

Desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr: reporte de un caso

Systemic Epstein-Barr virus-positive T cell lymphoproliferative disease of childhood: a case report

Vanessa Santiago Pacheco¹, Diana Mercedes Lozano Bohórquez², Santiago Patiño Giraldo³, Lina María Gaviria Jaramillo⁴, Javier Rendón Henao⁵

Resumen: el desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr es una entidad clínica de descripción reciente, potencialmente mortal en niños y en adultos jóvenes. Se caracteriza por una proliferación clonal de linfocitos T con un fenotipo citotóxico activado infectados por el virus. Es más frecuente en países de Asia y México, y se desconoce su incidencia en el medio. Se reporta un caso de esta enfermedad, con progresión indolente y desenlace fatal.

Palabras clave: desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr, síndrome hemofagocítico, linfocitos T, virus Epstein-Barr.

Abstract: systemic Epstein-Barr virus-positive T cell lymphoproliferative disease of childhood is a recently described, potentially lethal clinical entity in children and young adults, characterized by a clonal proliferation of EBV-infected T-cells with an activated cytotoxic phenotype. It is typically prevalent in Asian countries and Mexico, and its incidence is unknown in our country. This report describes a case of systemic Epstein-Barr virus positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood with idle progression and fatal outcome.

Key words: systemic Epstein-Barr virus positive T cell lymphoproliferative disease of childhood, haemophagocytic syndrome, T-cell, Epstein-Barr virus.

El desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr es una enfermedad fulminante que se caracteriza por una proliferación clonal de células T con un perfil citotóxico e infectadas por el virus Epstein-Barr; puede ocurrir durante la infección primaria aguda o durante una infección crónica activa de los linfocitos T o NK. Clínicamente se caracteriza por una progresión rápida, con falla multiorgánica y sepsis; por lo general cursa con síndrome hemofagocítico fulminante. En el estudio histológico, este desorden linfoproliferativo se caracteriza por la presencia de eritrofagocitosis histiocítica en médula ósea y en ganglios linfáticos, así como por el predominio de linfocitos T con un perfil

¹ Médica, residente de tercer año de Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica especialista en Patología. Patóloga Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

³ Médico, residente de tercer año de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médica Internista especialista en Hematología. Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁵ Médico Hematopatólogo. Docente del Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Patólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Patólogo Dinámica IPS. Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 64 # 51D-154, bloque 13, segundo piso. Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia. E-mail: jrendonh1@yahoo.es

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 365-372.

Módulo 21 (Casos clínicos), número 9. Editora Médica Colombiana S.A., 2012®.

Recibido el 12 de julio de 2012; aceptado el 30 de julio de 2012.

citotóxico y con infección por el virus Epstein-Barr [1].

Esta enfermedad afecta a niños y a adultos jóvenes; es más prevalente en Asia, aunque se han descrito casos en países occidentales, en especial cuando ocurre durante una infección crónica activa del virus Epstein-Barr [2]; además, se desconoce su incidencia en el medio. A continuación se reporta un caso de una joven con diagnóstico de desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr.

Reporte de caso

Paciente femenina de 15 años de edad con antecedente de un episodio autolimitado en 2008, de dolor abdominal y fiebre de 20 días de duración, sin manifestar otros síntomas; éste se estudió ambulatoriamente y los hallazgos más llamativos fueron hepatoesplenomegalia, anemia normocítica normocrómica y hepatitis de interfase, esta última reportada en el estudio de la biopsia hepática (ver **tabla 1**); las pruebas para enfermedades infecciosas y autoinmunidad fueron negativas. Como no se llegó a un diagnóstico, la paciente permaneció en seguimiento estrecho, durante el cual desarrolló pancitopenia y hepatoesplenomegalia progresivas.

