

Agnieszka Wójcik, Anna Kiliszczuk, Beata Jagielska

Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Niekontrolowana reaktywacja zakażenia wirusem EBV u 26-letniej kobiety

Uncontrolled reactivation of EBV infection in a 26-year-old woman

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Wójcik A, Kiliszczuk A, Jagielska B. Uncontrolled reactivation of EBV infection in a 26-year-old woman. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 269–274. DOI: 10.5603/OCP.2019.0030.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:Lek. Agnieszka Wójcik
Klinika Diagnostyki Onkologicznej,
Kardiologii i Medycyny Paliatywnej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: ag.wojcik@outlook.com**STRESZCZENIE**

Niniejszy opis przypadku dotyczy 26-letniej chorej, która trafiła do ośrodka onkologicznego z podejrzeniem chłoniaka, a u której w trakcie diagnostyki rozpoznano przewlekłą aktywną infekcję wirusem Epsteina-Barr (CAEBV). Chora wcześniej nie była leczona z powodu chorób przewlekłych, a podejrzenie chłoniaka wysunięto na podstawie objawów klinicznych (limfadenopatii szyjnej, stanów gorączkowych), wyników badań obrazowych i ultrasonografii endoskopowej (TK, EUS). W trakcie diagnostyki w ośrodku onkologicznym wykluczono chorobę nowotworową, rozpoznając CAEBV. Mimo zastosowanego leczenia, zgodnego ze światowymi standardami, u chorej rozwinęła się niewydolność wielonarządowa, która doprowadziła do zgonu.

Słowa kluczowe: CAEBV, chłoniak, alloHSCT**ABSTRACT**

This report describes a 26-year-old woman case, who came to oncological center with symptoms of lymphoma, but final diagnosis indicated CAEBV virus infection. Patient never before had been treated for chronic diseases, and lymphoma was suspected due to: clinical symptoms (cervical lymphadenopathy, febrile conditions), and imaging and endoscopic ultrasound examinations (CT, EUS). During the examination in the oncological center, cancer diagnosis was turned down and CAEBV infection was recognized. Despite the treatment applied in accordance with global standards, the patient developed a multi-organ failure which led to death.

Key words: CAEBV, lymphoma, alloHSCT

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Oncol Prakt Klin Edu 2019; 5: 345–350**Wstęp**

Wirus Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) jest wirusem z rodzaju *Herpes*, mogącym powodować ostre i przewlekłe infekcje. Pierwsze zakażenie przebiega zwykle bezobjawowo. Wirus atakuje przede wszystkim limfocyty B, obejmując je latentną (ukrytą) formą zakażenia (w postaci episomu), trwającą do końca życia [1]. Reaktywacja może prowadzić do monoklonalnej, niekontrolowanej proliferacji. Wirus ten ma również potencjał onkogenny, odpowiada za endemiczną postać chłoniaka w Afryce Równikowej (chłoniak Burkitta) oraz raka jamy nosowo-gardłowej.

Ludzie są jego jedynym rezerwuarem, a źródłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek. Do zakażenia dochodzi poprzez kontakt ze śliną, ale możliwe jest także zarażenie się poprzez przetoczenie krwi, przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub narządów litych [2, 3].

Częstość występowania niekontrolowanych reaktywacji jest rzadka. W piśmiennictwie światowym opisano nieliczne przypadki występowania powyższego zespołu.

Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjentki hospitalizowanej w Klinice Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie.

Opis przypadku

W dniu 10.03.2016 roku do Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej Centrum Onkologii w Warszawie została przyjęta w trybie pilnym 26-letnia kobieta w celu diagnostyki w kierunku nowotworu układu chłonnego. Od stycznia 2016 roku pacjentka była diagnozowana w różnych ośrodkach z powodu limfadenopatii szyjnej oraz stanów gorączkowych. Wykonano badanie tomografii komputerowej (TK), w którym opisano zmianę guzową w obrębie trzustki oraz limfadenopatię zaotrzewnową. W badaniu ultrasonografii endoskopowej (EUS) opisano zmianę w obrębie trzonu trzustki (podejrzanie nacieku chłoniaka, wynik wykonanej biopsji niediagnostyczny). W badaniu histopatologicznym pobranego węzła chłonnego szyjnego wysunięto podejrzenie nowotworu z dojrzałych komórek T i NK (*NK/T cell lymphoma, nasal type*).

