



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

"TÍTULO DE TESIS"

**Infección crónica activa por virus de Epstein Barr prevalencia en el
Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA YADIRA JANET GONZÁLEZ PAREDES

TUTORES:

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Infección crónica activa por virus de Epstein Barr prevalencia en el Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría

Dr. José Nicolás Reynés Manzur

Director de Enseñanza

Dr. Manuel Enrique Flores Landero

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera

Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Hematología Pediátrica



Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera

Tutor de tesis



Dra. Norma Candelaria López Santiago

Co - Tutor de tesis

ÍNDICE

1. TITULO	1
2. AUTOR	1
3. TUTORES	1
4. ASESOR METODOLÓGICO	1
5. INTRODUCCIÓN	1
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
7. JUSTIFICACIÓN	6
8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
9. OBJETIVOS	7
9.1 OBJETIVO GENERAL	7
9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
10. MÉTODOS	7
10.1 DISEÑO	7
10.2 POBLACIÓN	7
10.2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
10.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	8
10.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	8
10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	9
10.4 VARIABLES	9
10.5 METODOLOGÍA	9
10.6 ANALISIS ESTADÍSTICO	9
11. RESULTADOS	11
12. DISCUSIÓN	22
13. CONCLUSIONES	28
14. BIBLIOGRAFÍA	29

1. TÍTULO

Infección crónica activa por virus de Epstein-Barr: prevalencia en el Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría

2. AUTOR

Dra. Yadira Janet González Paredes

3. TUTORES DE TESIS

Dr. Rogelio Paredes Aguilar

Dra. Norma López Santiago

4. ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Norma López Santiago

5. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es una de las más frecuentes en la infancia presentando un segundo pico al final de la adolescencia, generalmente es asintomática y persiste durante toda la vida. Se cree que más de 90% de los individuos entre 30 y 45 años ha sido infectado por el virus y ha desarrollado anticuerpos contra él. Aunque las células B infectadas con EBV tienen el potencial de proliferación ilimitada, son eliminados eficazmente por las células T citotóxicas específicas y la enfermedad linfoproliferativa asociada a EBV se desarrolla en general en huéspedes inmunocomprometidos. Sin embargo, personas sin inmunodeficiencia pueden desarrollar Rara vez una infección crónica con síntomas persistente de una mononucleosis infecciosa.

HISTORIA

En 1975, Horwitz et al. describieron los primeros casos de Infección crónica por virus de Epstein-Barr (CAEBV) en pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG contra la cápside viral (VCA) y antígeno temprano (EAR). En 1982, Tobi et al. reportaron enfermedad atípica asociada

con evidencia serológica de infección persistente por EBV por lo que años después Dubois et al. propusieron el término " síndrome de mononucleosis crónica " para describir tales casos.¹

Los autores enfatizaron la ausencia de malignidad, autoinmunidad o inmunodeficiencia en estos pacientes definiéndolo años más tarde como infección EBV crónica. En 1988 y 1991 se dieron a conocer los criterios diagnósticos para la infección crónica por VEB y síndrome de infección crónica activa severa (SCEBV) los cuales prevalecen hasta la actualidad.²

DEFINICION

La CAEBV se define como un desorden linfoproliferativo policlonal, oligoclonal o frecuentemente monoclonal + enfermedad sistémica caracterizada por fiebre, hepatitis persistente, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía con grados variables de severidad dependiendo de la respuesta inmune del huésped a la carga viral. Se acompaña frecuentemente por lesiones cutáneas como hipersensibilidad a la picadura de mosquitos e hidra vacciniforme.^{3,4}

Hellman et al. propusieron por primera vez el acrónimo CAEBV (= infección crónica activa por VEB) para esta enfermedad enigmática que, sin embargo, parecía tener un buen pronóstico.⁵

EPIDEMIOLOGIA

Kimura y col realizaron un estudio en donde incluyeron 82 pacientes con CAEBV (42 hombres y 40 pacientes mujeres), la edad de inicio de la enfermedad varió de 9 meses a 53 años (media 11.3 años). Treinta y cinco pacientes (43%) habían muerto, después de períodos de supervivencia que oscilaron entre 5 meses a 12 años después de la aparición de CAEBV (media 4.3 años). Causas de la muerte incluyó complicaciones relacionadas con el trasplante (n=7), linfoma maligno (n=6), hemorragia / perforación del tracto digestivo (n=6), insuficiencia hepática (n=3), síndrome hemofagocítico (n=3), leucemia (n=2), falla orgánica múltiple (n=2).⁶

ETIOLOGIA

La causa de CAEBV permanece poco clara. Se cree son factores principales para el desarrollo de esta enfermedad la magnitud de la respuesta del anticuerpo VEB a los antígenos

replicantes de VEB y / o la carga viral aumentada en los tejidos, incluida la sangre periférica, con la posibilidades de una replicación inusual VEB y la proliferación celular aberrante de células infectadas. Por lo tanto, el estudio de los mecanismos responsables de la activación y / o linfoproliferación del VEB de distintas células infectadas parece ser clave importante para la comprensión de la patogénesis del CAEBV. Recientemente se ha informado que la adquisición trans-sináptica del receptor VEB, CD21, de las células B infectadas con VEB podría ser responsable del modo inusual de infección de las células natural killer (NK).⁷

FISIOPATOLOGIA

Las infecciones de células B comienzan después la unión del virus sobre la glicoproteína (GP) 350/220 a la proteína de superficie celular CD21 (también llamado CR2), el receptor primario para VEB, CD21, es un receptor de complemento. Las células T o NK no suelen expresar CD21, aunque está expresado por células T tímicas, sin embargo, existe un mecanismo para la infección VEB del epitelio y la glicoproteína viral gH media unión de VEB al epitelio negativo para CD21.¹² La entrada viral posterior requiere un complejo de tres glucoproteínas, gH, gl y GP42.^{8,9} En las células B, GP42 interactúa con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, que funciona como un correceptor viral.^{10,11} Las células T o NK infectadas con VEB de pacientes con CAEBV expresan MHC clase II. Por otra parte, las células NK activadas por las células B infectadas por VEB adquieren CD21 por transferencia sináptica y estos receptores ectópicos permiten la unión del VEB a hospedadores de células NK.¹² En base a estos hallazgos la infección de células T y NK parece ser un evento común durante la infección primaria por VEB.¹³ Las células T o NK infectadas con VEB evaden el sistema inmune a través del antígeno de presentación disminuido, así como otros posibles inmunomoduladores. Sin embargo, los factores que permiten el desarrollo de CAEBV siguen sin estar claros, pero los polimorfismos genéticos en los genes relacionados con el sistema inmune son los responsables más probables para el desarrollo de CAEBV.^{14,15}

SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas generalmente consisten en fiebre prolongada e intermitente, linfadenopatía y / o hepatoesplenomegalia. Otros síntomas son fatiga, odinofagia, cefalea, mialgia y artralgia. Puede ser multisistémico afectando a nivel hematológico, digestivo, neurológico, pulmonar, oculares,

dérmicos y / o cardiovasculares. A nivel cardiovasculares se pueden observar algunas complicaciones como son aneurismas coronarios o enfermedad valvular. Durante su curso se pueden presentar enfermedades como linfocitosis hemofagocítica, enfermedad linfoproliferativa / linfomas.¹⁶

