

DOI: 10.4274/tpa.1664

# Çocuklarda farklı klinik tablolarla enfeksiyöz mononükleoz: 369 olgunun geriye dönük incelenmesi

## *Different clinical presentation of infectious mononucleosis in children: a retrospective analysis of 369 cases*

Ayşe Kılıç, İsmail Yıldız, Hayati Beka\*, Ali Ağaçfidan\*, Ayşegül Ünüvar, Özlem Yanar, Emin Ünüvar, Fatma Oğuz\*\*

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kliniğimize farklı yakınmalar ile başvurup Epstein-Barr virüsüne (EBV) bağlı enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan olguların klinik bulguları ve serolojik test sonuçlarının araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2004 ile Aralık 2009 tarihleri arasında başvuran ve klinik bulguları ile enfeksiyöz mononükleoz olabileceği düşünülerek EBV VCA IgM ve IgG antikorları istenilen 845 olgu arasında IgM antikorları pozitif serolojiye sahip enfeksiyöz mononükleoz kesin tanısı alan 369 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Epstein-Barr virüsü VCA IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemi ile belirlenmişti. Olguların klinik bulguları ve EBV ile ilişkili olabilecek ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar irdelendi.

**Bulgular:** Epstein-Barr virüs enfeksiyonu saptanan 369 olgunun yaş ortalaması  $94,5 \pm 58,4$  ay (6 ay-14 yaş) idi ve 171'i (%46,4) kızdı. Başvuru bulgularında 159 (%43,1) olguda bir haftadan uzun süren ateş ve halsizlik, 122'sinde (%33,1) boğaz ağrısı, ateş ve boyunda şişlik, 38'inde (%10,3) makülopapüler döküntü ve ateş, 26'sında (%7,1) anemi ve trombositopeni, 15'inde (%4,1) transaminaz yüksekliği, altısında (%1,6) artralji saptandı. Klasik enfeksiyöz mononükleoz bulgularından ateş 357 (%96,7) olguda, servikal lenfadenopati 155'inde (%42), farenjit 152'sinde (%41,2) ve dalak büyüklüğü 177 (%47,9) olguda saptanırken, karaciğer büyüklüğü 79 (%21,4), gözlerde ödem 65 (%17,6) olguda görüldü. Laboratuvar bulgularında ortalama hemoglobin  $8,2 \pm 2,3$  g/dL, lökosit sayısı  $10,8 \pm 4,6$   $10^3/\mu\text{L}$ , trombosit sayısı  $168 \pm 87$   $10^3/\mu\text{L}$  bulundu. Transaminaz yüksekliği 15 (%4,1) olguda vardı. Ortalama CRP değeri  $56,6 \pm 42,5$  mg/L idi. Epstein-Barr virüs VCA IgM ve IgG antikorları 248 (%67,2) olguda başvuruda birlikte pozitifken diğer 121 (%32,8) olguda ise ortalama 18,3 $\pm$ 4,6 gün sonra EBV VCA IgG antikorları pozitifleşti. Olguların izleminde 12 tanesinde (%3,2) EBV ile ilişkili olabilecek hematolojik malin hastalıklar görüldü. Bunlardan dört (%1,1) olguda lösemi (1 AML, 3 ALL), beş (%1,3) olguda lenfoma, üç (%0,8) olguda hemofagositik sendrom tanıları konuldu.

**Çıkarımlar:** Çocuklarda enfeksiyöz mononükleoz klasik bulguların dışında farklı klinik bulgular gösterebilir. Klinik bulgular yanında serolojik testler kesin tanı için değerlidir ancak yalancı pozitifliği dışlamak için IgG'nin pozitifleşmesi önem taşır. İzlemede beklenmeyen bir seyir gösteren olgularda EBV ile ilişkili hematolojik malin hastalıklar %3,2 oranında gelişebilir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 189-92*)

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, EBV, mononükleoz

### Summary

**Aim:** The aim of this study was to investigate the clinical findings and serologic test results of the patients diagnosed with Epstein-Barr virus (EBV)-induced infectious mononucleosis.

