

INFECCIÓN CRÓNICA ACTIVA POR VIRUS EPSTEIN BARR

ACTIVE CHRONIC INFECTION BY EPSTEIN BARR VIRUS

Ramiro Da Silva*, Eira García[†], Emma González‡

* Médico Especialista en Medicina Interna

[†] Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas

‡ Médico Residente en Medicina Interna

Departamento de Medicina Interna del Hospital Santo Tomás

e-mail: rdasilvallibre@gmail.com

Recibido: 12 de marzo de 2010

Aceptado: 25 de marzo de 2010

RESUMEN

La infección activa crónica por el virus Epstein Barr es pobremente diagnosticada y tiene alta morbilidad, se intenta realizar una revisión de lo reportado en la literatura del mismo.

El Epstein Barr es un virus de doble cadena de DNA, pertenece a la familia Herpesviridae, contiene una nucleocápside icosaédrica y una envoltura, se mantiene latente en células B y se replica en su núcleo. La infección activa crónica por este virus es definida por 3 criterios: síntomas parecidos a la mononucleosis infecciosa persistente o recurrente de más de 6 meses de duración; 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; enfermedad crónica que no pueda explicarse por otra enfermedad al momento del diagnóstico.

Regímenes de tratamiento no han sido establecidos hasta el momento.

Palabras clave: Anticuerpos, Células B y T, Virus Epstein Barr.

ABSTRACT

Chronic active Epstein Barr virus infection is poorly diagnosed and has high morbidity, therefore here is an attempt to review what has been reported in the literature.

Epstein Barr is a double-stranded DNA virus, belongs to the family Herpesviridae, contains an icosahedral nucleocapsid and membrane, remains latent in B-cells and replicate in its nucleus.

The chronic active infection by this virus is defined in three criteria: Symptoms similar to infectious mononucleosis persistent or recurrent for more than six months; unusual patterns of antibodies against Epstein Barr; increase of antibodies against the Epstein Barr capsid antigen and antibodies against early antigen and/or detection of an increment of the viral genome in affected tissues; chronic disease that is unexplainable at the time of diagnosis.

Treatment regimens have not been established so far.

Key words: Antibodies, B and T cells, Epstein-Barr Virus.

INTRODUCCIÓN

Debido a que la infección activa crónica por el virus Epstein Barr tiene una alta morbilidad y es pobremente diagnosticada se decide realizar esta revisión teniendo en cuenta que la misma se define por 3 criterios: síntomas parecidos a la mononucleosis infecciosa persistente o recurrente de más de 6 meses de duración; 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; enfermedad crónica que no pueda explicarse por otra enfermedad al momento del diagnóstico .(3)

Inicialmente la triada de fiebre, faringitis y adenopatía fue descrita como fiebre glandular en

1889; sin embargo hasta 1920 se define como mononucleosis infecciosa (MI). En 1932 Paul y Bunnell descubren la presencia de anticuerpos heterófilos en suero de pacientes con mononucleosis. Es hasta 1964 que el virus Epstein Barr (VEB) fue encontrado en microscopía electrónica en células cultivadas de linfoma de Burkitt por Epstein y Barr. En 1968, se demostró que el VEB era el agente etiológico de la Mononucleosis infecciosa con prueba de anticuerpos heterófilos positiva; en 1970 el DNA del virus fue demostrado en pacientes con cáncer nasofaríngeo y en 1980 el VEB se asoció con linfoma no Hodgkin y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, que tenían leucoplaquia vellosa oral. En 1975 Horwitz y col. Fueron los primeros en describir un caso con manifestaciones clínicas inusuales de síntomas parecidos a la MI, como fiebre intermitente o persistente, linfadenopatía y títulos altos de anticuerpos IgG contra el VEB tales como antígeno temprano (AT) y antígeno de la cápside viral (ACV). En 1982 Tobi y col. Reportaron un caso con características atípicas de infección persistente por VEB tanto clínica como serológicamente. Siguiendo estos casos Dubois propone el término síndrome de mononucleosis crónica. En 1978, Virelizier describió un caso linfoproliferativo severo con títulos altos de anticuerpos contra antígeno temprano y ACV, en donde la afectada presentó una enfermedad crónica caracterizada por fiebre alta persistente, linfadenopatía masiva, neumonitis intersticial, trombocitopenia y una hipergammaglobulinemia policlonal y fue hasta en 1988 y 1991 que se propusieron los criterios diagnósticos tanto para la infección crónica como para la infección activa crónica por VEB.(4).