Se describen lesiones cutáneas tales como la alergia grave a la picadura de mosquito y la enfermedad linfoproliferativa de células T de tipo hidra vacciniforme (HV). La hipersensibilidad a la picadura de mosquito (o alergia a la picadura de mosquitos, MBH) es una manifestación cutánea única de la infección CAEBV caracterizada por una reacción local anormalmente intensa en el área de la picadura de insectos asociada con síntomas sistémicos y signos como fiebre, linfadenopatía y disfunción hepática.¹⁷

DIAGNÓSTICO

En 1988 Straus et al elaboraron criterios diagnósticos.¹³ Los cuales posteriormente fueron modificados por Okano et al. en el 2002.¹⁴ Sin embargo debido a que los casos individuales no cumplen los criterios diagnósticos inicialmente propuestos, Kimura y sus colegas modificaron los criterios de diagnóstico para CAEBV de la siguiente manera: ⁽¹⁾ enfermedad ≥ 3 meses de duración [enfermedad o síntomas relacionados con VEB que incluyen fiebre, hepatitis persistente, linfadenopatía extensa, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, uveítis, neumonía intersticial, hidra vacciniforme (HV) e hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos (HMB)]; ⁽²⁾ cantidades aumentadas de ADN de VEB o niveles extremadamente anormales de anticuerpos de VEB, por ejemplo, detección de ADN de VEB en tejidos o sangre periférica mediante hibridación de transferencia de Southern; Células pequeñas con ARN-1 codificadas por EBV en tejidos afectados o sangre periférica, > 102.5 copias de ADN de VEB / μg de ADN de células mononucleares de sangre periférica; y niveles anormalmente anormales de anticuerpos contra EBV (títulos de IgG anti-VCA ≥ 5120 o títulos de IgG anti-EA ≥ 640), y ⁽³⁾ no hay evidencia de anomalías inmunológicas previas u otra infección reciente que pueda explicar la condición observada.^{17,18}

FACTORES PRONOSTICOS

Kimura et al realizaron un estudio en Japón de 82 paciente encontrando que la trombocitopenia y la edad al inicio de la enfermedad se correlacionaron con la mortalidad. La supervivencia a los 5 años fue de 0,45 para pacientes mayores (edad de inicio ≥ 8 años), 0,94 para pacientes más jóvenes ($P < .001$), 0,38 para pacientes con trombocitopenia (recuento de plaquetas 12 a 10 4

plaquetas / ml en el momento del diagnóstico) y 0,76 para pacientes sin trombocitopenia (P=.01). Los pacientes con infección de células T por VEB tuvieron una supervivencia más corta que aquellos con infección por células asesinas naturales (probabilidad de supervivencia a 5 años, 0,59 frente a 0,87;). P< .009. 19

TRATAMIENTO

Numerosos agentes han sido probados para el tratamiento de CAEBV. Se ha sugerido la terapia antiviral (por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina) actúa inhibiendo la ADN polimerasa viral, que se expresa durante la expresión lítica del VEB, pero no latente. Aunque ha habido informes de que el aciclovir puede tener actividad en algunos casos, la observación de que las células infectadas con VEB de pacientes con CAEBV tienen un patrón de latencia de tipo 2 o 3 sin expresión del gen lítico. La Inmunoglobulina puede neutralizar el virus libre de células pero ésta no ha tenido éxito. Los agentes inmunosupresores, como los corticosteroides y la ciclosporina, a menudo se utilizan para reducir temporalmente los síntomas en pacientes con CAEBV estos agentes han sido exitosos para tratar el síndrome hemofagocítico que es una complicación frecuente de CAEBV. El rituximab ha sido efectivo en algunos casos de enfermedad linfoproliferativa ligada a X y fue temporalmente eficaz en varios pacientes con CAEBV de células B. Se ha informado que IFN- γ induce remisiones en algunos pacientes con CAEBV; sin embargo, no hay resultados a largo plazo. Se han usado una variedad de agentes que incluyen ciclofosfamida, antraciclinas, vincristina, etopósido y prednisona, en la mayoría de los casos estos en el mejor de los casos, los agentes tienen un efecto temporal, pero no son curativos y la enfermedad continúa progresando con el tiempo. ²⁰

Las nuevas estrategias sugieren que la quimioterapia es un puente seguro a trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) y resulta en una alta tasa de injerto y una baja tasa de recaída. Recientemente, se dio a conocer que trasplante alogénicos de células madre de médula ósea o de sangre puede ser el tratamiento de elección porque tiene éxito con tasa de supervivencia global a 3 años de $87.3 \pm 4.2\%$. Sin embargo, la supervivencia global a 3 años en pacientes con enfermedad activa descontrolada es solo $16.7 \pm 10.8\%$. ²¹

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) generalmente es asintomática y persiste durante toda la vida, sin embargo, la infección crónica activa (CAEBV) es rara pero pone en peligro la vida, ésta ocurre en algunos huéspedes no inmunocomprometidos, se caracteriza por síntomas recurrentes que conlleva a una alta morbimortalidad con complicaciones potencialmente mortales. Aunque a nivel internacional se ha logrado un progreso significativo en la investigación de muchos aspectos de CAEBV (incluyendo fisiopatología, diagnóstico, monitoreo y tratamiento), en México se desconocen muchos de los aspectos de la enfermedad teniendo una alta mortalidad. Con este trabajo se pretende obtener la información necesaria para incrementar la sobrevivencia de los pacientes con infección crónica por VEB.

7. JUSTIFICACIÓN

La CAEBV es un desorden linfoproliferativo de gravedad variable con alta mortalidad en los casos graves y cuya frecuencia no ha sido determinada en el servicio. Existen algunos reportes de su frecuencia en la literatura internacional pero no en la literatura nacional, no se conoce la sobrevivencia de los pacientes además de que existen dificultades para el diagnóstico y tratamiento estandarizado, por lo que tener un registro exacto de datos como: frecuencia, tipo, características clínicas y demográficas, tratamientos a que fueron sujetos y el resultados de éstos, podrían ser la base para fomentar la creación de una guía clínica estándar para el diagnóstico y tratamiento de CAEBV facilitando un diagnóstico rápido y preciso, seguido de una intervención oportuna con la elección correcta del tratamiento para incrementar la sobrevivencia de los pacientes con infección crónica por VEB.

8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia, espectro clínico y evolución de la CAEBV en el Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría en México?

9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

Estimar la prevalencia de Infección crónica por VEB en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo entre 2015 a 2017 para crear un registro y proponer líneas de tratamiento para estos pacientes.

9.2 Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de los datos demográficos de los pacientes con infección crónica por VEB
- Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes
- Describir evolución clínica y de laboratorio de los pacientes de estudio
- Describir la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes con infección crónica por VEB

10.- MATERIAL Y METODO

10.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y retrolectivo

10.2 Población objeto

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de VEB crónico de todos los pacientes del servicio que hayan ingresado de 2015 a 2017.

10.3 Población elegible

Expedientes de pacientes con VEB crónico en los pacientes de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de todos los pacientes del servicio que hayan ingresado de 2015 a 2017.

10.4 Universo del estudio

10.4.1 Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, con diagnóstico de VEB crónico del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

10.4.2 Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico inicial de CAEBV con expedientes incompletos.

10.4.3 Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes con diagnóstico inicial de CAEBV que por alguna razón no hayan continuado tratamiento en el Servicio de Hematología.

11. VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN DE LA VARIABLE
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Género	De acuerdo a características fenotípicas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Edad (Se expresara en años).	Edad del paciente al momento de la consulta	Cuantitativa Continua	1. Menos 5 años 2. De 5 – 9 años 3. De 10 – 15 años 4. Mayores 15 años.
Lugar de Procedencia		Nominal	
Fiebre	Grados centígrados	Intervalo	1.- Negativa 2.- Positiva
Hepatomegalia	Aumento patológico del tamaño del hígado.	Nominal	1.- Negativa 2.- Positiva
Esplenomegalia	Aumento patológico del tamaño del Bazo.	Nominal	1.- Negativa 2.- Positiva
Linfadenopatía	Inflamación de los ganglios linfáticos o glándulas	Nominal	1.- Negativa 2.- Positiva
Linfocitosis hemofagocítica (HLH)	Síndrome de activación de macrófagos	Nominal	1.- Negativa 2.- Positiva
Alt. función	Alteración en las pruebas de función	Nominal	1.- Negativa

hepática	hepáticas		2.- Positiva
Hipersensibilidad para picadura de insecto	Reacción local anormalmente intensa en el área de la picadura de artrópodos	Nominal	1.- Negativa 2.- Positiva
Anemia	Gr/dL	Razón	1.- Hb mayor a 10gr/dL 2.- Menor a 10gr/dL
Tombocitopenia	Células /mm ³	Razón	1.- mayor a 150,00 2.- Menor a 150,000
Infección crónica por EBV activa (CAEBV)	1) síntomas parecidos a la mononucleosis infecciosa persistente o recurrente de más de 6 meses de duración; 2) patrón inusual de anticuerpos contra el Epstein Barr: aumento de anticuerpos contra el antígeno de la cápside y anticuerpos contra el antígeno temprano y/o detección de incremento del genoma del virus en tejidos afectados; 3) enfermedad crónica que no pueda explicarse por otra enfermedad al momento del diagnóstico	Discreta	1. Negativa 2. Positiva

12. METODOLOGÍA

- Se realizó una búsqueda en la base de datos de los pacientes registrados en el programa de Seguro Popular en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 2015 y 2018.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- Se hizo una búsqueda intencionada de expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de virus de Epstein Bar Crónico.
- Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, género, síntomas, carga viral, tratamiento, etc.).

13. ANALISIS ESTADÍSTICO

En este estudio se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable. Y la fórmula para sacar la prevalencia $P = \frac{\# \text{ de casos de CAEBV}}{\text{población total del estudio}}$.

14. ASPECTOS ÉTICOS

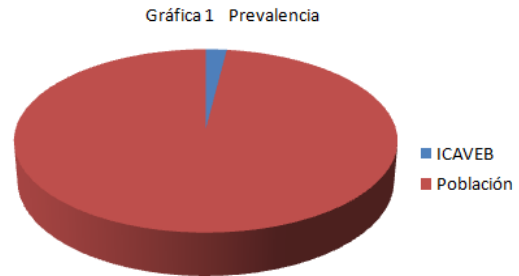
Los investigadores confirmamos que contamos con la capacidad para llevar a buen término el trabajo, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

15. RESULTADOS

Se incluyó a un total de 9 pacientes con el diagnóstico de ICAVEB.

Prevalencia

En el periodo comprendido de 2015 al 2017 ingresaron al servicio de Hematología 4,285 pacientes, 9 de ellos con diagnóstico de ICAVEB lo que representa una prevalencia del 0.2%.



Edad

La edad varió de 1 a 8 años, 7 paciente (77.7%) en el grupo de 0 a 5 años; y 2 pacientes en el grupo de 6-10 años (22.3%). Con un promedio de 2; una media de 3.22 años y moda de 1.

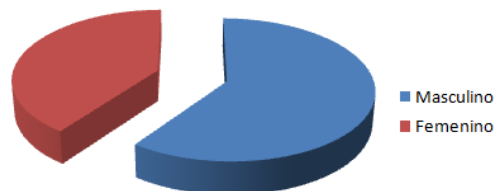
Tabla N° 1

Grupo		
0-5 años	7	77.7%
5-10 años	2	22.3%
Total	9	100%

Género

5 pacientes correspondieron al género masculino (60%) y 4 al femenino (40%), con una relación H:M 1.25 : 1

Gráfica N°2



Síntomas, signos y alteración en los laboratorios

En la tabla 2 se enumeran los síntomas, signos y alteraciones de laboratorio que se encontraron en los pacientes.

Tabla 2. Síntomas de los pacientes con ICAVEB

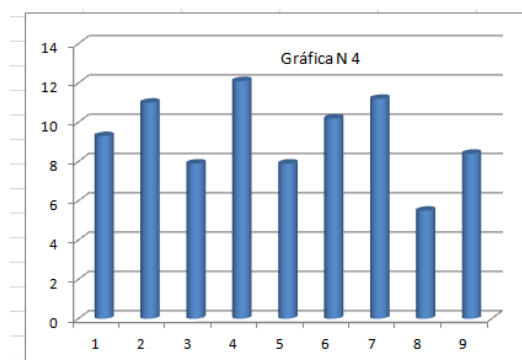
Alteración	N°	Porcentaje
Fiebre	7/9	77.7%
Hepatomegalia	9/9	100%
Esplenomegalia	7/9	77.7%
Linfadenopatía	4/9	44.4%
HLH	7/9	77.7%
Alt. función hepática	2/9	22.2%
Hipersensibilidad para picadura de insecto	1/9	11.1%

Las alteraciones en la biometría hemática se muestran en las siguientes gráficas 4 y 5 los rangos de hemoglobina y plaquetas de cada uno de los pacientes de estudio.

La media que se encontró en el nivel de hemoglobina fue de 9.2gr/dL.

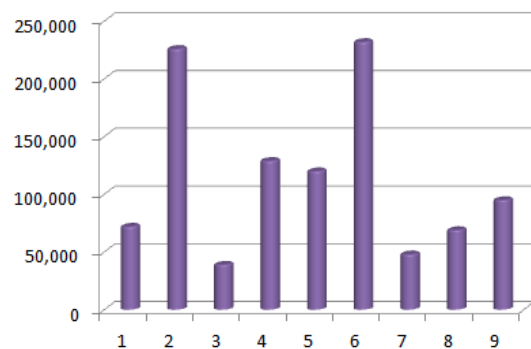
La media de plaquetas fue de 144,000 y mediana de 23,000.