En 2012, la paciente consultó al Hospital Universitario de San Vicente Fundación por tres semanas de evolución de dolor abdominal generalizado y con fiebre objetiva hasta de 41°C sin un foco infeccioso aparente. La paciente refería pérdida subjetiva de peso sin evidencia de

Tabla 1. Resultados de los principales paraclínicos ambulatorios (entre 2008 y 2011)

Prueba	Resultado
Hematología	
Hemograma	Anemia normocítica normocrómica progresiva, evolucionó a pancitopenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recuento de leucocitos 400 /μL ▪ Hemoglobina 5,9 g/dL ▪ Plaquetas 60.000 /μL
Mielograma	Informado como normal
Química Sanguínea	
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,63
Bilirrubina total (mg/dL)	1,32
Alanina aminotransferasa, GPT, ALT (U/l)	63
Gamma glutamil transferasa, GGT (U/l)	31,2
Fosfatasa alcalina (U/l)	167
Enfermedades infecciosas	
Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana	Negativos
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B	Negativo
VDRL	Negativo
IgG e IgM contra virus Epstein-Barr	Negativas
IgG e IgM contra Citomegalovirus	Negativos
IgG e IgM contra <i>Toxoplasma gondii</i>	Negativos
Inmunología	
Anticuerpos antinucleares (ANAS), anticito plasma de neutrófilos (ANCAS), anti-DNA, antimúsculo liso (ASMA) y anti-LKM	Negativos
Complemento sérico C4 (mg/dL)	76,3
Proteína C reactiva	Elevada
Estudios de imagenología	
Múltiples ecografías	Hepatoesplenomegalia en aumento, con un bazo de hasta 17 cm, sin lesiones focales.
Estudios de histopatología	
Biopsia de hígado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis de interfase ▪ Coloraciones de retículo y tricrómico negativas para presencia de bandas de fibrosis ▪ Coloraciones de hierro y cobre negativas para depósitos anormales
Biopsia de médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Celularidad del 80% ▪ Aumento de las tres series hematopoyéticas, con formas en todos los estadios de maduración ▪ Diseritropoyesis leve ▪ Sin aumento de blastos ni presencia de células extrañas a la médula ósea

síntomas respiratorios, gastrointestinales o reumatológicos. En la consulta, se encontró una paciente en condiciones generales regulares, con presión arterial 107/90 mmHg, frecuencia cardíaca 110 pulsaciones por minuto, frecuencia respiratoria 24 por minuto, temperatura 38,5°C. Se observó conjuntivas pálidas con hemorragia conjuntival pequeña, adenomegalia cervical derecha móvil de 1 cm, hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal, esplenomegalia de 15 cm por debajo del reborde costal y adenomegalias inguinales de predominio izquierdo, dolorosas; además, la paciente presentaba foliculitis drenada en Monte de Venus. Se decidió hospitalizar para complementar estudios.

La paciente presentó evolución tórpida, en franco síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fiebre persistente hasta 41°C, sin que se encontrara un foco infeccioso. Se tomó biopsia ganglionar y en vista de la pancitopenia con neutropenia extrema, se realizó biopsia de médula ósea. En los paraclínicos adicionales, se evidenció el aumento de la concentración de la proteína C reactiva, del complemento sérico, de la ferritina sérica y de los triglicéridos, como también la disminución de la concentración de fibrinógeno con prolongación de los tiempos de coagulación. Los marcadores de autoinmunidad fueron negativos, al igual que los anticuerpos IgG e IgM contra el virus Epstein-Barr, los múltiples cultivos de sangre periférica, ganglio, médula ósea y lavado broncoalveolar y otros marcadores serológicos de infección (ver **tabla 2**); dichos estudios microbiológicos se realizaron por la neutropenia y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fiebre persistente.

Los hallazgos del estudio histopatológico de ganglio cervical y de médula ósea evidenciaron que la paciente presentaba un desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr complicado con síndrome hemofagocítico, por lo que se inició manejo con bolos de metilprednisolona (1,5 gramos durante tres días) y con gammaglobulina intravenosa. Posterior a la administración de la gammaglobulina, la paciente presentó deterioro clínico con falla ventilatoria aguda e hipotensión y requirió traslado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para soporte vasopresor y ventilatorio, donde falleció al día decimotercero de su ingreso al hospital y a las 72 horas de inicio de la inmunosupresión, como consecuencia de sepsis secundaria a flebitis causada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. El resultado del estudio de carga viral para el virus Epstein-Barr, conocido *postmortem*, confirmó la presencia de ADN viral en sangre.