La infección crónica se presenta más frecuentemente en hospederos inmunosuprimidos. Esta se caracteriza por síntomas parecidos a la mononucleosis infecciosa pero persiste por un tiempo prolongado y con un patrón inusual de anticuerpos contra el VEB. Dicha infección crónica persistente por el VEB tiene una alta morbilidad con complicaciones a lo largo de la vida, tales como síndrome

hemofagocítico asociado al virus, neumonía intersticial, linfoma, aneurisma de la arteria coronaria y compromiso del sistema nervioso central (SNC). (2)

La infección de las células T y las células natural killer juegan un rol central en la patogénesis de la infección por VEB crónica activa. Pacientes con infección crónica por VEB tienen altas concentraciones de células proinflamatorias, células T tipo 1 y citokinas antiinflamatorias. El perfil de citokinas en pacientes con infección de las células natural killer es similar a la infección de las células T, pero con concentraciones más altas de interleucina 13. (1)

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es un virus de amplia distribución geográfica. Se estima que cerca del 90% de los adultos han sido infectados y que el 70% de la población se infectó antes de los 30 años. La seroepidemiología ha demostrado que en los países poco desarrollados la infección asintomática en los primeros años de la vida es lo más frecuente mientras que en los países con mejor nivel de vida muchos individuos se escapan de la infección primaria hasta la adolescencia. Es en la adolescencia cuando la primoinfección tiende a producir mayores síntomas. (4)

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El VEB es un miembro de la familia herpesviridae. Para entrar a la célula B, la glicoproteína mayor 350 (gp 350) se une al receptor celular; la molécula CD21 que se proyecta en la superficie de la célula B. Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II sirven como cofactor para la infección de la célula B. Después de la infección, el genoma lineal del VEB llega y circula, formando un episoma permanece generalmente latente en estas células. La replicación viral es activada espontáneamente sólo en un pequeño porcentaje de células B infectadas latentemente. (4)

TABLA 1. Tipos de antígenos del VEB. Localización y Función. (Modificado de Murray)

Antígeno Nuclear (EBNA)	Localizado en el núcleo de la célula infectada	Antígeno no estructural; es el primero en aparecer y se une al DNA celular. Está en todas las células transformadas.	Los anticuerpos se desarrollan tardíamente en la infección
Early antígeno (EA)	EA-R Solo en el citoplasma. EA-D En citoplasma y núcleo.	EA-R aparece antes que EA-D. Es el primer signo de que la célula entra en estado lítico.	Anti EA-D aparece en la MI. Anti EA-R en L. de Burkitt.
Antígeno Cápside viral (ACV)	Localizado en el citoplasma celular	Es un antígeno tardío. Se detecta en las células productoras de virus.	La anti IgM es transitoria. La anti IgG es persistente
Antígeno de Membrana AM ó LPM	Se observa en las células transformadas y no productoras de virus		

EBNA: antígeno nuclear del Epstein Barr, EA: antígeno temprano (D: difuso, R: restringido), ACV: antígeno de la cápside viral, AM: antígeno de membrana.

Fuente: Murray. Microbiología médica. 5ta edición. 2006.

TABLA 2. Perfil serológico de las infecciones por VEB^a

Estadio clínico	Anti ACV-IgM	Anti ACV-IgG	Anti-EBNA	Anti AT	Comentarios
Susceptible	-	-	-	-	No existen anticuerpos
Infección Primaria	+	+ ó -	-	+ ó -	Anti EBNA es siempre negativo.
Infección crónica	-	+	-	+	En la práctica es raro
Infección pasada	-	+	+	-	Siempre EBNA positivo
Reactivación	- ó +	+	+	+	

La aparición de IgM específica frente a ACV no es siempre detectable.