Gráfica N° 3 Niveles de hemoglobina



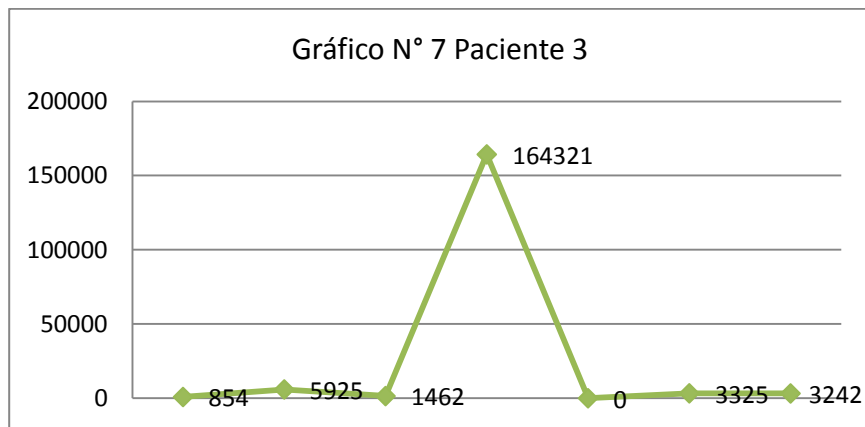
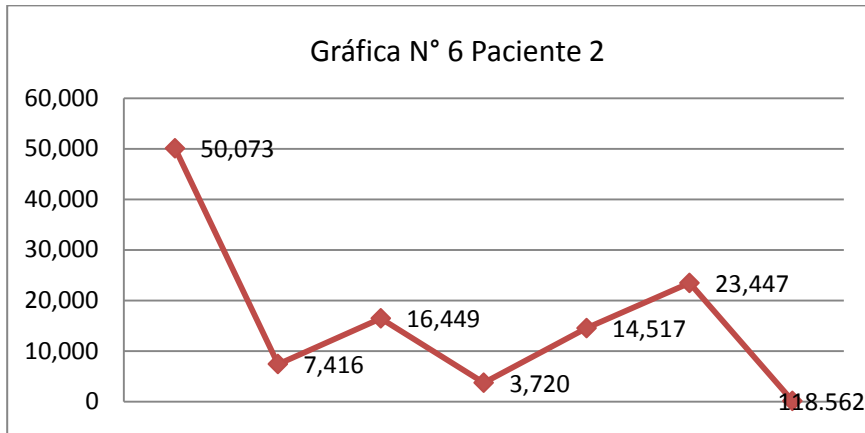
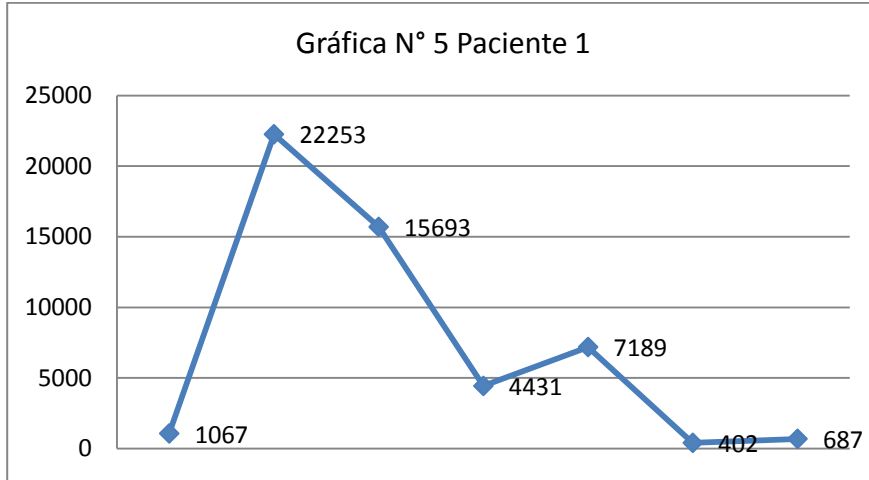
Gráfica N° 4

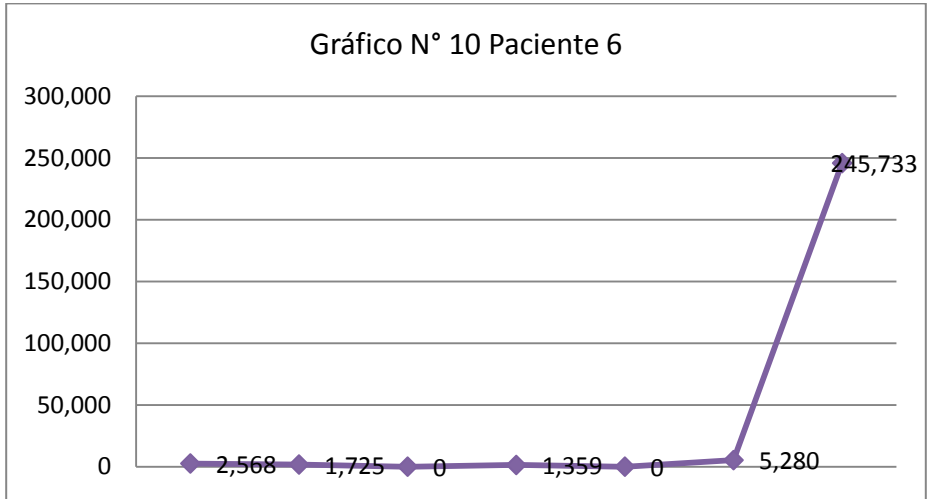
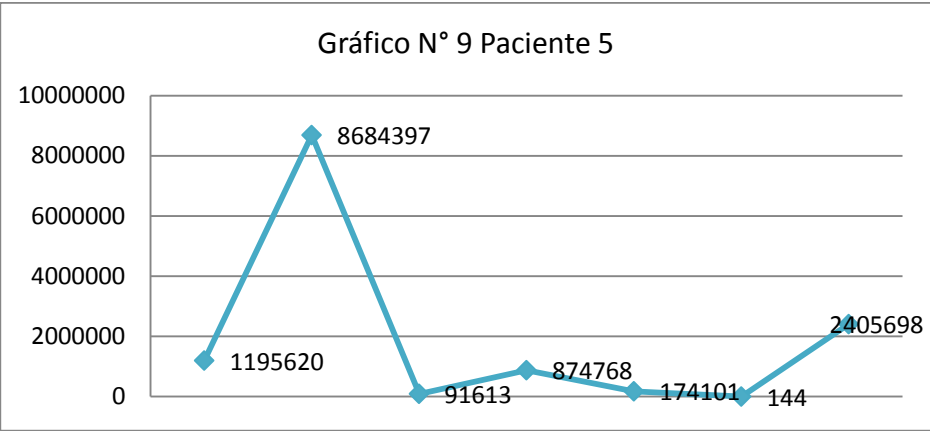
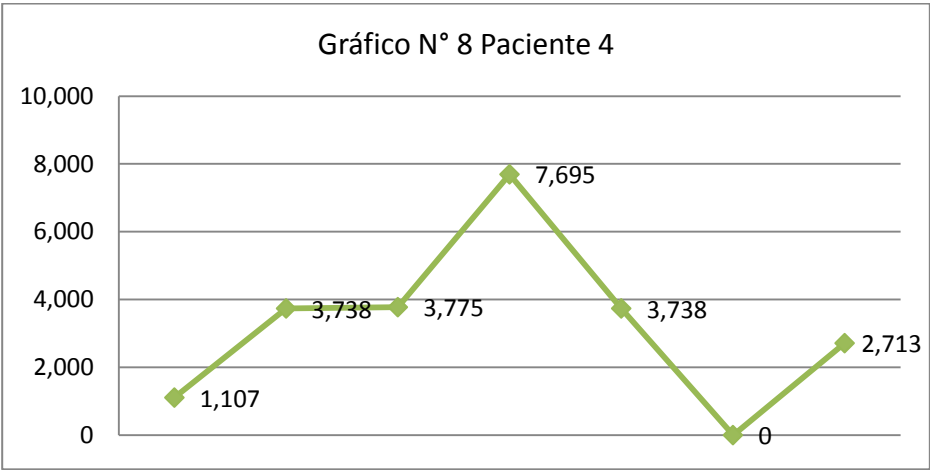
Niveles de plaquetas