Hallazgos histopatológicos

Ganglio cervical

En el estudio morfológico, se encontró que la arquitectura nodal estaba totalmente alterada, con expansión de la paracorteza (ver **figura 1A**) a causa de la proliferación de linfocitos de tamaño pequeño a grande y con contornos nucleares irregulares; además, se observó la presencia de algunas células de aspecto activado con nucléolo prominente, y la presencia de histiocitos, algunos de ellos con hemofagocitosis (ver **figura 1B**).

En el estudio de inmunohistoquímica, los linfocitos de la paracorteza tenían un fenotipo T con CD3 positivo (ver **figura 1C**) y CD5 positivo, disminución de la expresión del CD7 y predominio de la expresión del CD8 (ver **figura 1D**) con respecto al CD4; además, esta población fue positiva para la molécula citotóxica perforina y el índice de proliferación determinado mediante el Ki-67 se calculó en 50%. Las células de mayor tamaño fueron positivas para LMP1 (proteína de latencia de membrana 1 del virus Epstein-Barr), por lo que se realizó la prueba de hibridación *in situ* para el virus Epstein-Barr (EBER-CISH), la cual fue positiva (ver **figura 1E**).

Tabla 2. Principales hallazgos en los paraclínicos realizados durante la hospitalización (2012)

Prueba	Ingreso al Hospital	Séptimo día hospitalización	Día del deceso (decimotercero)
	Resultado	Resultado	Resultado
Hematología			
Hemoglobina (g/dL)	7,4	7,2	8,8
Recuento de leucocitos (/ μ L)	800	400	600
Recuento absoluto de neutrófilos (/ μ L)	300	200	400
Recuento absoluto de linfocitos (/ μ L)	500	200	100
Recuento de plaquetas (/ μ L)	65.000	35.000	28.000
Coagulación			
Tiempo de protrombina, TP (s)	13,5	18,6	21,2
Tiempo de tromboplastina parcial activado, TTP (s)	40,9	54	61,9
Dímero D (ng/mL)		7.392	7.119
Fibrinógeno (mg/dL)		78	112
Química Sanguínea			
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,26	0,69	1,46
Bilirrubina total (mg/dL)	0,57	1,26	1,73
Aspartato aminotransferasa, AST, GOT, (U/l)	83	105	146
Alanina aminotransferasa, GPT, ALT, (U/l)	44	51	78
Gamma glutamil transferasa, GGT (U/l)	75		75
Fosfatasa alcalina (U/l)	276	492	379
Lactato deshidrogenasa, LDH (U/l)	984	1.107	924
Triglicéridos (mg/dL)		302	330
Ferritina (ng/mL)	1.219	2.126	5.030
Enfermedades infecciosas			
Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana VDRL	Negativos		
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B	Negativo		
Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C	Negativos		
Prueba de tuberculina (mm)		0	
Detección del antígeno Galactomanano		Negativo	
IgG e IgM contra el virus Epstein-Barr	Negativas		
Gram y cultivo para piógenos, KOH y cultivo para hongos y Ziehl Neelsen en ganglio linfático		Negativos	
Gram y cultivo para piógenos, KOH y cultivo para hongos y ziehl Neelsen en médula ósea		Negativos	
Gram y cultivo para piógenos, KOH y cultivo para hongos y ziehl Neelsen en lavado broncoalveolar		Negativos	
Carga viral para el virus Epstein-Barr (reporte <i>postmortem</i>)			> 4.000.000 de copias
Inmunología			
Complemento sérico C3 (mg/dL)	116		
Complemento sérico C4 (mg/dL)	>62		
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,02	6,57	
Niveles de IgG (mg/dL)		1.754	
Niveles de IgA (mg/dL)		147	
Niveles de IgM (mg/dL)		63	
Niveles de IgE (U/mL)		1.810	
Estudios de imaginología			
Tomografía de cuello	Adenomegalias no necrosadas en diferentes estaciones cervicales, derechas e izquierdas		
Tomografía de tórax	Múltiples nódulos pulmonares de densidad blanda, menores de 3 cm y de distribución aleatoria		
Tomografía de abdomen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hígado de 188 mm, bazo de 208 mm, ambos homogéneos ▪ Lesión en segmento 7 hepático compatible con hemangioma ▪ Múltiples adenopatías retroperitoneales y mesentéricas 		

