Mixed Hemolytic Anemia and Cholestatic Hepatitis Associated with Epstein-Barr Virus Infection

Anemia Hemolítica Mista e Hepatite Colestática Associadas à Infeção pelo Vírus Epstein-Barr

Mariana Certal[1], Rita Magalhães[1], Sofia Teixeira[1], Sónia Carvalho[1]

Abstract:

Epstein-Barr virus (EBV) infection is quite common and is mostly asymptomatic. However, although rare, complications can be potentially severe.

This is the case of a previously healthy 19-year-old female patient admitted to the emergency department with fever, jaundice, dark urine, abdominal pain, and periorbital edema. On examination, she was febrile, jaundiced, with hepatomegaly and tenderness in the right upper quadrant and epigastric region. Laboratory tests revealed mixed hemolytic anemia, with a direct antiglobulin test positive for IgG, IgM, and C3d, and a positive cold agglutinin test. A mixed-pattern hepatitis was also identified, along with hyperferritinemia and elevated transaminases. Abdominal ultrasound showed hepatosplenomegaly. EBV serology and viral load were positive. Treatment with prednisolone at 1 mg/kg was initiated, with progressive clinical and laboratory improvement.

Our case describes two rare presentations of EBV and highlights the importance of an accurate diagnosis for the early initiation of specific therapy.

Keywords: Anemia, Hemolytic, Autoimmune; Cholestasis; Epstein-Barr Virus Infections; Hepatitis.

Resumo:

A infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) é bastante comum e, na maioria dos casos, decorre de forma assintomática. No entanto, embora raras, as complicações podem ser potencialmente graves.

Apresentamos o caso de uma doente do sexo feminino, de 19 anos, previamente saudável, que foi admitida no serviço de urgência por febre, icterícia, colúria, dor abdominal e edema peri-orbitário. Apresentava-se febril, ictérica, com hepatomegalia e dor à palpação do hipocôndrio direito e epigastro. A investigação laboratorial revelou anemia hemolítica mista, com teste de antiglobulina direta positivo para IgG, IgM e C3d, e pesquisa de crioglutininas positiva. Foi ainda identificada hepatite com padrão misto e hiperferritinemia. A ecografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia. As imunoglobulinas contra o VEB e a carga viral foram positivas. Instituiu-se terapêutica com prednisolona 1 mg/kg com melhoria progressiva.

Este caso descreve duas formas de apresentação raras do VEB, reforçando a necessidade do seu reconhecimento para estabelecimento de terapia dirigida.

Palavras-chave: Anemia Hemolítica Autoimune; Colestase; Hepatite; Infeção pelo Vírus Epstein-Barr.

Introdução

A infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) afeta mais de 90% da população mundial.[1] Apresenta-se, geralmente, de forma assintomática podendo, em algumas circunstâncias, causar mononucleose infeciosa.[2] Estima-se que cerca de 30% a 50% das primoinfeções em adolescentes e adultos jovens se manifestem com mononucleose infeciosa.[3] Nos países desenvolvidos, a primoinfeção ocorre habitualmente na adolescência ou nos adultos jovens, estando a gravidade da sintomatologia relacionada com a resposta imunológica.[2] O diagnóstico de mononucleose infeciosa é presuntivo, baseado na associação clinico-laboratorial de sintomas típicos e linfócitos atípicos, podendo ser confirmado por testes serológicos que podem ser inespecíficos, como os anticorpos heterófilos, e específicos, como os anticorpos contra antigénios do VEB.[4] A infeção habitualmente é subclínica durante a infância podendo, no entanto, ser francamente sintomática durante a adolescência. Inicialmente, existe um período prodrómico com astenia, anorexia e mialgias, seguindo-se o desenvolvimento de esplenomegalia e/ou hepatomegalia.[1,2]

A falência hepática aguda é rara mas, quando ocorre, constitui a principal causa de morte nos doentes com infeção aguda por VEB.[5] Por outro lado, o envolvimento hepático ligeiro é frequente, geralmente assintomático e autolimitado, caracterizando-se por uma elevação das aminotransferases três vezes superior ao limite superior, com resolução completa em duas a seis semanas.[6] Em contrapartida, a hepatite colestática, caracterizada por hiperbilirrubinémia direta e elevação da fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase (γ-GT), é