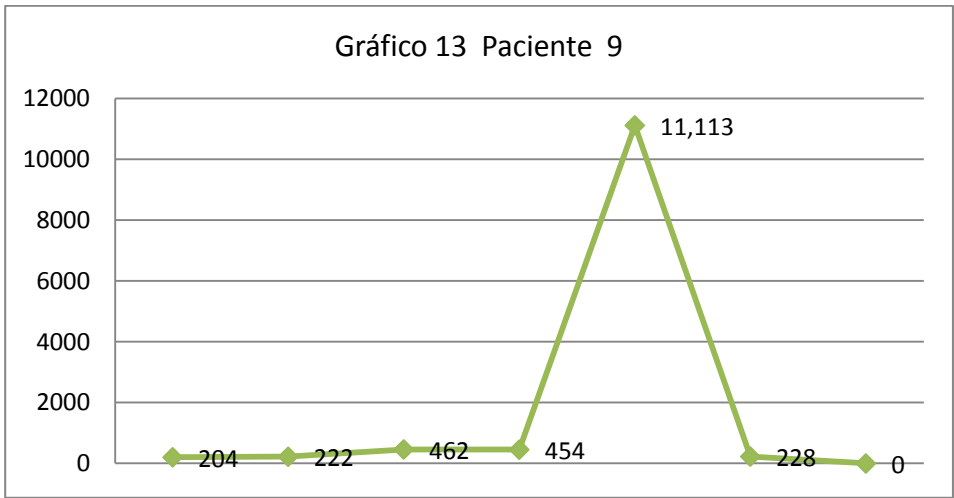
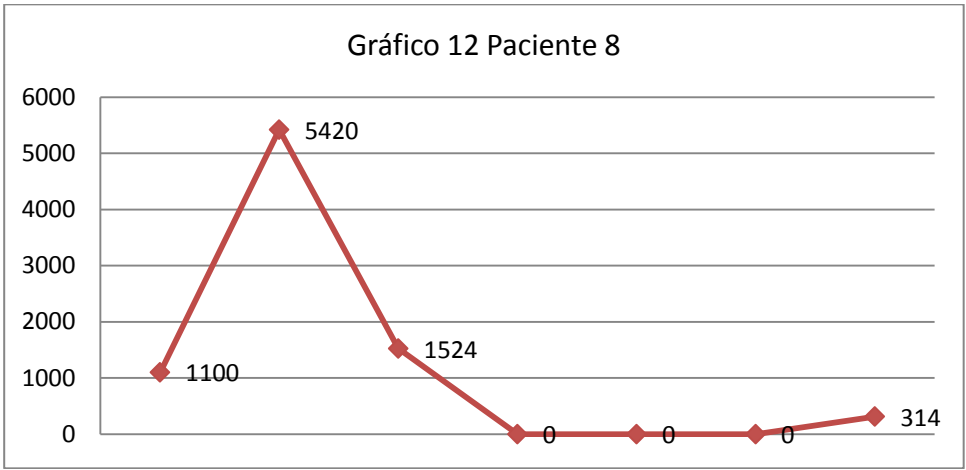
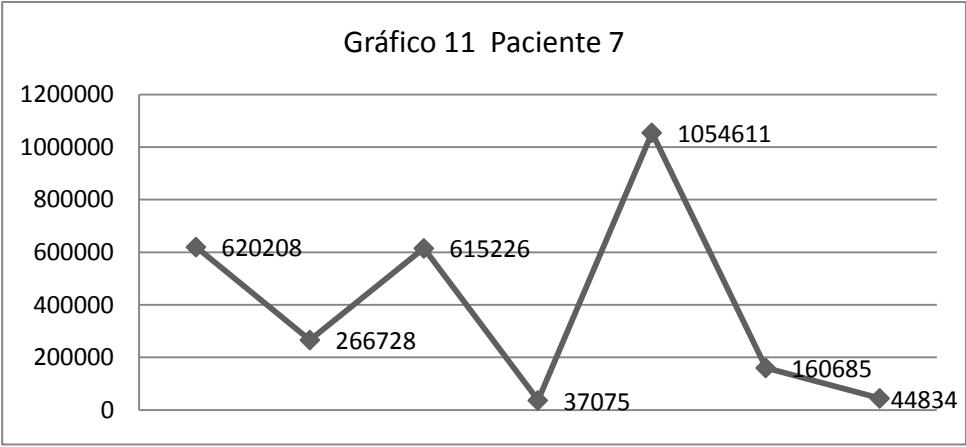


Carga viral

En las siguientes gráficas muestran la evolución de las cargas virales de cada uno de los pacientes en respuesta a los esquemas de tratamiento.







Tratamiento

De los 9 pacientes, 8 recibieron diversos tratamientos en base a la presentación clínica y alteraciones bioquímicas, un paciente no recibió tratamiento debido a que se encontraba asintomático hasta este momento y a 2 años del diagnóstico.

Tabla N° 3 Esquemas de tratamientos

Paciente	Tratamiento	Esquemas de tratamientos
1	HLH	<p>HLH: Sociedad del histiocito 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etopósido (VP 16) 150mg/m²scdo dos veces por semana por dos semanas. En la tercera semana una vez por semana por 7 semanas y posteriormente una vez por mes hasta completar 45 semanas - Ciclosporina (CSA) 6mg/kg/día dividido en dos días manteniendo niveles séricos por arriba de 200 microg/L - Dexametasona 10mg/m² por dos semanas, 5mg/m²s por dos semanas, 2.5mg/m²sc por dos semanas, 1.25mg/m²sc por una semana - TIT Metotrexate <1año 6mg; 1-2 años 8mg; 2-3 años 10mg; >3 años 12 mg <p style="padding-left: 40px;">Hidrocortisona <1año 4mg; 1-2 años 6mg; 2-3 años 8mg; >3 años 10 mg</p> <p>Rituximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - 375mg/m²sc por 4 dosis, una dosis semanal <p>GALT: Gammaglobulina anti-timocito de conejo</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4mg/kgdo por 5 días <p>ARA C (Citarabina)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2grm²scdo por 4 dosis <p>CHOP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida 750 mg/m² Intravenoso (día) - Adriamicina 50 mg/m² Intravenoso (día 1) - Vincristina 1,4 mg/m² Intravenoso (día 1) - Prednisona 100 mg/m² vía oral (día 1 a 5) <p>TCPH: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas</p>
2	Rituximab	
3	GALT HLH	
4	Ninguno	
5	HLH	
6	CHOP HLH GALT ARA C TCPH	
7	HLH	
8	HLH	
9	HLH	

Respuesta clínica de las megalias (hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías)

Tabla N° 4 Respuesta al tratamiento

Datos	N°	Porcentaje
Fiebre	7/9	77.7%
Hipersensibilidad para picadura de mosquito	1/9	11.1%
Hepatomegalia	9/9	100%
Esplenomegalia	7/9	77.7%
Linfadenopatía	4/9	44.4%

Tabla N° 5 Fase de respuesta al tratamiento

Paciente	Megalias	Tratamiento	Respuesta al tratamiento	Dosis - Respuesta
1	Hepatomegalia	HLH	Si	5ta dosis de VP 16
2	Hepatomegalia Esplenomegalia	Rituximab	Si Si	2da dosis
3	Hepatomegalia Esplenomegalia	GALT HLH	Si Si	2da dosis de VP 16
4	Hepatomegalia Esplenomegalia	Ninguno	Si Si	Remisión espontánea
5	Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatía	HLH	Si Si Si	9ma dosis de VP 16 7ma dosis de VP 16 6ta dosis de VP 16
6	Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatía	CHOP HLH GALT ARA C TCPH	NO Parcial Si Si NO	Sin respuesta con reactivación 7ma dosis de VP 16 1ra dosis de VP 16
7	Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatía	HLH	NO NO Si	----- ----- 3ra dosis de VP 16
8	Hepatomegalia Linfadenopatía	HLH	Si Si	2da dosis de VP 16 2da dosis de VP 16
9	Hepatomegalia Esplenomegalia Linfadenopatía	HLH	Si Si Si	4ta dosis de VP 16 4ta dosis de VP 16 4ta dosis de VP 16