**Material and Method:** This retrospective study was performed among 369 serologically proven (positive EBV VCA IgM) infectious mononucleosis subjects out of 845 patients who were tested for EBV VCA IgM and IgG antibodies because of their suspicious clinical findings between January 2004 and December 2009. EBV VCA IgM and IgG antibodies were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Clinical findings of the subjects and any other diseases related to EBV in differential diagnosis were evaluated.

**Results:** The mean age of 369 subjects diagnosed with EBV infection was  $94.5 \pm 58.4$  months (range: 6 months -14 years). One hundred and seventy-one patients (46.4%) out of 369 were female. Symptoms and findings at the time of the first evaluation were as follows: fever longer than seven days and malaise (43.1%); fever, sore throat and cervical lymphadenopathy (33.1%); fever with maculopapular rash (10.3%); anemia and thrombocytopenia (7.1%); elevated liver function enzymes (4.1%) and arthralgia (1.6%). The classical clinical findings of infectious mononucleosis such as fever, cervical lymphadenopathy, pharyngitis and splenomegaly were observed in 357, 155, 152 and 177 subjects, respectively (96.7%, 42%, 41.2%, 47.9% and 21.4%, respectively), while hepatomegaly and edema of the eyelids were observed in 79 and 65 subjects, respectively

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ayşe Kılıç, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: Ayse.kilic@tnn.net **Geliş Tarihi/Received:** 15.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.05.2012

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

(21.4% and 17.6%, respectively). The mean hemoglobin level was  $8.2 \pm 2.3$  g/dL. The mean leukocyte count was  $10.8 \pm 4.6$   $10^3/\mu\text{L}$ . The mean thrombocyte count was  $168 \pm 87$   $10^3/\mu\text{L}$ . The mean C-reactive protein level was  $56.6 \pm 42.5$  mg/L. EBV VCA IgM and IgG antibodies were simultaneously positive in 248 subjects (67.2%) at the time of the first evaluation, while in 121 subjects (32.8%) EBV VCA Ig G antibody was detected 18.3 $\pm$ 4.6 days after the initial diagnosis. During the follow-up, 12 (3.2%) subjects were diagnosed with EBV-related hematologic malignancies including leukemia (one acute myeloid and 3 lymphoblastic leukemia cases, 1.1%), lymphoma (five cases, 1.3%) and hemophagocytic syndrome (three cases, 0.8%).

**Conclusions:** In children, infectious mononucleosis can present with a wide range of clinical symptoms besides its classical presentation. In addition to clinical findings, serologic tests are required for definitive diagnosis. In addition, EBV VCA IgG seroconversion is necessary to rule out false positivity. In 3.2% of the cases with unexpected clinical course, EBV-related hematologic malignancies may develop. (Turk Arch Ped 2012; 47: 189-92)

**Key words:** Child, EBV, mononucleosis

## Giriş

Toplumda erişkin yaş gurubunda Epstein-Barr virüsüne (EBV) karşı seropozitiflik oranı birçok ülkede %90-95 oranındadır (1). Türkiye’de erişkinlerin %80-86’sının EBV’ye karşı seropozitif olduğu bildirilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’de EBV serokonversiyonu toplumun %50’sinde beş yaşından önce oluşmaktadır. Yaşamın ikinci 10 yılında bu oran daha da artmaktadır. Düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda, kötü hijyene sahip kalabalık bölgelerde yaşayan çocuklarda yaşamın ilk yılında EBV antikor sıklığı daha yüksektir. Bu virüse ilişkin enfeksiyonlar genellikle çocukluk döneminde bulgusuz seyreder ve birincil enfeksiyon genellikle 10 yaşa kadar belirtisiz olarak geçirilir. Bu durum da erişkin yaş gurubunda seropozitiflik oranını yükseltir. Sosyoekonomik yönden gelişmiş ülkelerde ise EBV’nin birincil enfeksiyonunun görülme sıklığı 15-25 yaş grubunda daha yüksektir ve belirtiler seyir olasılığı daha yüksektir. Enfeksiyon bir kez geçirildikten sonra bağışıklık bırakır (3).