Przy przyjęciu do Kliniki chora była w stanie ogólnym dobrym [ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0]. W badaniu przedmiotowym zwracał uwagę twardy, niebolesny naciek w obrębie prawej przyusznicy oraz powiększone węzły chłonne szyjne i karkowe.

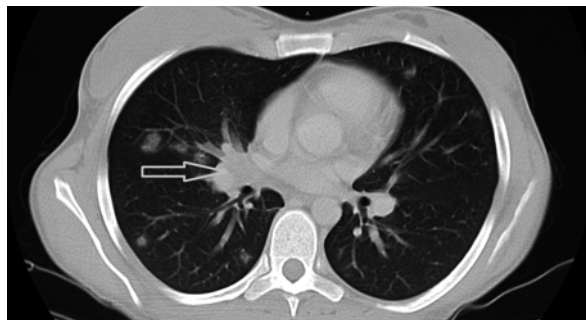
W badaniach laboratoryjnych z odchyleniem od normy występowały niedokrwistość normocytarna, leukopenia, podwyższone wartości parametrów wątrobowych, podwyższone stężenie D-dimerów, zaburzenia w układzie krzepnięcia.

Tomografia komputerowa szyi i klatki piersiowej (11.03.2016) wykazała niejednorodny naciek węzłowy w okolicy kąta i gałęzi żuchwy po stronie prawej, w miąższu płuc obustronnie rozsiane, liczne, słabo odgraniczone plamiste zagęszczenia, we wnęcie płuca prawego zmiany węzłowe z podejrzeniem rozpadu (ryc. 1), hepatosplenomegalię, w wątrobie liczne hipodensyjne zmiany ogniskowe, w korze nerki lewej nieregularny obszar hipodensyjny — podejrzenie nacieku, ponadto liczne węzły chłonne granicznej wielkości (ryc. 2, 3).

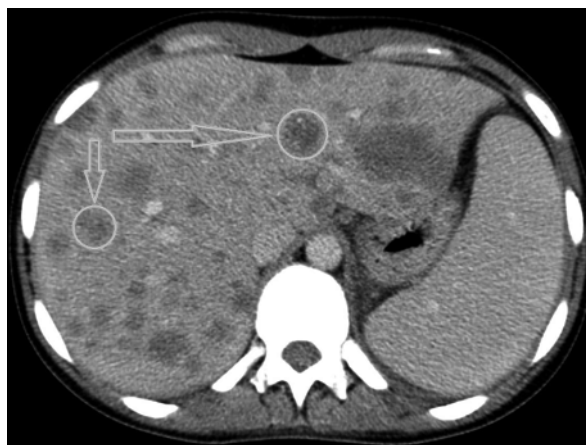
Ze względu na rzadkie rozpoznanie histopatologiczne i nietypowy przebieg choroby preparaty konsultowano patomorfologicznie i nie potwierdzono obecności choroby nowotworowej. Rozpoznano *lymphadenitis reactiva associated with reactivation of EBV*. Dostarczony materiał nie kwalifikował się do przeprowadzenia badań w celu oceny obecności RNA wirusa EBV (*EBER-EBV encoded RNA*) za pomocą metody FISH.

Ze względu na podejrzenie zakażenia wirusem EBV pobrano krew na badanie w kierunku przeciwciał. Stężenie beta2-mikroglobuliny w surowicy wynosiło 9,04 mg/l (0,70–1,80) (tab. 1).