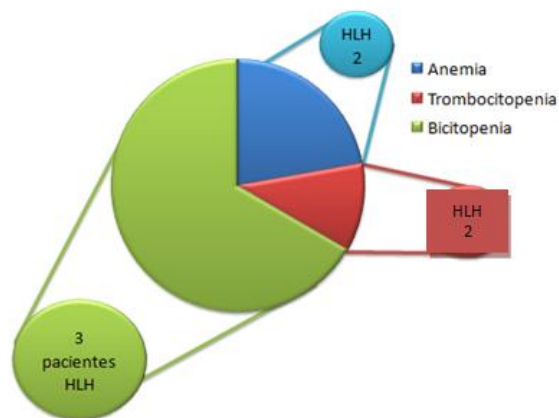
Evolución de los pacientes que presentaron HLH con diversos esquemas de tratamiento

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con HLH fueron fiebre 85.71% (6/7 pacientes), hepatomegalias 100%, esplenomegalia 71.48% (5/7) y adenopatías cervicales menores a 1cm (57.14% 4/7 pacientes).



El 77.7% de los pacientes presentaron HLH de los cuales el 42.85% presentaron en la biometría hemática bicitopenia (anemia + trombocitopenia), el 28.57% anemia y 28.57%

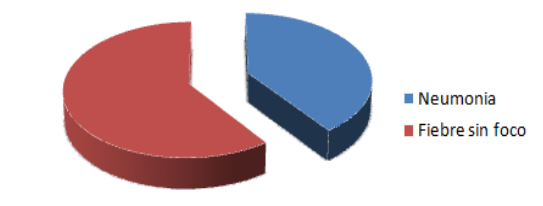
Gráfica N° 15 Alteraciones en la biometría hemática en pacientes con HLH



Complicaciones de tratamiento

De un total de 8 pacientes (ya que uno no recibió tratamiento) el 55.55% de los pacientes presentaron complicaciones secundario a tratamiento: dos pacientes (22.2%) neumonía y en tres pacientes (33.3%) fiebre sin foco aparente

Gráfica N° 19 Complicaciones del tratamiento



Reactivación del HLH

Dos pacientes presentaron reactivación del HLH en múltiples ocasiones requiriendo varios esquemas de tratamiento. (Paciente número 3 con 2 esquemas y el paciente número 6 en 5 esquemas de tratamiento)

Tabla N° 6 Reactivación del HLH

Paciente	Reactivación	Tratamiento
3	Si	GALT HLH
6	Si	GALT (2 ciclos) HLH CHOP (4 dosis) ARA C (6 ciclos) TCPH (3 infusiones)

Estado Actual

Dos de 9 pacientes (22.2%) fallecieron (paciente número 3 y 6), uno por falla orgánica múltiple (cardiovascular, respiratoria, renal, hepática y hematológica); el segundo por falla de injerto pos trasplante. Un paciente (11.1%) se encuentra en vigilancia y el resto en tratamiento con ciclosporina.

16. DISCUSIÓN

Desde 1970 muchos casos de infección crónica por VEB se han informado en los países occidentales siendo Japón el que más publicaciones de series de casos han reportado desde 1979, en base a esto se han reconocido los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes con ésta entidad. A pesar de los avances en el estudio y tratamiento de la CAEBV se sigue teniendo una alta morbimortalidad y no se tiene una estadística sobre incidencia ni prevalencia de esta entidad en países como México.

Kimura et al 2003 realizaron un estudio en Japón incluyendo 82 pacientes (42 hombres y 40 mujeres) rango de edad 9 meses a 53 años buscando factores asociados a mortalidad, concluyeron que los pacientes con inicio tardío (edad de inicio > 8 años) reduce significativamente su supervivencia a 5 años a 0.45 +/- 0.09 con respecto a menores de 8 años con 0.94 +/- 0.04 respectivamente ($p < 0.001$); en nuestro estudio encontramos que todos nuestros pacientes fueron menores de 7 años con mayor afección en el grupo de edad de 0-5 años del 77.7%, por la heterogenicidad de los pacientes estudiados no se puede realizar esta correlación sin embargo, se observó que la mayoría de los pacientes de éstas edades tuvieron buena respuesta al primer esquema de tratamiento y se encuentran vivos.

La enfermedad CAEBV tiene una asociación positiva con antígeno leucocitario humano (HLA) A26 y una asociación negativa con B52,22 curiosamente tanto los alelos A26 y B52 se han reportado con frecuencia en el pacientes del este de Asia y México donde la prevalencia de la enfermedad es alta por lo que se podría inferir que ésta sea la causa de la predisposición de CAEBV en nuestra población siendo una pauta para realizar posteriormente estudios de investigación ya que en este estudio no se pudo realizar en ninguno de nuestros pacientes.²³

El VEB está presente en las células B de personas sanas infectadas con el virus en la mayoría casos de CAEBV en asiáticos o nativos americanos se ha detectado VEB en células

T o NK. En Japón el virus estaba presente en células B mientras que Estados Unidos (EUA) en células T citotóxicas defectuosas (CTL) o Natural Killer (NK) por lo que se recomienda saber si la CAEBV se encuentra en célula B, T o NK como un indicador del curso clínico ya que de ésta manera podemos sospechar quien evolucionará a la forma crónica el curso clínico. *Cogen et al* 2010 en su estudio de 19 pacientes encontraron que los pacientes con enfermedad de células T eran más jóvenes (edad media 7 años) que aquellos con enfermedad de células B (edad media 23 años) mientras que en Asia la edad de inicio osciló entre 9 meses y 53 años (media 11.3 años).²⁴ La edad promedio de inicio de los síntomas en nuestro estudio se encontró a los 2 años (rango de 1-8 años) por lo que sería conveniente realizar en próximos pacientes de recién diagnóstico la búsqueda de la participación de las células B o T/NK para conocer el comportamiento clínico de los pacientes en donde pudiéramos dar tratamientos más agresivos para erradicar la enfermedad.

Como se mencionó previamente hay evidencia de que la expansión clonal de infección por VEB pueden estar involucradas las células T o NK teniendo 2 tipos de características clínica y de laboratorio. La enfermedad del tipo de células T se caracteriza por fiebre y altos títulos de carga viral de VEB, mientras que la hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos se observaron altas concentraciones de IgE en pacientes con enfermedad de tipo celular NK. No está claro si estas 2 manifestaciones de la enfermedad representan diferentes entidades o simplemente parecen ser diferentes debido a la naturaleza de las células infectadas. Sin embargo, la expansión de las células T o NK infectadas por VEB puede ser crucial para la patogénesis de CAEBV, porque la gran mayoría de los pacientes con CAEBV pertenecen a la categoría de tipo celular T o NK.⁷

Los síntomas y signos de CAEBV que se presentan con mayor frecuencia son fiebre, disfunción hepática, esplenomegalia, linfadenopatía y trombocitopenia y carga viral elevada de ADN-VEB en la sangre. Otras características que aparecen en más del 10% de los pacientes incluyen hepatomegalia, anemia, hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos, erupción cutánea, úlceras orales, síndrome hemofagocítico, aneurismas de arterias coronarias, insuficiencia hepática, linfoma y neumonía intersticial. En nuestros pacientes se han observado una mayor frecuencia en la presencia de hepatomegalia

(100%), esplenomegalia (77.7%) y fiebre (77.7%) al momento del diagnóstico correlacionándose en proporción directa con la carga viral de VEB elevado.