[1]Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde (ULS) de Trás-os-Montes e Alto Douro

https://doi.org/10.24950/rspmi.2660

uma manifestação menos comum, ocorrendo em cerca de 5% dos casos clínicos descritos.[7,8] Nestes casos, o nível de aminotransferases é significativamente superior em comparação com o grupo que não apresenta colestase, estando descrito valores sete vezes acima do limite superior.[9]

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma complicação relativamente rara da mononucleose infeciosa, ocorrendo em aproximadamente 1% a 3% destes doentes.[10-13] A sua patogénese neste contexto é desconhecida, suspeitando-se de uma função inadequada das células B após a infeção. A AHAI pode ser classificada em quente ou fria com base nos anticorpos envolvidos e dependendo da temperatura ideal em que reagem com os antigénios dos eritrócitos.[14] A AHAI quente pode ser primária (idiopática) ou secundária, estando descrita a sua associação a doença oncológica, doenças do tecido conjuntivo, inflamatórias, infeções (especialmente virais) ou fármacos.[14] Embora a associação entre VEB e AHAI fria esteja bem documentada, são poucos os casos descritos de AHAI quente ou mista associada a este vírus.[10-13]

Apresentamos o caso de uma doente previamente saudável, cuja infeção pelo VEB se manifestou com anemia hemolítica mista e hepatite colestática, evidenciando que, apesar de raras, as complicações associadas a esta infeção podem ser graves, sendo essencial o seu reconhecimento precoce.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 19 anos, sem antecedentes de relevo, admitida no serviço de urgência por febre, icterícia, colúria, dor abdominal e edema peri-orbitário com duas semanas de evolução (Fig. 1A). Referia toma habitual de contracetivo oral e início recente de mirtazapina. Ao exame objetivo, apresentava pressão arterial de 123/74 mmHg, frequência cardíaca de 81 bpm, temperatura axilar de 38,4ºC, com icterícia da pele e escleróticas (Fig. 1B), hepatomegalia e dor à palpação do hipocôndrio direito e epigastro, com sinal de Murphy vesicular negativo.

Nos exames laboratoriais, apresentava anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 10,3 g/dL) e critérios de hemólise, com reticulocitose (4,87%), elevação da lactato desidrogenase (LDH 1291 U/L), haptoglobina indetetável (0 mg/dL) e bilirrubina indireta de 2,1 mg/dL. Verificou-se ainda elevação das transaminases cerca de quatro vezes o limite superior do normal, com padrão colestático: aspartato transaminase (AST) 160 U/L, alanina transaminase (ALT) 149 U/L, gama-glumatil transpeptidase (γ-GT) 68 U/L, fosfatase alcalina (FA) 130 U/L e bilirrubina total/direta de 9,3/7,2 mg/dL. O teste de antiglobulina direta foi positivo para IgG, IgM e C3d; o eluado foi negativo e a pesquisa de crioglutininas, positiva (Tabela 1).

A ecografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia moderada, sem dilatação das vias biliares ou sinais de colecistite. A pesquisa de anticorpos heterófilos foi positiva. As serologias para o VEB revelaram *viral capside antigen* (VCA) IgM reativo IgG não reativo e Epstein-Barr *nuclear antigen* (EBNA) negativo. A carga viral do Epstein-Barr foi de 743 cópias/mL. As serologias para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e hepatites víricas A e C foram negativas. A serologia para o vírus da hepatite B foi compatível com imunização prévia (anticorpo anti-HBs positivo, com antigénio HBs e anticorpo anti-HBc negativos).

A doente foi internada para vigilância e controlo sintomático, registando-se uma melhoria clínica e analítica inicial. Contudo, ao 4.º dia de internamento, verificou-se um agravamento da anemia hemolítica, com hemoglobina de 8,7 g/dL, presença de aglomerados eritrocitários no esfregaço de sangue periférico e reaparecimento de crioglutininas positivas. Foram excluídas outras causas de hemólise, incluindo defeitos da membrana eritrocitária. Nessa altura, iniciou terapêutica com prednisolona 1 mg/kg com melhoria clínica e analítica progressiva. Teve alta para o domicílio com corticoterapia em esquema de desmame. Foi reavaliada ao 3º dia de corticoterapia, apresentando-se assintomática e com melhoria analítica (Tabela 2).