Con cierta frecuencia los anticuerpos heterófilos suelen ser negativos en los niños.

Siglas: anti ACV: anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral, anti EBNA: anticuerpos contra el antígeno nuclear del Epstein Barr, anti AT: anticuerpos contra el antígeno temprano.

^a + presente, - ausentes, +/- presente o ausente.

Fuente: Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr. Joaquín Mendoza Montero, Almudena Rojas González.

Departamento de investigación y desarrollo. Vircell s.l. Granada.

TIPO DE ANTICUERPOS Y SIGNIFICADO

Ver Figura 1, Tablas 1 y 2

Anticuerpos contra el antígeno de la cápside viral (ACV): Durante la fase aguda de la enfermedad se detectan anticuerpos IgM frente al antígeno de la cápside viral producidos por las células B infectadas. Este anticuerpo es detectado

usualmente en el curso temprano de la infección (4 a 7 días) y desaparece dentro de los siguientes 2 a 4 meses. Poco después, se produce la seroconversión IgG anti-ACV, anti early antígeno prácticamente simultánea a la aparición de IgM anti-ACV. Los anticuerpos IgG anti-EA-D y las IgM anti-ACV desaparecen en la fase de convalecencia,

rara vez persisten más de 6 meses, mientras que las IgG anti-ACV son detectables de por vida

Anticuerpos contra el antígeno temprano (anti-EA): El antígeno temprano es una proteína no estructural expresada temprano en el ciclo lítico; tiene dos componentes: Difuso (D) y Restringido (R). El Anti-EA-D Ig G es altamente indicativo de infección aguda, aunque puede no ser detectado en un 10-20% de los casos. Desaparece a los 3 meses, pero puede reaparecer durante la reactivación de una infección latente.

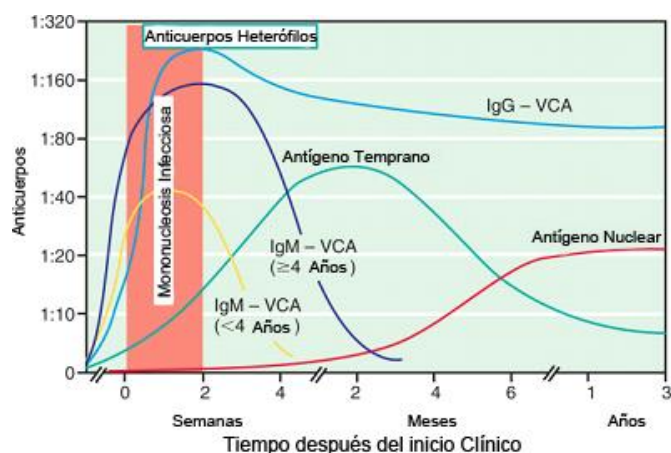


Figura 1: Títulos de los diferentes tipos de anticuerpos contra VEB según su aparición en el transcurso de la infección.

Durante la MI y a lo largo de las primeras 2-3 semanas de la enfermedad se detectan anticuerpos heterófilos, IgM e IgG-ACV. Pasadas las 4ta semana, comienzan a aparecer los anticuerpos contra el EA que puede persistir hasta 2 años o más. Desde el 4to mes en adelante ya son detectables los EBNA. Títulos elevados de >1:40 de IgG-ACV pueden encontrarse pasados los 6 meses.

Fuente: Preparado y modificado por Dra. Emma González.