La infección CAEBV está estrechamente relacionada con linfocitosis hemofagocítica (VEB-HLH); se ha identificado en la literatura que en aproximadamente el 74% de niños. VEB-HLH se ve el esquema propuesto por la Sociedad del Histiocito 25. En Japón, la incidencia estimada es de al menos 25 casos por año en la población pediátrica, con una incidencia máxima entre 1 y 2 años con una frecuencia ligeramente mayor en niñas. Esta mayor prevalencia geográfica apunta a posibles factores genéticos implicados en la patogénesis de VEB-HLH.²⁵ Se asocia con infección de células T o células NK. Sin embargo, VEB-HLH por lo general tiene un curso fulminante durante un período de semanas, aunque la infección por CAEBV puede persistir durante meses hasta años antes de que surjan complicaciones como linfoma, falla hepática, perforación gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada con una tasa de mortalidad hasta del 150%. En este estudio se observó 7 pacientes con VEB-HLH (77.7% de los pacientes), edad de inicio de síntomas entre 1 y 8 años encontrando las cargas virales de VEB más altas hasta de 1,054,611 copias, en 5 pacientes hubo respuesta con el esquema propuesto por la Sociedad del Histiocito HLH-2004, mientras que en un paciente presentó reincidencia del HLH requiriendo segunda línea de tratamiento con GALT y otra paciente múltiples esquemas incluyendo trasplante de médula ósea con falla de injerto y actualmente finada por complicaciones asociadas al HSCT y reactivación de la infección.

La hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos se ha sido considerado como un desorden raro porque solo 40 casos se han reportados en el mundo entero con alto riesgo de complicaciones principalmente cardiovasculares y linfoproliferativo. De todos los pacientes de nuestro estudio solo se observó un caso de una paciente quien presentó hipersensibilidad de picadura de mosquitos asociados a una reactivación de síndrome hemofagocítico e incremento de la carga viral el cual cedió con el tratamiento para su patología de base.

En éste estudio se pudo observar que la gran mayoría de los casos presentaban citopenias: anemia y/o trombocitopenia aisladas o como parte de HLH. Se han reportado factores

pronósticos asociados a mortalidad: niveles de hemoglobina menor a 8gr/dL y plaquetas menores a 12×10^4 con una supervivencia a 5 años de 0.38 ± 0.13 ($p < 0.001$) y 0.45 ± 0.09 ($p < 0.001$) respectivamente.⁷ En nuestro estudio encontramos que solo 3 pacientes presentaron hemoglobinas menores a 8gr/dL a 2 años del tratamiento 2 se encuentran vivos y uno finado. De los 4 pacientes con plaquetas menores a 12×10^4 uno se encuentra finado y 3 vivos.

La mayoría de los criterios para CAEBV indican que un título negativo anti-EBNA es una condición suficiente para un resultado negativo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes en un estudio en Japón revelaron títulos anti-EBNA positivo este hecho sugiere que la mayoría de los pacientes con CAEBV ya había sufrido de infección primaria por el VEB al inicio del CAEBV. También se indican el porcentaje de antiEA elevada IgG y anticuerpo IgG anti-VCA o de anticuerpos positivos IgA anti-VCA y anticuerpo IgA anti-EA altos. Estos anticuerpos se consideran la manifestación de la activación del VEB. Por lo tanto, estos títulos parecen ser más esencial o específico para CAEBV que el ausente títulos anti-EBNA. En todos nuestros pacientes todos estos marcadores se encontraron positivos y fue el principal indicador para establecer el diagnóstico, confirmado con la determinación de la carga viral de VEB.

La quimioterapia tiene como objetivo reducir los macrófagos hemofagocíticos y en segundo término las células T infectadas, cuando esto sucede se reduce significativamente la carga de células CAEBV residuales ($\leq 1 / 10$ por carga de EBV-DNA por cada curso); o al menos disminuye la actividad de la enfermedad sin una reducción suficiente de la carga viral de VEB ($\leq 1 / 10$)⁷ lo que se observó en nuestros pacientes de estudio.

La terapia de HLH tiene como objetivo suprimir la respuesta inmune mediante el uso de inmunosupresores. El protocolo de tratamiento de la Sociedad de Histiocitos (2004) recomienda una terapia de inducción de 8 semanas con corticosteroides, etopósido y ciclosporina A como la columna vertebral del tratamiento HLH.²⁷ Los corticosteroides se usan para suprimir la hipercitopenia, la ciclosporina A agrega la inhibición de la activación de las células T y el etopósido bloquea la actividad de los macrófagos y adicionalmente la división celular y la proliferación celular. En nuestros pacientes con VEB-

HLH se da éste tratamiento encontrando respuesta en 4/7 pacientes y en 2/7 se presentó reactivación del HLH, en este estudios se observa la respuesta de los parámetros clínicos y bioquímicos en base al tratamiento y dosis.

Entre todos los virus asociados con HLH, el VEB tiene el peor pronóstico con una mortalidad reportada que varía desde 25% a 100%.²⁸ Después de un episodio confirmado de HLH es importante descartar un defecto genético de FHL o inmunodeficiencia primaria que están asociados con un alto riesgo de recurrencia y necesita trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSCT) para como posibilidad de curación. La progresión severa de la enfermedad antes del HSCT tiene una tasa relativamente alta de rechazo de HSCT y recaída de la enfermedad después del HSCT en algunos pacientes. El trasplante de células madre hematopoyéticas está indicado en casos seleccionados, se reporta una supervivencia a 3 años desde casi 0% al 50% en casos familiares. Los pacientes con CAEBV pueden tener un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante relacionado siendo la enfermedad venooclusiva de gran preocupación porque la mayoría de los pacientes con CAEBV tienen hepatitis crónica, otra complicación es el fenómeno de la "reactivación de la enfermedad" también puede ocurrir al comienzo del acondicionamiento para HSCT o en la administración de globulina antitimocítica (ATG).²⁹ Los pacientes con un mal pronóstico requieren terapias agresivas para reducir o eliminar las células T o NK infectadas con VEB. El trasplante se ha vuelto sustancialmente más seguro en los últimos años ya que podría mejorar si el procedimiento se implementa antes de que la paciente se deteriore sus condiciones clínicas.⁷ En nuestro estudio solo una paciente con VEB-HLH se dio tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la paciente presenta cuadro de 8 meses previo a su ingreso al servicio con ICAVEB desarrollando HLH con pobre respuesta al tratamiento o reactivación del mismo recibiendo cuatro esquemas de tratamientos (CHOP, ARA C, GALT y HLH-2004), en este momento con complicaciones infecciosas asociadas al trasplante y falla de injerto requiriendo su tercera infusión (dos infusiones haploide materno y una de cordón). La respuesta a esta última infusión no se documentó, hubo datos de enfermedad vasooclusiva, reactivación de la infección, y finalmente el fallecimiento de la paciente si documentar injerto.