W dniu 14.03.2016 roku w celu wykonania cytometrii przepływowej pod kontrolą USG przeprowadzono biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) zmiany węzłowej prawej okolicy przyusznicy. Wynik wskazywał na aktywne zakażenie EBV z towarzyszącą limfadenopatią.



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej. Liczne ogniska zagęszczeń w miąższu płuc. Powiększone węzły chłonne wnek płucnych



Rycina 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej. Powiększenie wątroby i śledziony. Liczne ogniska obniżonej gęstości w miąższu całej wątroby



Rycina 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej. Powiększone węzły chłonne wneki wątroby

Przewaga limfocytów CD4+/HLA DR+ nad CD8+/HLA DR+ wskazywała na brak konwersji limfocytów T,

Tabela 1. Różnicowanie jednostek chorobowych mogących maskować przewlekłą aktywną infekcję wirusem Epsteina–Barr (CAEBV)

Cecha	Chłoniak	CMV	EBV	Guz lity w fazie uogólnionej
Limfadenopatia	+	+	+	Możliwa
Splenomegalia	+	+/-	+/-	–
Hepatomegalia	+	+/-	10–15% chorych	Przy zmianach przerzutowych
Stany gorączkowe	+	+	+	–
Utrata masy ciała	+	+/-	+/-	+/-
Zapalenie gardła i migdałków	–	+/-	+	–
Osutka skórna	Chłoniak pierwotny skórny	–	5% chorych	Zespół paranowotworowy
Zmiany w obrazie morfologii krwi	+	+	+	Przy zajęciu szpiku kostnego
Badania serologiczne	–	Swoiste przeciwciała	Swoiste przeciwciała, DNA/ RNA EBV	–
Podwyższone wskaźniki stanu zapalnego	+/-	+	+	–
Zapalenie wątroby	–	+	20–90% chorych	–
Zmiany w obrazie szpiku kostnego (trepanobiopsja)	Charakterystyczne dla choroby podstawowej	–	Obraz charakterystyczny w CAEBV	Przy zajęciu szpiku kostnego
Obraz histopatologiczny biopsji narządu obwodowego	Charakterystyczny dla choroby podstawowej	Odczynowy	Odczynowy	Charakterystyczny dla choroby podstawowej
Aktywność LDH	Podwyższona	Może być podwyższona	Może być podwyższona	Prawidłowa
Cytometria przepływowa	Obraz charakterystyczny dla choroby podstawowej	Niewykonywana rutynowo	Niewykonywana rutynowo, obraz charakterystyczny w CAEBV	Niewykonywana rutynowo, mała przydatność
Badania obrazowe	Zmiany narządowe naciekowe	Niewykonywane rutynowo	Zmiany narządowe naciekowe w CAEBV	Guz lity, zmiany o charakterze przerzutowym

CMV — cytomegalowirus; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina–Barr; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

co mogło świadczyć o progresji zakażenia. W badaniu trepanobiopsji stwierdzono charakterystyczne zmiany obrazu szpiku spotykane w infekcji EBV.

W badaniu histopatologicznym materiału pobranego w drodze biopsji tnącej wątroby potwierdzono aktywne zapalenie wątroby z rozległą martwicą, wywołane EBV. Odczyny immunohistochemiczne wykazały zainfekowanie wirusem EBV wyłącznie dużych (blastycznych) limfocytów T. Całość obrazu odpowiadała przewlekłej aktywnej infekcji EBV (CAEBV, *chronic active EBV*) z towarzyszącym wysokim mianem przeciwciał przeciwko antygenom wirusa EBV, co odpowiada jego aktywnej replikacji. Wynik EBER był dodatni w komórkach limfoidalnych linii T.

Na podstawie wyników dotychczas wykonanych badań wykluczono chłoniaka (tab. 2). Włączono zgod-

ne z obowiązującymi wytycznymi leczenie CAEBV w osłonie leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych (tab. 3).

W badaniach laboratoryjnych uzyskano stabilizację parametrów morfologicznych i biochemicznych.