Anticuerpos contra el Epstein Barr nuclear antigen o antígeno nuclear del Epstein Barr virus (EBNA): Se encuentra en el núcleo de todas las células infectadas de forma latente. Se hace disponible para la estimulación de anticuerpos después del periodo de incubación cuando los linfocitos T destruyen células B. Por esto, los anticuerpos se encuentran ausentes durante la MI aguda de modo que los anticuerpos IgM anti-EBNA aparecen durante el primer mes tras la infección, pero no son detectados en muchos casos y los Anti EBNA-IgG tardan entre 2 y 6

meses en ser detectados casi en la convalecencia pero, permanecen de por vida. Estos anticuerpos se mantienen positivos en un nivel moderado por el estado de portador viral persistente. Cuando el virus se reactiva, los niveles séricos de anticuerpos anti-ACV se incrementan notablemente y reaparecen los anticuerpos anti-EA-D, pero rara vez lo hacen las IgM anti-ACV. Es posible, aunque no habitual, detectar IgM anti-ACV en ausencia de una primoinfección por el VEB; por ejemplo en algunas primoinfecciones sintomáticas producidas por el citomegalovirus y otros β -herpesvirus.

Anticuerpos Heterófilos: son anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos de superficie de los eritrocitos de diferentes especies que no se unen a las proteínas del VEB. La prueba clásica es la de Paul Bunnell que consiste en enfrentar suero del enfermo con glóbulos rojos de carnero, resultando positiva en alrededor de 90% de los casos de mononucleosis, en algún momento de la enfermedad. Esta prueba puede ser falsamente positiva en el caso de otras enfermedades como hepatitis viral, leucemia, linfoma y enfermedad del suero, por lo que es necesario complementarla con la absorción previa del suero con células de riñón de cobayo conocida como Paul Bunnell-Davidsohn. Un título superior a 1:56 en esta prueba se considera diagnóstico de Mononucleosis infecciosa. En 10% de los enfermos no se detectan anticuerpos heterófilos. Las causas de la falsa negatividad son: edad temprana, extracción precoz de la muestra en cuyo caso debe repetirse, falta de sensibilidad de la técnica que aumenta usando hematíes de caballo. Los anticuerpos heterófilos persisten en niveles decrecientes alrededor de 9 meses después de la fase aguda. En la actualidad se han introducido en el mercado métodos sensibles y específicos para la demostración de anticuerpos heterófilos como el de aglutinación en porta (*Monospot*), considerándose positivos los títulos mayores de 1:2. La correlación entre los resultados obtenidos con ambas técnicas es relativamente buena, aunque la sensibilidad de los métodos comerciales es ligeramente superior a la del método clásico en tubo de ensayo. En ocasiones se han comunicado

resultados falsos positivos con la prueba de *Monospot* en pacientes con linfoma o hepatitis, pero la frecuencia es muy baja.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Se pueden definir diversos síndromes clínicos como: MI, infección crónica activa por VEB, síndrome linfoproliferativo ligado-X, desórdenes linfoproliferativos en inmunocomprometidos, malignidades asociadas (linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin), en este artículo sólo describiremos la infección crónica activa por VEB.

Se ha observado que esta infección ocurre con más frecuencia en individuos inmunosuprimidos. Es una enfermedad con una alta morbilidad y complicaciones tales como síndrome hemofagocítico, neumonía intersticial, linfoma, aneurisma de la arteria coronaria y alteraciones en el sistema nervioso central. En contraste, el síndrome de fatiga crónica comúnmente encontrado en pacientes inmunosuprimidos es un desorden en que el paciente puede tener leve elevación del título de anticuerpos contra el VEB y otros virus.

FISIOPATOLOGÍA

El virus es transmitido a través de la saliva y alcanza las células epiteliales de la orofaringe en donde se replica con producción de viriones y lisis celular.

Las células B son infectadas a su paso por la orofaringe. Para contactar a la célula el virus utiliza una de las proteínas de su envoltura, uniéndose al receptor celular CD21. La unión de la glicoproteína promueve que la célula progrese de una fase de G0 a G1, lo que conlleva a la activación y proliferación de las células B, y la producción de más proteínas virales. Esto induce la activación y proliferación excesiva de células mononucleares. En la fase aguda, las células infectadas son controladas por las células natural killer (NK) y los linfocitos T que proliferan en gran cantidad. Esta proliferación celular es la

responsable del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, bazo e hígado que puede desarrollarse en la fase aguda de la infección.