Genel olarak toplumda enfeksiyonun görülme sıklığı mevsimlerle değişiklik göstermez. Ancak kolej öğrencilerinde yapılan çalışmalarda ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık olduğu bildirilmiştir (4). Enfeksiyöz mononükleoz birincil enfeksiyon tablosudur ve çocuklarda en sık görülen klinik formudur. İnsandan insana orofarenks salgısıyla ve en çok öpüşme gibi yakın temasla bulaşır. Akut enfeksiyöz mononükleozlu kişilerin hastalığı bulaştırma olasılığı yüksektir, enfeksiyonun başlangıcından itibaren 18 ay süreyle bu kişilerin tükürüklerinden virüs elde edilebilir. Ayrıca seropozitif sağlıklı kişilerin %10-20’sinin nazofarenksinde virüs elde edilebilir (5). Sitomegalovirüs, rubella, toksoplazma gondii enfeksiyonları ve bazı hematolojik maliniteler EBV enfeksiyonlarına benzer klinik bulgular oluşturabilir. Bu nedenle EBV enfeksiyonunun tanısı çok önemlidir.

Bu çalışmada, kliniğimize çeşitli yakınmalar ile başvuran ve EBV VCA IgM ve/veya IgG antikorları pozitif saptanan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ocak 2004 ile Aralık 2009 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Çocuk Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve EBV VCA IgM ve IgG antikorları istenilen 845

çocuk arasından EBV VCA IgM antikor pozitif bulunan 369 olgunun dosyasının geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yürütüldü. Çalışmaya alınan olguların başvuru yakınmaları, ön tanıları, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Epstein-Barr virüs VCA IgM ve IgG antikorları kit uygulamasına uygun olarak ELISA (EBV VCA IgM ve EBV VCA IgG, DIA.PRO Diagnostic Bioprobes Srl Via Carducci n° 27 20099 -Sesto San Giovanni. Milano-Italy) yöntemi ile çalışıldı. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 12.00 ile student’s t ve ki-kare yöntemleri kullanılarak analiz edildi.

## Bulgular

Ocak 2004 ile Aralık 2009 yılları arasında EBV IgM antikor pozitif saptanan 198’i (%53,4) erkek, 171’i (%46,4) kız 369 olgu belirlendi ve olguların yaş ortalaması 94,5 $\pm$ 58,4 ay (6 ay-14 yaş) idi. Olguların özellikleri Tablo 1’de gösterildi. En sık 2009

**Tablo 1. Olguların genel özellikleri (n=369)**

Özellikler	n (%)
<b>Yaş (ay; ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	94,5 $\pm$ 58,4
<b>Cinsiyet (n % kız)</b>	171 ( 46,3)
<b>Başvuru bulguları</b>	
Ateş (>7 gün), halsizlik, miyalji	159 (43,1)
Ateş, eksüdatif tonsillit, servikal lenfadenopati	122 (33,1)
Ateş, makülopapüler döküntü	38 (10,3)
Anemi, trombositopeni	26 (7,1)
ALT ve AST yüksekliği	15 (4,1)
Artralji	6 (1,6)
Hemofagositik sendrom	3 (0,8)
<b>Fizik muayene bulguları</b>	
Dalak büyüklüğü	177 (47,9)
Karaciğer büyüklüğü	79 (21,4)
Gözlerde ödem	65 (17,6)
<b>Enfeksiyöz mononükleoz dışında konulan tanılar</b>	
Hepatit	15 (4,1)
Lösemi	4 (1,1)
Lenfoma	5 (1,3)
Hemofagositik sendrom	3 (0,8)