Kontynuacja dotychczasowego leczenia spowodowała ustąpienie stanów gorączkowych, zmniejszenie zmian naciekowych w obrębie prawej śliniaki przyusznej, a także spadek wirerii (15.03 — 21150115 kopii/ml, 25.03 — 9512940 kopii/ml).

W dniu 26.03.2016 roku nastąpiło nagłe pogorszenie stanu ogólnego chorej z dusznością, żółtaczką, cechami skazy krwotocznej. W dodatkowych badaniach krwi występowała pancytopenia, narastały wartości stężeń bilirubiny i transaminaz, cechy ostrej niewydolności nerek i zaburzenia elektrolitowe. Pacjentka została przeniesiona na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie

Tabela 2. Różnicowanie przewlekłej aktywnej infekcji wirusem Epsteina–Barr (CAEBV) i chłoniaków [3–5]

Cecha	CAEBV	Chłoniak
Objawy ogólne (stany gorączkowe, limfadenopatia, hepatosplenomegalia, osłabienie, utrata masy ciała)	Obecne	Obecne
Zmiany w morfologii krwi obwodowej	Zmiany nieswoiste (w 98% leukocytoza z odsetkiem limfocytów > 50%, limfocyty atypowe w wywiadzie)	W zależności od rodzaju chłoniaka: zwiększona leukocytoza (rzadziej leukopenia), małopłytkowość, niedokrwistość
Badania serologiczne	Dodatnie	Ujemne
Badanie histopatologiczne/cytometria przepływowa	Charakterystyczne dla zakażenia EBV	Charakterystyczne dla danego rodzaju chłoniaka
Wskaźniki stanu zapalnego	Podwyższone	+/-
Parametry wątrobowe	Zapalenie wątroby 20–90%	Podwyższona aktywność LDH
Leczenie	Patrz tabela 3	Immunochemioterapia w zależności od rodzaju chłoniaka

EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina–Barr; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 3. Leczenie zakażenia wirusem Epsteina–Barr (EBV) [3, 6, 7]

Leczenie	Mononukleozą zakaźną	CAEBV
Leczenie objawowe	— Odpoczynek, unikanie urazów i wysiłku — Leki przeciwgorączkowe — GKS (przy obturacji górnych dróg oddechowych, niedokrwistości, małopłytkowości autoimmunologicznej, osutce z zajęciem błon śluzowych po zastosowaniu penicyliny)	— Nieskuteczne
Leczenie przyczynowe	— Niezalecane — Gancyklowir lub acyklowir do rozważenia w zespole limfoproliferyjnym — Rekonstrukcja immunologiczna przy wtórnych niedoborach odporności (zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych)	— Transplantacja szpiku kostnego jako metoda najbardziej skuteczna — Leki przeciwwirusowe (gancyklowir, acyklowir, widarabina) — Leki immunostymulujące (IL-2, interferon alfa i gamma) — Leki immunosupresyjne (GKS, cyklosporyna A, immunoglobuliny) — Chemioterapia — GKS z etopozydem (inhibitor topozomazy II niezbędnej do replikacji EBV)

GKS — glikokortykosteroidy; IL-2 — interleukina 2; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina–Barr; CAEBV (*chronic active Epstein-Barr virus*) — przewlekła aktywna infekcja wirusem Epsteina–Barr

obserwowano dalsze pogarszanie się jej stanu ogólnego. Mimo wdrożonego intensywnego leczenia nie uzyskano poprawy i nastąpił zgon chorej. W badaniu sekcyjnym jako bezpośrednią przyczynę zgonu wskazano niewydolność wielonarządową w następstwie CAEBV.

Dyskusja

Przewlekła aktywna infekcja EBV (CAEBV) jest zaburzeniem limfoproliferyjnym, charakteryzującym się wyraźnie podwyższonym mianem przeciwciał przeciwko EBV lub EBV DNA we krwi i EBV RNA lub białku w limfocytach w tkankach. Choroba została opisana po raz pierwszy przez Vireliziera i wsp. w 1978 roku [8].