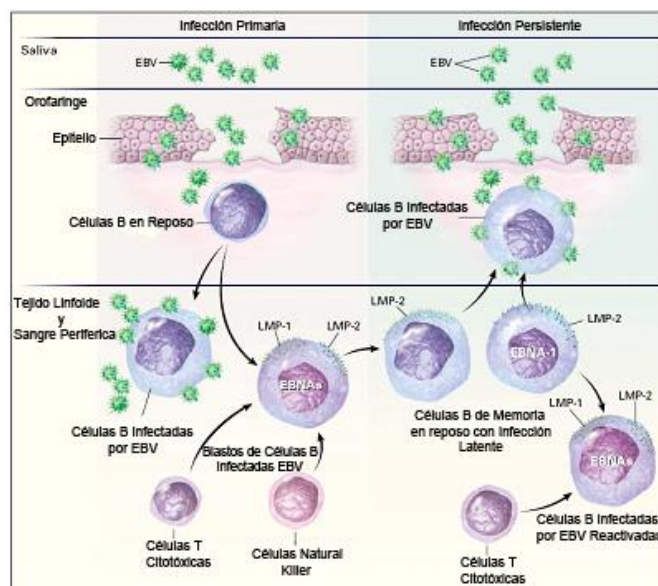


Figura 2 Modelo de infección del VEB: en la infección primaria el VEB se encuentra en la saliva e invade el epitelio. Desde aquí infecta a las células B en reposo para inducir una infección lítica. Igualmente, la célula B puede sufrir una transformación blástica en la que el VEB expresa el antígeno nuclear EBNA, LPM-1 y LPM-2, convirtiéndose en células B de memoria, latentemente infectadas. Esta caracteriza la infección persistente, que en un momento dado expresa los antígenos en una gran mayoría de las células B infectadas por la reactivación viral.

Fuente: Review article medical progress Epstein-Barr virus infection Jeffrey I. Cohen, MD.

Las células B migran a los folículos linfoides y forman centros germinales. Cuando estas células vuelven a circular por la orofaringe ocurre un cambio en el ciclo lítico del VEB, estimulado por la maduración de las células B a plasmocitos, esto permite que el virus se replique y quede en la saliva, y ocurra la transmisión a nuevos huéspedes o a nuevas células B del mismo huésped. Recientes estudios han indicado que la expansión clonal de células T y NK infectadas juega un rol central en la patogénesis de la infección crónica activa del VEB. En un estudio se encontró que pacientes con infección crónica activa por VEB se dividen en dos grupos clínicamente distintos en base a sus células infectadas en sangre periférica que son principalmente células T y células NK. La infección de las células T se caracteriza por fiebre,

con títulos altos de anticuerpos específicos al VEB y pobre pronóstico, en tanto que la infección de las células NK se caracteriza por hipersensibilidad a la picadura del mosquito y títulos altos de IgE con mejor pronóstico.(4)

DIAGNÓSTICO

Criterios propuestos para el diagnóstico de VEB crónica activa

1. Síntomas parecidos a la MI persistente o recurrente de más de 6 meses de duración.
2. Patrón inusual de anti-VEB con aumento de anti-ACV y anti-AE y/o detección de incremento en genoma VEB en tejidos afectados, incluyendo sangre periférica.
3. Enfermedad crónica que no puede ser explicada por otra enfermedad conocida al momento del diagnóstico.

Hallazgos suplementarios y pruebas de laboratorios:

1. Síntomas parecidos a la MI. Generalmente incluye: fiebre, edema de nódulos linfáticos, hepatoesplenomegalia, alteraciones hematológicas, del tracto digestivo, neurológicos, pulmonares, oculares, dérmicas y/o cardiovasculares incluyendo aneurisma y enfermedades valvulares.
2. Anticuerpos anti-VEB presentes con aumento anti-ACV y anti-EA en cifras de ACV-IgG mayor o igual que 1:140 y EA-IgG mayor o igual que 1:160; anticuerpos IgA para ACV y/o EA son demostrados frecuentemente.
3. Estudios de laboratorios específicos recomendados
 - a. Detección de DNA y RNA de VEB, antígenos relacionados y clonalidad en tejidos afectados incluyendo sangre periférica.