Se han descrito varias complicaciones en pacientes particularmente con CAEBV a nivel hematológico, cardiopulmonar, renal, tracto digestivo, ocular, sistemas dérmicos y neurológicos. Por ejemplo, pacientes con CAEBV generalmente muestran una pancitopenia lo que resulta en susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas y tendencia al sangrado. Aneurismas cardíacos y neumonitis son las principales manifestaciones graves a nivel cardiopulmonar, insuficiencia hepática y úlceras colónicas en el tracto digestivo y uveítis en los sistemas oculares. En nuestros pacientes de estudio si se observó que la complicación más frecuente fue de origen infeccioso algunas con foco identificado (2 pacientes neumonía y 3 pacientes fiebre sin foco), no se encontraron otro tipo de complicaciones.

7. CONCLUSIONES

La CAEBV es una enfermedad muy rara en los Estados Unidos y Europa pero ocurre con mayor frecuencia en Asia y América Latina, particularmente en México y Perú. A diferencia de la mayoría de los trastornos de VEB la gran mayoría de los casos de ICAEBV en Asia y América del Sur se deben a VEB presente en cualquiera de los dos células T o NK y puede tener una base genética. Por el contrario, el VEB a menudo se encuentra en las células B en pacientes con CAEBV en los Estados Unidos. En este trabajo se encontró una prevalencia de ésta entidad del 0.2% siendo ésta muy alta para nuestra población por lo que se tendrá que tener un mayor conocimiento de ésta entidad y tener guías de tratamientos con la finalidad de mejorar su pronóstico y conocer su supervivencia a 5 años.

⁽¹⁾ enfermedad ≥ 3 meses de duración [enfermedad o síntomas relacionados con VEB que incluyen fiebre, hepatitis persistente, linfadenopatía extensa, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, uveítis, neumonía intersticial, hidroa vacciniforme (HV) e hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos (HMB)]; ⁽²⁾ cantidades aumentadas de ADN de VEB o niveles extremadamente anormales de anticuerpos de VEB, por ejemplo, detección de ADN de VEB en tejidos o sangre periférica mediante hibridación de transferencia de Southern; Células pequeñas con ARN-1 codificadas por EBV en tejidos afectados o sangre periférica, > 102.5 copias de ADN de VEB / μg de ADN de células mononucleares de sangre periférica; y niveles anormalmente anormales de anticuerpos contra EBV (títulos de IgG anti-VCA ≥ 5120 o títulos de IgG anti-EA ≥ 640), y ⁽³⁾ no hay evidencia de anomalías inmunológicas previas u otra infección reciente que pueda explicar la condición observada.

La mayoría de los pacientes con CAEBV presentan fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia. Otros síntomas y signos linfadenopatía, hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos, erupción cutánea, síndrome hemofagocítico y aneurismas de la arteria coronaria. La presencia de trombocitopenia, inicio a los 8 años o más, y la infección de las células T con EBV se asoció con un peor pronóstico. La muerte es frecuentemente debido a insuficiencia hepática, linfoma maligno o infecciones oportunistas.

El reconocimiento de la enfermedad es importante para un manejo adecuado del paciente. El análisis de VEB mediante PCR en tiempo real de una muestra de sangre o hibridación in situ en el tejido afectado es importante para evitar pasar por alto a estos pacientes y debe incluirse en las principales pruebas de diagnóstico para niños febriles.

El tratamiento con quimioterapia suprime la actividad de la enfermedad y es un puente seguro a TCPH con alta tasa de injerto incluso después de RIC y una baja tasa de recaída en un grupo seleccionado de pacientes.

Aunque el HSCT sigue siendo el único tratamiento curativo opción para infección CAEBV grave, las terapias dirigidas pueden convertirse en una alternativa en el futuro. Aunque las células T policlonales específicas para antígenos EBV o enriquecido para el Antígeno LMP2 codificado por VEB ha sido utilizado con éxito para tratar el EBV asociado enfermedades incluyendo malignidades la experiencia en pacientes con CAEBV grave la infección es hasta el momento limitada y justifica una investigación adicional.

Bibliografia

1. Motohiko Okano,^{1*} Keisei Kawa,² Hiroshi Kimura, Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection *Am. J. Hematol.* 80:64–69, 2005.
2. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 1988;157:405–412.
3. Okano M, Matsumoto S, Osato T, Sakiyama Y, Thiele GM, Purtilo DT. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:129–135
4. Toriihara A¹, Arai A^{2,3}, Nakadate M¹, Yamamoto K⁴ FDG-PET/CT findings of chronic active Epstein–Barr virus infection *Leuk Lymphoma.* 2017 Oct 12:1-4
5. Hye Jin Kim, Eun-Jung Lee, Sena Moon, Systemic multi-organ involvement in chronic active Epstein–Barr virus disease *Pediatrics International* (2015) 57, 802–804
6. Pizzigallo Eligio, Racciatti Delia and Gorgoretti Valeria *Medit J Hemat Infect Dis* 2010
7. Kimura H¹, Morishima T, Kanegane H et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2003 Feb 15;187(4):527-33
8. NK. Okano M¹. Recent Concise Viewpoints of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection *Curr Pediatr Rev.* 2015;11(1):5-9.
9. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol.* 2006 Jul Aug;16(4):251-61
10. Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, Kojima K, Kawamura N, Ishizaka A, et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature.* 1988;333:455-7
11. Fujiwara S¹, Kimura H, Imadome K, Arai A Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan *Pediatr Int.* 2014 Apr;56(2):159-66
12. Spriggs MK, Armitage RJ, Comeau MR, et al. The extracellular domain of the Epstein-Barr virus BZLF2 protein binds the HLA-DR beta chain and inhibits antigen presentation. *J Virol* 1996; 70:5557–5563.
13. Li Q, Spriggs MK, Kovats S, et al. Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection of B lymphocytes. *J Virol* 1997; 71: 4657–4662.

14. Haan KM, Kwok WW, Longnecker R, Speck P. Epstein-Barr virus entry utilizing HLA-DP or HLA-DQ as a coreceptor. *J Virol* 2000; 74: 2451–2454.
15. Isobe Y, Sugimoto K, Yang L, et al. Epstein-Barr virus infection of human natural killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. *Cancer Res* 2004; 64: 2167–2174
16. Washio K^{1,2}, Oka T², Abdalkader L^{2,3}, Muraoka M¹, Gene expression analysis of hypersensitivity to mosquito bite, chronic active EBV infection and NK/T-lymphoma/leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017 Nov; 58(11):2683-2694
17. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis*. 1988;157:405-12.
18. Okano M. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Crit Rev in Oncol Hematol* 2002; 44: 273-82.
19. Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein–Barr virus infection. *Am J Hematol*. 2005;80:64–69
20. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2003; 187:527-33
21. Sawada A¹, Inoue M², Kawa K². How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection *Int J Hematol*. 2017 Apr;105(4):406-4
22. LA-A*26 and HLAB*52 are associated with a risk of developing EBV-associated T/NK lymphoproliferative disease
23. Hassani A¹, Corboy JR², Al-Salam S³, Khan G¹. Comprehensive genetic study of chronic active EBV infection
24. Hiroshi Kimura¹ and Jeffrey I. Cohen² Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease *Front Immunol*. 2017; 8: 1867.
25. Sociedad del Histiocito 1998;12:435-444
26. Imashuku S¹ Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44:259- 272
27. Henter JI¹, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-131

28. Janka G¹, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:435-444.
29. Sawada A¹, Inoue M², Koyama-Sato M², Kondo O Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):214–21