10.4269/ajtmh.24-0857.

19. Loosen SH, Doege C, Meuth SG, Luedde T, Kostev K, Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol* 2022;13:937583. doi: 10.3389/fimmu.2022.937583.

20. Xu Y, Hiyoshi A, Smith KA, et al. Association of Infectious Mononucleosis in Childhood and Adolescence With Risk for a Subsequent Multiple Sclerosis Diagnosis Among Siblings. *JAMA Netw Open* 2021;4(10):e2124932. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24932.

21. Coder BD, Wang H, Ruan L, Su DM. Thymic involution perturbs negative selection leading to autoreactive T cells that induce chronic inflammation. *J Immunol* 2015;194(12):5825-37. doi: 10.4049/jimmunol.1500082.

22. Younis S, Moutusy SI, Rasouli S, et al. Epstein-Barr virus reprograms autoreactive B cells as antigen-presenting cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2025;17(824):eady0210. doi: 10.1126/scitranslmed.ady0210.

23. Nyeo SS, Cumming EM, Burren OS, et al. Population-scale sequencing resolves determinants of persistent EBV DNA. *Nature* 2026;650(8102):664-72. doi: 10.1038/s41586-025-10020-2.

24. Wang J, Qiu Y, Marti Z, et al. EBV infection and HLA-DR15 jointly drive multiple sclerosis by myelin peptide presentation. *Cell* 2026;189(2):569-84.e14. doi: 10.1016/j.cell.2025.12.046.

25. Monte G, Tiralongo G, Papetti L, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a cohort of pediatric onset multiple sclerosis: a comparison to other autoimmune diseases. *J Neurol* 2025;272(11):735. doi: 10.1007/s00415-025-13477-3.

26. Aloisi F, Giovannoni G, Salvetti M. Epstein-Barr virus as a cause of multiple sclerosis: opportunities for prevention and therapy. *Lancet Neurol* 2023;22(4):338-49. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00471-9.