a.1 PCR (cualitativa o cuantitativa): más de $10^{2.5}$ copias /ug DNA son generalmente detectadas en células mononucleares de sangre periférica;

individuos saludables ocasionalmente muestran resultados positivos para PCR cualitativo.

a.2 La hibridación in situ para la detección de ribonucleoproteína

a.3 Inmunofluorescencia para la detección de antígenos (ej: EBNA)

a.4 *Southern blotting* (incluyendo clonalidad de VEB)

a.5 Clarificar las células diana de la infección del VEB (tinciones dobles de EBNA o DNA-VEB) con cada marcador para células B, T, NK, o monocitos/macrófagos/histiocitos son recomendados usando métodos como inmunofluorescencia, tinciones inmunohistoquímicas o sondas magnéticas.

b. Evaluación histopatológica y molecular

b.1 Histopatología general

b.2 Tinciones inmunohistoquímicas

b.3 Análisis cromosómico

b.4 Estudios reorganización y estructuración celular (inmunoglobulina, receptor de células T)

c. Estudios inmunológicos

c.1 Estudios inmunológicos generalizados

c.2 Análisis de marcadores en sangre periférica (incluyendo HLA DR)

c.3 Análisis de citokinas.

Complicaciones de la infección crónica activa por el VEB:

- 1- Pneumonitis intersticial linfóide: ocurre primariamente en niños, pero también ocurre en adultos infectados con HIV. Se caracteriza por infiltrado pulmonar intersticial difuso. Los cambios patológicos en la lesión incluye infiltración de los septos alveolares por linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos. El DNA y proteínas del VEB

han sido detectadas en lesiones pulmonares de niños con HIV y pneumonitis intersticial.

- 2- Linfoma no Hodgkin: el VEB es detectado más frecuentemente en biopsias de especímenes de nódulos linfáticos que parecen benignos de pacientes infectados por HIV quienes subsecuentemente tienen linfoma no Hodgkin que en especímenes de pacientes sin linfoma. Alrededor de 50 a 60 de estos tumores contienen DNA del VEB o proteínas. Muchos de estos tumores son clasificados como linfomas inmunoblásticos o linfoma de Burkitt y un pequeño número son linfomas de células grandes, muchas son monoclonales. (5)

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con infección crónica activa por VEB sufren una enfermedad parecida a la MI, algunos desarrollan enfermedades serias como la linfocitosis hemofagocítica relacionada al VEB o un desorden linfoproliferativo de células T o NK/ linfomas durante el curso de la enfermedad descrita previamente, en estos casos la terapia debe ser dirigida principalmente a la enfermedad desarrollada secundariamente.

Algunas terapias incluyen agentes antivirales y terapias inmunomoduladoras tales como interferón gamma, IL-2, corticosteroides, ciclosporina A, inmunoglobulinas y/o quimioterapia. Se han reportado casos de trasplante de médula ósea en casos severos, sin embargo, se requieren más estudios para determinar el tratamiento óptimo de esta patología.

No hay vacuna disponible para prevenir la infección por VEB. La glicoproteína 350 (gp350), un antígeno viral expresado en la cápside del VEB facilita la entrada del virus a las células B y dirige la respuesta inmune durante la infección natural. La primera fase de un estudio controlado doble ciego evaluó una vacuna recombinante gp350 en 181 voluntarios y encontró que aunque el número

de casos de MI disminuyó en el grupo vacunado, no previno la infección asintomática.