yılında 109 olguda EBV IgM antikor pozitif saptanmıştı. Olguların 159'unda (%43,1) bir haftadan uzun süren ateş ve halsizlik, 122'sinde (%33,1) boğaz ağrısı, ateş ve boyunda şişlik, 38'inde (%10,3) makülopapüler döküntü ve ateş, 26'sında (%7,1) anemi ve trombositopeni, 15'inde (%4,1) transaminaz yüksekliği, altısında (%1,6) artralji, üçünde (%0,8) hemafagositik sendrom nedeni ile EBV VCA IgM antikor istenmişti. Fizik bakıda >38,5 °C ateş 357 (%96,7) olguda, servikal lenfadenopati 155'inde (%42), yumuşak damakta peteşi ve farenjit 152'sinde (%41,2), dalak büyüklüğü 177'sinde (%47,9), karaciğer büyüklüğü 79'unda (%21,4), gözlerde ödem 65'inde (%17,6), makülopapüler döküntü ve ateş 38'inde (%10,3) görüldü.

Laboratuvar bulgularında ortalama hemoglobin 8,2±2,3 g/dL, ortalama lökosit sayısı 10,8±4,6 103/µL, ortalama trombosit sayısı 168±87 103/µL bulundu. Reaktif lenfositoz 148 (%40,2) olguda vardı. Dört olguda reaktif lenfositozun %70'den fazla olması nedeni ile kemik iliği yapıldığında birinde kemik iliğinde miyeloblastlar, üçünde lenfoblastlar saptandı. Bu olgulardan üç tanesi akut lenfoblastik lösemi (ALL), bir tanesi akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısı aldı. Lökopeni 21 (%5,6) olguda belirlendi. Transaminaz yüksekliği ile başvuran 15 (%4,1) olguda ortalama alanin aminotransferaz (ALT) 384,5±45,2 U/L, ortalama aspartat aminotransferaz (AST) 357,5±46,4 U/L idi. Ateş yakınması olan 357 olgunun ortalama CRP değerleri 56,6±42,5 mg/L, ortalama saatlik eritrosit çökme hızı 96,9±12,3 mm idi.

Olguların izleminde servikal lenfadenopati yakınması ile başvuran beş (%1,3) olgunun lenf bezlerinin patolojik boyutlarda olması nedeniyle patolojik tanıya gidildi ve üçüne lenfositten zengin, ikisine miks hücreli tip Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. İkincil hemafagositik sendrom tanısı alan üç (%0,8) olgunun yaş ortalaması 12,4±4,6 ay idi, kemik iliğinde hemafogositozlu hastalarda hipertrigliseridemi (376,2±35,3 mg/dL) ferritin yüksekliği (245±35,6 mg/L) saptandı. Epstein-Barr virüs VCA IgM ve IgG 248 (%67,2) olguda başlangıçta pozitifken diğer 121 (%32,8) olguda yalnız EBV VCA IgM pozitifliği. Bu olgularda EBV VCA IgG ortalama 18,3±4,6 gün sonra pozitifleşti.

## Tartışma

Enfeksiyöz mononükleozlu hastaların doktora başvurma yakınmaları en fazla boğaz ağrısı ve düşmeyen ateştir. Hastalarda daha çok öğleden sonra yükselen 38-39 °C, hatta bazen 40 °C ye çıkan ateş vardır ve genellikle 10-14 gün kadar devam eder (4). Çalışmada hastalığın en önemli belirtileri olan ateş olguların %96,7'sinde, boğaz ağrısı ve lenfadenopati ise olguların %40'ından fazlasında fizik muayene bulguları olarak karşımıza çıkmakta idi. Uzun süren ateşe eşlik eden lenfadenopati ve dalak büyüklüğü olguların yarısından azında bulunabilir (5). Çalışmamızda dalak büyüklüğü %47,9, karaciğer büyüklüğü ise %21,4 oranında mevcuttu. Periorbital ödem ve eşlik eden retroorbital ağrı, makülopapüler döküntü çok sık

rastlanan bir bulgu olmamakla beraber çalışmamızda olguların %17,6'sında ve %10,3'ünde bulundu. Yayınlarda "Hoagland's sign" denilen periorbital ödem %10-20, makülopapüler döküntü %3-19 oranında bildirilmiştir (5). Çalışmamızdaki sonuçlar bu bilgilerle uyum göstermektedir. Çalışmalarda EBV enfeksiyonunun 10 yaşın altında bulgu vererek geçirildiği bildirilse de (1,3-5), bu araştırmada olguların yaş ortalaması 94,5±58,4 ay idi ve bulguları vardı. Olgularda ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, dalak büyüklüğü gibi enfeksiyöz mononükleozun sık görülen bulgularının yanısıra karaciğer büyüklüğü ve periorbital ödem gibi nadir bulgular da bulunmaktaydı.