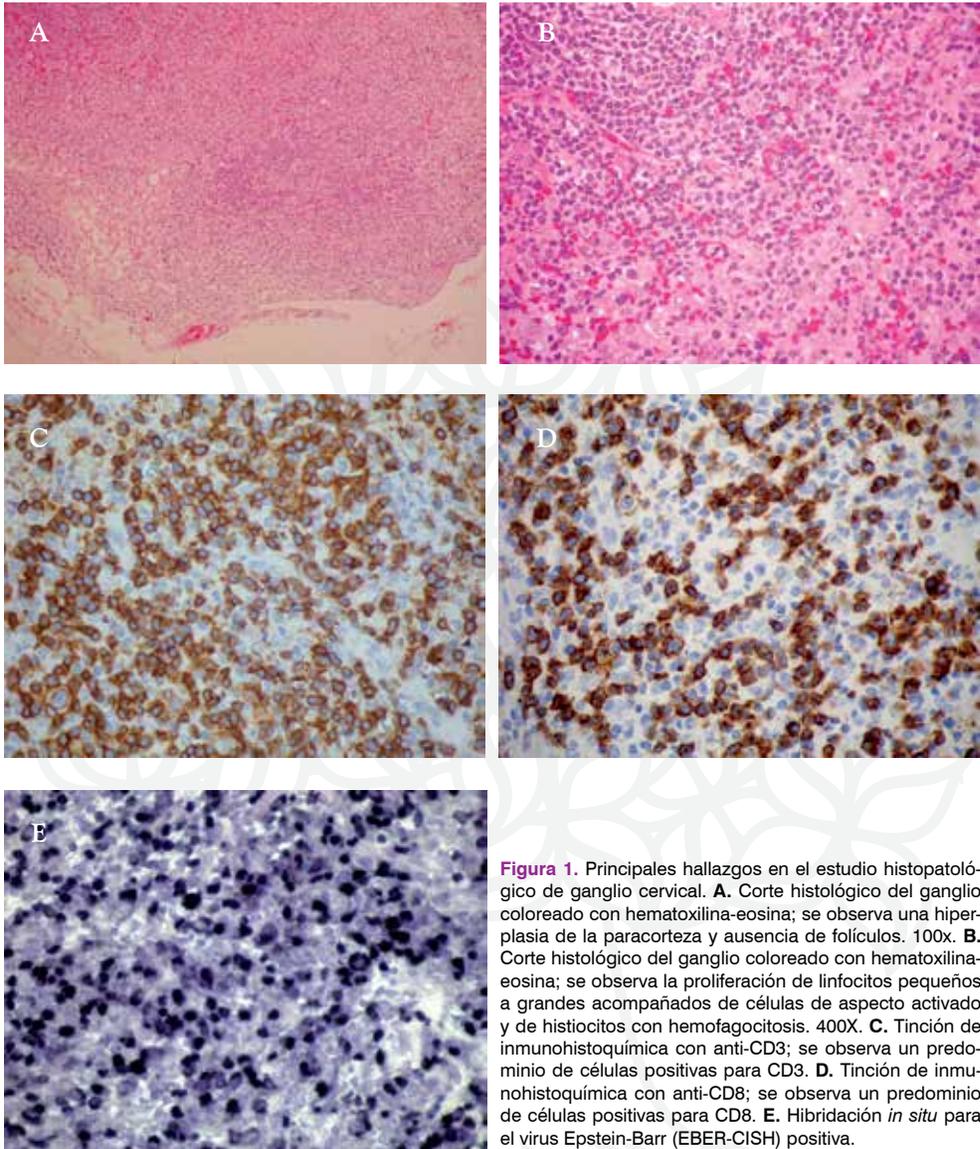


Figura 1. Principales hallazgos en el estudio histopatológico de ganglio cervical. **A.** Corte histológico del ganglio coloreado con hematoxilina-eosina; se observa una hiperplasia de la paracorteza y ausencia de folículos. 100x. **B.** Corte histológico del ganglio coloreado con hematoxilina-eosina; se observa la proliferación de linfocitos pequeños a grandes acompañados de células de aspecto activado y de histiocitos con hemofagocitosis. 400X. **C.** Tinción de inmunohistoquímica con anti-CD3; se observa un predominio de células positivas para CD3. **D.** Tinción de inmunohistoquímica con anti-CD8; se observa un predominio de células positivas para CD8. **E.** Hibridación *in situ* para el virus Epstein-Barr (EBER-CISH) positiva.

Médula ósea

En los cortes histológicos de médula ósea se observó disminución de la hematopoyesis normal de todas las líneas, con proliferación de linfocitos de aspecto maduro (ver **figura 2A**) de inmunofenotipo T, similar al descrito en el ganglio linfático; adicionalmente, se identificaron abundantes histiocitos con presencia de fenómeno de hemofagocitosis (ver **figura 2B**).

Teniendo en cuenta la presentación clínica de la enfermedad, los hallazgos de laboratorio y en especial los hallazgos en el estudio histopatológico de ganglio y de médula ósea, se realizó el diagnóstico de desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr, complicado con síndrome hemofagocítico.