Obraz kliniczny CAEBV obejmuje głównie: gorączkę, hepatomegalię, splenomegalię, limfadenopatię, wysypkę, nadwrażliwość na ukąszenia komarów, biegunkę, zapalenie cewki moczowej, nieprawidłową aktywność aminotransferaz, trombocytopenię, niedokrwistość.

Rzadsze postaci CAEBV obejmują: pancytopenię, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zwapnienia śródczaszkowe, zapalenie ślinianek, zapalenie zatok, owrzodzenia śluzówek jamy ustnej [9, 10].

Zagrażające życiu powikłania w przebiegu choroby to: zespół hemofagocytarny, chłoniak złośliwy, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), niewydolność wątroby, perforacja owrzodzeń przewodu pokarmowego, tętniaki naczyń wieńcowych, zapalenie mięśnia sercowego, śródmiąższowe zapalenie płuc, białaczka [11].

Kryteria diagnostyczne CAEBV:

- manifestacja kliniczna (zależy od tego, która linia komórkowa jest zakażona EBV w sposób dominujący: limfocyty T (gorsze rokowanie) — gorączka, niedokrwistość, limfadenopatia, hepatomegalia, wysokie miano przeciwciał anti-EBV; limfocyty NK (lepsze rokowanie) — limfocytoza z obecnością mononuklearów, nadwrażliwość na ukąszenia komarów, wysokie miano IgE);
- wiremia EBV;
- obecność przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydowemu (anty-VCA) IgG w ekstremalnie wysokim mianie;
- brak przeciwciał przeciwko antygenom jądrowym (anty-EBNA) [10].

Obecność wirusa EBV u osób z CAEBV wykrywa się także w limfocytach T CD4+, T CD8+ i komórkach NK. Przewlekła aktywna infekcja EBV typu komórek T wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tętniaków naczyń wieńcowych, a CAEBV typu komórek NK — z nadwrażliwością na ukąszenia owadów oraz wysokim mianem przeciwciał IgE [12].

Pięcioletnie przeżycie w zespole CAEBV wynosi 50–80% [13, 14].

Strategia leczenia CAEBV składa się z trzech kroków:

1. stabilizacja (immunochemioterapia);
2. cytoredukcja (chemioterapia wielolekowa);
3. rekonstrukcja (allogeniczny przeszczep szpiku kostnego — HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*).

W pierwszym etapie leczenia zakłada stosowanie prednizolonu w dawce 0,5–2 mg/kg/d. przez 7 dni w tygodniu, cyklosporyny A w dawce 3 mg/kg 2×/d. przez 7 dni w tygodniu oraz etopozyd w dawce 150 mg/m²/d. przez 1 dzień w tygodniu.

W etapie drugim w przypadkach opisywanych w piśmiennictwie światowym stosowano schematy CHOP (winkrystyna 1,5 mg/m², maksymalnie 2 mg — dzień 1., cyklofosfamid 750 mg/m² — dzień 1., pirarubicyna 25 mg/m² — dzień 1. i 2., prednizolon 50 mg/m² — dzień 1.–5.) lub ESCAP (etopozyd 250 mg/m² — dzień 1., arabinozyd cytozyny 1,5 g/m² — 2 × dziennie w dniach 1.–5., L-asparaginaza 6000 j./m²/d. — w dniach 5.–9.,

metylprednizolon 62,5 mg/m² — 2 × dziennie w dniach 1.–5., prednizolon 30 mg/m² — w dniach 6.–9.) [6].

Metodą leczenia z wyboru u tych chorych jest przeszczep szpiku kostnego. Chorzy narażeni są na duże ryzyko powikłań związanych z transplantacją ze względu na niewydolność wielonarządową towarzyszącą zakażeniu. W pracach japońskich przedstawiono kilkadziesiąt zakończonych sukcesem przypadków takiego leczenia.