Discussão

Embora a maioria das infeções pelo VEB seja assintomática, estas podem manifestar-se por sintomas inespecíficos, como queixas respiratórias superiores, adenopatias cervicais e sintomas constitucionais.[2] No entanto, existem outras apresentações menos comuns que devem ser consideradas, uma vez que este vírus pode afetar virtualmente qualquer órgão ou sistema.

A anemia hemolítica é uma complicação rara mas potencialmente fatal, possivelmente relacionada à disfunção das células B após a infeção pelo VEB.[5]



Figura 1: Edema peri-orbitário (**A**) e icterícia das escleróticas (**B**).

Tabela 1: Estudo analítico à admissão.

Análises clínicas				
Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência	Parâmetro	Resultado
Hemoglobina	10,3	12 - 16 g/dL	Anti-CMV	
Leucócitos	9970	4 000 - 11 000/µL	IgG	reativo
Plaquetas	123000	150 000 - 400 000/µL	IgM	não reativo
VS	7	0 – 15 mm/1ªh	Antigénio HBs	negativo
PCR	3,5	< 0,5 mg/L	Anti-Hbs	reativo
Ureia	20	0-50 mg/dL	Anti-VHC	não reativo
Creatinina	0,6	0,6 - 1,1 mg/dL	Anti-VIH	não reativo
Sódio	134	135 - 147 mEq/L	EBNA	negativo
Potássio	4,5	3,7 - 5,1 mEq/L	Anti-EBNA (VEB)	não reativo
AST	160	< 35 U/L	Anti-VHA	
ALT	149	< 33 U/L	Total	reativo
γ-GT	68	7-32 U/L	IgM	não reativo
FA	130	35-105 U/L	Anti-VIH	
LDH	1291	135-214 U/L	IgG	não reativo
Ferritina	1294	15-150 ng/mL	IgM	não reativo
Ferro	165	37-145 µg/dL	Anti-VCA (VEB)	
CFF	343	228-428 µg/dL	IgG	não reativo
BT	9,3	< 1,2 mg/dL	IgM	reativo
BD	7,2	< 0,3 mg/dL	AH	positivo
Triglicerídeos	182	< 150 mg/dL	TAD	positivo
Fibrinogénio	217	200 – 400 mg/dL	Eluado	negativo
Reticulócitos	4,87 0,143	0,5%-2,5% 0,025-0,090 x10^{12}/L	ANA e ANCA (imunoblot)	negativo
Imunoglobulinas			Rosa Bengala	negativo
IgG	1154	650-1 500 mg/dL	Reação de Wright	negativo
IgA	188	78-312 mg/dL	Reação de Widal	negativo
IgM	282	55-300 mg/dL		
Haptoglobina	0	30-200 mg/dL		
INR	1,05	<1,2		
aPTT	29	27-38 seg		

AH anticorpos heterófilos (pesquisa quantitativa), ALT alanina transaminase, aPTT tempo de tromboplastina parcial ativada, AST aspartato transaminase, BD bilirrubina direta, BT bilirrubina total, CFF capacidade de fixação do ferro, FA fosfatase alcalina, Ig Imunoglobulina, INR *international normalized ratio*; LDH lactato desidrogenase, PCR proteína C reativa, TAD teste antiglobulina direta, VS velocidade de sedimentação, γ-GT gama-glutamil transpeptidase.

Tabela 2: Estudo analítico após a alta clínica.