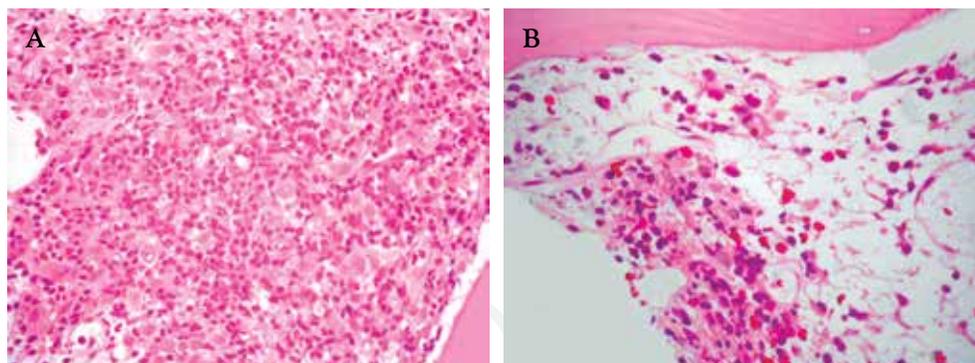


Figura 2. Cortes histológicos de la biopsia de médula ósea coloreados con hematoxilina-eosina. **A.** Se observa una disminución de la hematopoyesis normal con proliferación de linfocitos de aspecto maduro. 400X. **B.** Se observan linfocitos de aspecto maduro e histiocitos con hemofagocitosis. 500X.

Discusión

El 90% de los seres humanos se verá expuesto al virus Epstein-Barr en algún momento de su vida [3]. Este virus de la familia Herpesviridae tiene avidéz por las células del sistema inmune y se ha relacionado con un grupo amplio de enfermedades linfoproliferativas, pasando desde los desórdenes linfoproliferativos postrasplante, hasta los linfomas más conocidos, como el linfoma Hodgkin o los linfomas asociados a inmunodeficiencias, entre ellas el SIDA.

En los pacientes inmunocompetentes, las enfermedades linfoproliferativas Epstein-Barr positivo son entidades clínicas heterogéneas que se caracterizan por una respuesta inapropiada a la infección crónica por el virus Epstein-Barr; estas enfermedades se clasificaron en el año 2008 por un panel internacional de expertos en diferentes tipos según las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas (ver **tabla 3**) [3].