Dotychczas nie wykazano korzyści z leczenia lekami przeciwwirusowymi (acyklowir, gancyklowir), widarabiną, interferonem alfa czy interleukiną 2, choć mogą być one przydatne w niektórych przypadkach CAEBV [15]. Etopozyd, glikokortykosteroidy oraz cyklosporyna A są zarezerwowane dla chorych z zaawansowanym zespołem EBV, ale nie wykazano jednoznacznych korzyści z ich stosowania. Mogą być również wykorzystywane w celu zmniejszenia objawów klinicznych związanych z CAEBV [7].

Autologiczne komórki LAK (limfocyty aktywowane interleukiną 2), cytotoksyczne limfocyty T specyficzne dla EBV oraz limfocyty z identycznych sublinii HLA są z sukcesem wykorzystywane w leczeniu u biorców przeszczepów organów litych, u których EBV-zależny zespół proliferacyjny (EBV-PTLD, *EBV-post-transplantation lymphoproliferative disease*) jest stale obecnym problemem ze względu na ciągły wzrost liczby wykonywanych przeszczepów. Częstość EBV-PLTD po allo-HSCT wynosi 3,2% [16]. PLTD są to heterogenne nowotwory limfoproliferacyjne rozwijające się po transplantacji narządów krwiotwórczych lub litych w wyniku stosowanej supresji limfocytów T. Do rozpoznania wymagane są 2 spośród 3 poniższych czynników:

1. biopsja i badania histologiczne lub cytometria przepływowa w kierunku obecności antygenów CD 19+ i CD 20+;
2. monoklonalne lub oligoklonalne populacje komórkowe z obecnością markerów wirusa;
3. obecność EBV w komórkach (DNA, RNA lub białko EBV).

Strategia postępowania u tych chorych obejmuje następujące punkty:

1. profilaktyka reaktywacji EBV-DNA-emii u pacjenta seropozytywnego bez objawów zakażenia i bez EBV-DNA-emii;

Tabela 4. Postępowanie w EBV-zależnym zespole proliferacyjnym (EBV-PTLD) [17, 18]

Postępowanie	EBV-DNA-emia/terapia wyprzedzająca	EBV-PTLD
Rytuksymab	+	+
Zmniejszenie immunosupresji	+	+
EBV-CTL	+	+
DLI	+	+
Chemioterapia	–	+
Leki przeciwwirusowe	–	–

EBV-CTL — ludzkie cytotoksyczne limfocyty T przeciwko komórkom zakażonym EBV; DLI (*donor lymphocyte infusion*) — infuzja limfocytów dawcy

2. terapia wyprzedzająca wystąpienie choroby EBV u osób z obecną EBV-DNA-emią bez objawów chorobowych;
3. leczenie choroby EBV potwierdzonej lub prawdopodobnej [17, 18] (tab. 4).

U pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych strategię terapii choroby EBV obejmują redukcję masy komórek B poprzez stosowanie przeciwciał monoklonalnych, anty-CD20+ (rytuksymab) oraz immunoterapię T-komórkową (infuzja limfocytów dawcy — DLI, *donor lymphocyte infusion* — oraz cytotoksyczne limfocyty T — EBV-CTL) [19].

Należy podkreślić, że terapia antywirusowa nie ma wpływu na redukcję liczby limfocytów B zakażonych wirusem EBV i nie ma znaczenia klinicznego w leczeniu jawnej postaci EBV-PTLD.

Podsumowanie

Przewlekła aktywna infekcja EBV (CAEBV) jest rzadko występującą chorobą ogólnoustrojową o złym rokowaniu; śmiertelność wynosi około 40%. Dotyczy głównie rejonów azjatyckich. Powoduje proliferację komórek T lub NK u osób immunokompetentnych. Ze względu na szerokie spektrum objawów ustalenie ostatecznego rozpoznania może przysporzyć wielu trudności [20].