REFERENCIAS

1. Kimura. Hiroshi, Tsuneo. Morishima, Hirokazu. Kanegane, Shouichi. Ohga, Yo. Hoshino, Akihiko. Maeda, et al, Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus. The Journal of Infectious Diseases 2003; 187:527–33.
2. Seok Cho. Hyun, Kim. In Soon, Park. Hwan Cheol, Ahn. Myung Ju, Yiul Lee. Young and Kum Park . Chan, A case of severe chronic active Epstein Barr virus infection with T-cell lymphoproliferative disorder. The Korean Journal of Internal Medicine. 2004; 19:124-127.
3. Christopher. Hurt, Dominick. Tammara, Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. The American Journal of Medicine (2007) 120,911.e1-911.e8
4. Cohen. Jeffrey, Epstein Barr virus infection. NEJM. September 3, 2009, Volumen 343 Number 7: 481-492
5. Okano. Motohiko, Kawa. Keisei, Kimura. Hiroshi, Yachie. Akihiro, Wakiguchi. Hiroshi, Maeda. Akihiko et al. Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. American Journal of Hematology 80:64–69 (2005).
6. Kimura. Hiroshi, Hoshino. Yo, Hara. Shinya, Sugaya. Naomi, Kawada. Jun-ichi, Shibata. Yukiko et al. Differences between T Cell-Type and Natural Killer Cell-Type Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 2005; 191:531–9.
7. Gen. Lu, Zheng-de. Xie, Shun-Ying. Zhao, Ling-jun. Ye, Run-hui. Wu, Chun-yan. Liu et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. Chin Med J 2009;122(3):262-266.
8. Dagdemir. Ayhan, Tasdemir. Haydar Ali, Dilber. Cengiz, Gok. Faysal and Kubar. Ayhan. Increased Intracranial Pressure Due To Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Pediatr Neurol 2006;35:352-355.
9. Gottschalk. Stephen. Clinical and Virological Characteristics of Patients with Chronic Active

- Epstein-Barr Virus Infection Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Insights and Questions. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1535–6
10. Seki. Hidetoshi, Igarashi. Noboru, Maruhashi. Keiko, Katayama. Keita, Katoh. Eiji, Terao. Gaku et al. Infection VEB-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active VEB Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (VEB) infection between acute. *Blood*. V98. 2001 98: 1882-1888.
11. Lee. Jin-Seok, Kang. Jin-Han, Lee. Geon-Kook, Park. Hyeon- Jin. Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 Protocol. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 209-14 ISSN 1011-8934.
12. Gotoh. Kensei, Ito. Yoshinori, Shibata-watanabe. Yukiko, Kawada. Jun- ichi, Takahashi. Yoshiyuki, Yagasaki. Hiroshi, et al. Clinical and Virological Characteristics of 15 Patients with Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1525–34.
13. Cho. Eun-Yoon, Kim. Ki-hyun, Kim. Won-Seog, Hee Yoo. Keon, Koo. Hong-Hoe and Ko Young-Hyeh. The Spectrum of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disease in Korea: Incidence of Disease Entities by Age Groups. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 185-92 ISSN 1011-8934 DOI: 10.3346/jkms.2008.23.2.185.
14. [Thorley-Lawson. DA, Gross. A, Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. N Engl J Med 2004; 350:1328.](#)
15. [Rezk. SA, Weiss. LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Hum Pathol 2007; 38:1293.](#)
16. [Torre. D, Tambini. R, Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis. Scand J Infect Dis 1999; 31:543.](#)
17. [Vetsika. EK, Callan. M, Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. Expert Rev Mol Med 2004; 6:1.](#)
18. [Auwaerter. PG, Recent advances in the understanding of infectious mononucleosis: are prospects improved for treatment or control?. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4:1039.](#)
19. [Rea. TD, Russo. JE, Katon. W, Ashley. RL. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. J Am Board Fam Pract 2001; 14:234.](#)
20. [Hurt. C, Tammara. D, Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. Am J Med 2007; 120:911.](#)
21. [Obel. N, Hoier-Madsen. M, Kangro. H. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. APMIS 1996; 104:424.](#)
22. Kimura. Hiroshi, Hoshino. Yo, Kanegane. Hirokazu, Tsuge. Ikuya, Okamura. Takayuqui, Kawa. Keisei et al. Clinical and virologic characteristic of chronic active Epstein Barr virus infection. *Blood*. 2001 98: 280-286.
23. Kasahara. Yoshihito, Yachie. Akihiro, Takei. Kenkichi, Kanegane. Chiharu, Okada. Kanae, Ohta. Kazuhide et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (VEB) infection between acute VEB-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active VEB infection. *Blood*. 2001 98: 1882-1888.