Tabla 3. Algunas enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el virus Epstein-Barr. Tomado y modificado de Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, Ko YH, Jaffe ES. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. Ann Oncol 2009; 20: 1472-1482 [3].

Nombre	Características epidemiológicas	Características clínicas
Enfermedad crónica activa asociada al virus Epstein-Barr, tipo células B	Niños y adultos jóvenes. Países occidentales	Fiebre, síntomas generales y compromiso de órgano blanco (pulmón, úvea, hígado), esplenomegalia y adenopatías Hipogammaglobulinemia
Linfoma B de células grandes asociado a VEB	Adultos mayores de 60 años	Generalmente presenta compromiso extranodal
Granulomatosis linfomatoide	Adultos en la quinta década de la vida. Países occidentales	Compromiso extranodal (pulmón, riñón, hígado, sistema nervioso central y piel)
Enfermedad crónica activa asociada al virus Epstein-Barr, tipo T/ NK	Común en Asia y en nativos de Centro América y de Sur América	Fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía. Incluye: Hidroa vacciniiforme, linfoma similar a hidroa vacciniiforme, alergia grave a picadura de insectos y desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroa vacciniiforme ▪ Linfoma similar a hidroa vacciniiforme 	Se presenta en niños, rara vez en adultos jóvenes	Rash papovesicular con ulceración en áreas fotoexpuestas. Se puede presentar progresión a linfoma o regresión de las lesiones
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alergia grave a picadura de insectos 	Se presenta en niños, rara vez en adultos jóvenes	Hipersensibilidad a picadura de insectos. Niveles altos de linmunoglobulina E
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr 	Se presenta en niños, rara vez en adultos jóvenes	Adenopatías, hepatoesplenomegalia, fiebre, síndrome hemofagocítico, coagulación intravascular diseminada y falla hepática Curso agresivo

En este caso, la duración prolongada del cuadro hace considerar el diagnóstico de enfermedad crónica activa asociada al virus Epstein-Barr; sin embargo, por la progresión rápida, el desarrollo de hemofagocitosis y de coagulación intravascular diseminada, así como el desenlace fatal y los hallazgos en la inmunohistoquímica de la paciente, se consideran un diagnóstico sobregregado de desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr.

Con respecto a los paraclínicos, los estudios microbiológicos y serológicos permitieron descartar otras infecciones como diagnóstico diferencial de los pacientes neutropénicos; por su parte, el desarrollo de sepsis y de síndrome hemofagocítico concuerda con el curso clínico de este desorden linfoproliferativo [1]. En el caso del síndrome hemofagocítico, la eritrofagocitosis en médula ósea y en ganglio, acompañada de hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, más de una citopenia, hipofibrinogenemia, fiebre y esplenomegalia, soportan dicho diagnóstico. Adicionalmente, los estudios inmunológicos permitieron descartar una enfermedad autoinmune, y los títulos altos de IgE son característicos de este desorden linfoproliferativo.

El desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr es una entidad de inclusión reciente a la clasificación de neoplasias hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud [1]. Este desorden se define como una enfermedad fulminante de progresión rápida en niños y en adultos jóvenes, se caracteriza por una proliferación clonal de células T citotóxicas infectadas por el virus Epstein-Barr, la cual se evidencia por la tinción positiva para LMP1, y principalmente, por la demostración del ARN viral dentro de los linfocitos T cuando se realiza la hibridación *in situ* (CISH-EBER). El desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr ocurre poco después de una infección aguda por dicho virus o en el contexto de una infección crónica activa [2].

Este desorden se origina a causa de la infección anormal de las subpoblaciones de células T por parte del virus Epstein-Barr durante las etapas tempranas de la mononucleosis infecciosa, sin que se origine una respuesta inmune citotóxica adecuada contra el virus [4], lo cual permite la persistencia de la infección [5]. La etiología aún se desconoce; sin embargo, la infección por el virus Epstein-Barr y el predominio en algunas razas [6] sugiere un defecto en la respuesta inmune contra el virus [2, 4].