Laboratuvar bulgularından reaktif lenfosit en sık görülen bulgusudur. Lenfomonositoz, yanında %30 atipik lenfositler enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren gelişirler. Virosit ya da Downey hücresi gibi isimler de verilen atipik lenfositler olgun lenfositlerden daha büyük, çekirdekleri lobüle veya çentikli, sitoplazması daha geniş, bazofilik hücrelerdir. Atipik lenfositler uyarılmış sitotoksik T lenfositleridir (6,7). Çalışmamızda ortalama lökosit sayısı 10,8±4,6 103/µL olmasına karşın, olguların %40,2'sinde reaktif lenfositoz vardı. Bu nedenle lökosit sayısı normal olmasına rağmen reaktif lenfositozu olan olgularda EBV enfeksiyonu düşünülmelidir. Reaktif lenfositozla beraber anemi ve trombositopeninin eşlik ettiği olgular malinite yönünden araştırılmalıdır (7-9). Çalışmamızda reaktif lenfositozun %70'in üzerinde olduğu olguların birinde AML (%0,27), üçünde ALL (%0,81) EBV enfeksiyonu ile birlikte görüldü. Yayınlarda EBV enfeksiyonu ile ilişkili lösemi immün yetersizliklerle birlikte sınırlı sayıda olguda bildirilmiştir (8-10). Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının en belirleyici bulgusu lenfadenopatidir. Çalışmamızda lenfadenopatilerinin beklenilenden büyük, paket yapmış olması, antibiyotik tedavisine yanıt vermemesi üzerine beş olguya patolojinin yardımıyla Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş olanlarda genç erişkin tip Hodgkin lenfoma görülme riski genel topluma göre üç kat artar (11). Ancak çalışmada yayınlarda az rastlanan EBV enfeksiyonlarının eşlik ettiği Hodgkin Lenfoma tablosu, %1,3 oranında bulundu.

Hemofagositik sendrom EBV enfeksiyonunun nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur (12). Ateş, karaciğer-dalak büyüklüğü, pansitopeni, kemik iliğinde hemofagositik hücrelerle ve yaygın damar içi pıhtılaşmayla kendini gösterir. Ölüm %30-40 bildirilmektedir (13,14). Çalışmada üç olguda (%0,8) EBV ile ilişkili hemofagositik sendrom tanısı konuldu. Yoğun Bakım Birimi'nde plazmaferez, IVIG ve pıhtılaşma faktörlerinin replasmanı, antikoagülan tedavi uygulandı ve hastalık tedavi edildi.

Enfeksiyonun erken döneminde lökopeni veya normal lökosit sayısı saptanabilir. Çalışmada lökopeni %5,6 oranında bulunmuştur. Olgular daha geç dönemlerde başvurdukları için daha sıklıkla lökosit sayısı normal bulunmuştur. Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarında görülen trombositopeni, IgM'ye karşı oluşan IgG yapısındaki antitrombosit antikorları ile ilişkili olabilir (15). Çalışmamızda olguların yalnızca %4,8'inde trombositopeni saptanmıştı.

Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının %10-20'sinde karaciğer büyüklüğü görülürken, aminotransferaz düzeylerinde yükselme %80, klinik olarak saptanabilen sarılık ise %5 oranında bulunur (16,17). Arslan ve ark. (18) bildirdiği karaciğer yetersizliği ise son derecede nadirdir. Çalışmada karaciğer büyüklüğü %21,4, hepatit tablosunda transaminaz yüksekliği %4,1 oranında görülmüştür. Sarılık ve karaciğer yetersizliği bulgularına ise rastlanılmamıştır.