Podziękowania

Autorki dziękują Dr. Jakubowi Pałuckiemu za przygotowanie obrazów radiologicznych.

Piśmiennictwo

1. Charles T. Leach, Ciro V. Sumaya and Gail J. Harrison Feigin and Cherry's Textbook Pediatric Infectious Diseases, Chapter 159, 1992-2015.e12.
2. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000; 343(7): 481–492, doi: [10.1056/NEJM200008173430707](https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707), indexed in Pubmed: [10944566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944566/).
3. Szczeklik A. et al. Interna, MP, Kraków 2017, 1803–1823, 2383–2385.
4. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. et al., *Onkologia kliniczna*, t. III, Via Medica, Gdańsk. 2015: 1112–1159.
5. Krzakowski M, Warzocha K (eds). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, Via Medica, Gdańsk 2013.
6. Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Current Diagnosis and Treatment Strategy for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. In: Hayat M. (eds). *Stem Cells and Cancer Stem Cells*. Springer, Dordrecht 2012; 5.
7. Kawa-Ha K, Franco E, Doi S, et al. Successful treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection with recombinant interleukin-2. *Lancet*. 1987; 1(8525): 154, indexed in Pubmed: [2879982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2879982/).
8. Virelizier JL, Lenoir G, Griscelli C. Persistent Epstein-Barr virus infection in a child with hypergammaglobulinaemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. *Lancet*. 1978; 2(8083): 231–234, indexed in Pubmed: [79029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/79029/).
9. Joo EJ, Ha YE, Jung DS, et al. An adult case of chronic active Epstein-Barr virus infection with interstitial pneumonitis. *Korean J Intern Med*. 2011; 26(4): 466–469, doi: [10.3904/kjim.2011.26.4.466](https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.4.466), indexed in Pubmed: [22205850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205850/).
10. Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*. 2005; 80(1): 64–69, doi: [10.1002/ajh.20398](https://doi.org/10.1002/ajh.20398), indexed in Pubmed: [16138335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138335/).
11. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol*. 2006; 16(4): 251–261, doi: [10.1002/rmv.505](https://doi.org/10.1002/rmv.505), indexed in Pubmed: [16791843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791843/).
12. Kimura H. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001; 98(2): 280–286, doi: [10.1182/blood.v98.2.280](https://doi.org/10.1182/blood.v98.2.280).
13. Young Hyeh Ko, John K. C. Chan and Leticia Quintanilla-Martinez Hematopathology, Chapter 30, 565–598.e12.
14. Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, et al. Clonal lymphoproliferation following chronic active Epstein-Barr virus infection and hypersensitivity to mosquito bites. *American Journal of Hematology*. 1997; 54(4): 276–281, doi: [10.1002/\(sici\)1096-8652\(199704\)54:4<276::aid-ajh3>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(199704)54:4<276::aid-ajh3>3.0.co;2-s).
15. Ishida Y, Yokota Y, Tauchi H, et al. Ganciclovir for chronic active Epstein-Barr virus infection. *Lancet*. 1993; 341(8844): 560–561, indexed in Pubmed: [8094799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094799/).
16. Majhail NS. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 142–149, doi: [10.1182/asheducation-2008.1.142](https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.142), indexed in Pubmed: [19074072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074072/).
17. Gross TG. Treatment for Epstein-Barr virus-associated PTLD. *Herpes*. 2009; 15(3): 64–67, indexed in Pubmed: [19306606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19306606/).
18. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(10): 757–770, doi: [10.1038/bmt.2008.386](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.386), indexed in Pubmed: [19043458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043458/).
19. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1994; 330(17): 1185–1191, doi: [10.1056/NEJM199404283301703](https://doi.org/10.1056/NEJM199404283301703), indexed in Pubmed: [8093146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8093146/).
20. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2003; 187(4): 527–533, doi: [10.1086/367988](https://doi.org/10.1086/367988), indexed in Pubmed: [12599068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12599068/).