Se ha propuesto que los pacientes infectados por el virus Epstein-Barr desarrollan síndrome hemofagocítico y desórdenes linfoproliferativos monoclonales debido a que la expresión de LMP1 en la superficie de los linfocitos T infectados induce la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por parte de la célula infectada. Ello permite el desarrollo del síndrome hemofagocítico, y a su vez, la disminución de la expresión del receptor de TNF- α ; de esta forma, se suprime la señal apoptótica del TNF- α y se favorece el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos [7].

En el año 2001, en Japón [8] se reportaron 82 casos de infección crónica activa por el virus Epstein-Barr, de los cuales se desconoce el número de desórdenes linfoproliferativos T sistémicos de la infancia, ya que este desorden aún no se consideraba una entidad diferente y entre ambas hay gran sobreposición en la sintomatología. En 2012, en otra serie japonesa [9], se evaluaron 108 casos de desórdenes linfoproliferativos asociados al virus; los pacientes tenían una edad promedio de presentación de 12,1 años, las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre (91%), disfunción hepática (77%), esplenomegalia (59%), trombocitopenia (44%), anemia (43%) y adenopatías (38%). La clonalidad fue reportada como de células T en 64 de los casos y NK en los 44 restantes. Además, la presencia de rash luego de la adminis-

tracción intravenosa de gammaglobulina y los títulos altos de Inmunoglobulina E total fueron consistentes con enfermedad de células T/NK.

El desarrollo de síndrome hemofagocítico y de coagulación intravascular diseminada en la paciente concuerda con las complicaciones más frecuentes del desorden linfoproliferativo T sistémico de la infancia asociado al virus Epstein-Barr: el síndrome hemofagocítico (24%), la coagulación intravascular diseminada (16%), la falla hepática (15%), los aneurismas coronarios (9%), el compromiso de sistema nervioso central (9%), la miocarditis (6%) y la neumonitis intersticial (5%).

La terapia óptima aún se desconoce, ya que los esquemas con inmunoglobulina a altas dosis, corticosteroides, IL-2, interferón y Rituximab suelen presentar respuestas parciales y recaídas tempranas. Por otra parte, los pacientes con trasplante de médula ósea tienen una supervivencia del 63% al 72% según la serie y éste se perfila como una terapia prometedora. Los antivirales y el inhibidor de proteosoma Bortezomib también se han utilizado con resultados aceptables [10].

En conclusión, los hallazgos clínicos, histopatológicos y de laboratorio permitieron realizar el diagnóstico de un desorden linfoproliferativo T sistémico de la niñez asociado al virus Epstein-Barr acompañado de síndrome hemofagocítico, el cual es la complicación más frecuente en estos pacientes. Además, el curso clínico rápido y la ausencia de respuesta al tratamiento son característicos de esta entidad, la cual continuará fatal con los estándares de tratamiento convencionales.

Referencias

1. Quintanilla-Martinez L, Kimura H, Jaffe ES. EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
2. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood* 2000; 96: 443-451.
3. Cohen JL, Kimura H, Nakamura S, Ko YH, Jaffe ES. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008. *Ann Oncol* 2009; 20: 1472-1482.
4. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int* 2008; 58: 209-217.
5. Kasahara Y, Yachie A, Takei K, Kanegane C, Okada K, Ohta K, et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Blood* 2001; 98: 1882-1888.
6. Rodriguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, Garcia J, de los Angeles M, Pajares R, Casavilca S, et al. Epstein-Barr virus-positive systemic NK/T-cell lymphomas in children: report of six cases. *Histopathology* 2011; 59: 1183-1193.
7. Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, Hsieh WC, Chang Y, Su JJ. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 down-regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptor-1 and confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in T cells: implication for the progression to T-cell lymphoma in EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pathol* 2007; 170: 1607-1617.
8. 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: 527-533.
9. Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 2012; 119: 673-686.
10. Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 2011; 117: 5835-5849.