Tanıda en sık kullanılan EBV VCA IgM ve EBV VCA IgG antikor pozitifliği. Tanı için EBV VCA IgM pozitifliği değerlidir. Çapraz reaksiyonları ve yalancı pozitifliği dışlamak için IgG'nin pozitifleşmesi önemlidir (19,20). Çalışmamızda EBV VCA IgM ile IgG antikorları olguların yarısından fazlasında başlangıçta birlikte (%67,2) pozitifken, %32,8'inde yalnız EBV VCA IgM antikoru pozitif. Bu olgularda EBV VCA IgG antikorları 2-3 hafta sonra pozitifleşti. Tüm olgularda EBV enfeksiyonu tanısı klinik ve hematolojik bulguların yanı sıra, serolojik olarak da konulmuş oldu.

Sonuç olarak, çocuklarda enfeksiyöz mononükleoz klasik bulguların dışında farklı klinik bulgulara neden olabilir. Kesin tanı için EBV VCA IgM antikorları değerlidir ancak yalancı pozitifliği dışlamak için EBV VCA IgG antikorlarının pozitifleşmesi önem taşır.

### Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

### Kaynaklar

- Katz BZ, Miller G. Epstein-Barr virus infections. In: Katz SL, Gers-hon AA, Hotez PJ, (eds). *Krugman's infectious diseases of children*. 10<sup>th</sup> edit. London: Mosby, 1998: 98-115.
- Fidan I, Yüksel S, İmir T. Değişik yaş gruplarında Epstein-Barr virüs antikorlarının araştırılması. *J Infect* 2005; 19: 453-6.
- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-92.
- Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 1110-4.
- Lawrence DW. Herpesviruses. In: Walter RW, Merle AS (eds). *Current diagnosis and treatment in infectious diseases*. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill, 2001: 401.
- Baumgarten E, Herbst H, Schmitt M, Seeger KH, Schulte-Over-Berg U, Henze G. Life-threatening infectious mononucleosis: is it correlated with virus-induced T cell proliferation? *Clin Infect Dis* 1994; 19: 152-6.
- Barranco M, Vidal J, Quintero L, Vives-Corróns JL, Jiménez de Anta MT. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoproliferative syndromes in patients without immunodeficiency. *Sangre* 1995; 40: 383-7.
- Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 63-7.
- Uemura K, Otani H, Sakamoto K, et al. Hand-mirror cells acute lymphoblastic leukemia (L3). *Rinsho Byori* 1995; 43: 1173-7.
- Zorbala-Mallios H, Sutton RN, Emond RT. EB-virus-specific IgM and IgG antibodies in first-degree relatives of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1975; 50: 137-41.
- Schooley RT. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). *Mandell Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; 1364.
- Risdall R J, Mc Kenna RW. Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- Cwiklińska M, Czogała M, Balwierz W, et al. Hemophagocytic syndrome in children with different underlying conditions. *Przegl Lek* 2010; 67:430-5.
- Jin YK, Xie ZD, Yang S, Lu G, Shen KL. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China. *Chin Med J* 2010; 123: 1426-30.
- Sevilla DW, El-Mallawany NK, Emmons FN, et al. Spectrum of childhood Epstein-Barr virus-associated T-cell proliferations and bone marrow findings. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 28-37.
- Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, et al. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med* 2011 ; 22:73-6.
- Shaw NJ, Evans JH. Short reports. Liver failure and Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child* 1988; 63: 432-3.
- Arslan N, Akman H, Sayan M, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna ikincil gelişen hepatik yetmezlik. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 47-9.
- Cengiz AB, Cultu-Kantarolu O, Seçmeer G, Ceyhan M, Kara A, Gürgey A. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Türk J Pediatr* 2010; 52: 245-54.
- deOry F, Guisasola ME, Sanz JC, García-Bermejo I. Evaluation of four commercial systems for the diagnosis of Epstein-Barr virus primary infections. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 444-8.