Análises clínicas		
Parâmetro	3º dia de corticoterapia	Intervalo de referência
Hemoglobina	10,3	12 - 16 g/dL
Leucócitos	7 600	4 000 - 11 000/µL
Plaquetas	364 000	150 000 - 400 000/µL
AST	30	< 35 U/L
ALT	73	< 33 U/L
γ-GT	65	7-32 U/L
FA	128	35-105 U/L
BT	1,6	< 1,2 mg/dL
BD	1,4	< 0,3 mg/dL
Reticulócitos	12,5 0,368	0,5-2,5% 0,025-0,090 x10^{12}/L

AH anticorpos heterófilos (pesquisa quantitativa), ALT alanina transaminase, aPTT tempo de tromboplastina parcial ativada, AST aspartato transaminase, BD bilirrubina direta, BT bilirrubina total, CFF capacidade de fixação do ferro, FA fosfatase alcalina, Ig imunoglobulina, INR *international normalized ratio*; LDH lactato desidrogenase, PCR proteína C reativa, TAD teste antiglobulina direta, VS velocidade de sedimentação, γ-GT gama-glutamil transpeptidase.

No caso clínico apresentado, alterações laboratoriais compatíveis, nomeadamente hemoglobina baixa, reticulocitose, LDH elevada e haptoglobina não quantificável confirmaram a presença de anemia hemolítica. Destaca-se o facto do teste de antiglobulina direta ter sido positivo para IgG, IgM e C3d, com pesquisa de crioglutininas positiva, compatível com anemia hemolítica mista, isto é, com coexistência de anticorpos frios e quentes.

A AHAI de tipo frio associada ao vírus Epstein-Barr envolve anticorpos IgM que reagem com glóbulos vermelhos, ativando o complemento e produzindo C3b, que se deposita na membrana celular. Em temperaturas frias, o C3b ativa o C5, causando hemólise intravascular e, ao aquecer, a IgM dissocia-se, mas o C3b leva à hemólise extravascular no baço. Por outro lado, na anemia por anticorpos quentes, autoanticorpos IgG marcam glóbulos vermelhos para destruição pelos macrófagos no baço e fígado.[10,12,14]

Apesar da presença de critérios laboratoriais de hemólise desde o momento da admissão, a corticoterapia só foi iniciada ao 4.º dia de internamento, após agravamento da anemia e reaparecimento da positividade para crioglutininas. Esta abordagem conservadora foi inicialmente adotada devido à melhoria clínica e laboratorial nos primeiros dias. Contudo, perante a progressão da hemólise, optou-se pelo início de prednisolona 1 mg/kg, com boa resposta clínica e analítica. A literatura descreve a utilização de corticoterapia como primeira linha no tratamento da AHAI quente, embora o seu uso em formas mistas ou frias associadas ao VEB seja baseado essencialmente em relatos de caso. Em casos graves ou refratários, pode ser considerada a associação de imunoglobulina intravenosa ou outros imunossupressores.[15]

Relativamente ao tratamento antivírico, apesar de ter sido alvo de estudo em diversos contextos, não há evidência robusta que comprove benefício claro dos antivíricos (como o aciclovir) na mononucleose infeciosa ou nas complicações imunomediadas associadas ao VEB. Assim, o seu uso permanece controverso e geralmente não recomendado, exceto em contextos específicos como em doentes imunocomprometidos ou com doença linfoproliferativa associada ao VEB.[15]

Destaca-se ainda, no caso apresentado, o nível significativamente elevado de ferritina sérica 1294 ng/mL. Embora esta alteração possa ser multifatorial, incluindo a resposta de fase aguda à infeção pelo VEB, a elevação muito marcada da ferritina associada a uma proteína C reativa (PCR) baixa tem sido amplamente descrita na infeção por VEB: a ferritina sérica aumenta com a gravidade da doença, enquanto a PCR permanece inespecífica, sugerindo o envolvimento de vias inflamatórias separadas.[16-18] Por outro lado, a ferritina alta também pode resultar de anemia hemolítica crónica mas, nesta doente, foi principalmente devido a uma hemólise aguda induzida pelo VEB. Além disso, os estudos têm demonstrado que a infeção pelo VEB por si só, sem hemólise, conduz a um aumento da ferritina como reagente de fase aguda com uma média de 431 ng/mL.[19] Os valores seriados de ferritina sérica da doente voltaram gradualmente ao normal com a resolução da infeção, reforçando a importância avaliar este parâmetro e sinalizá-lo como biomarcador se houver suspeita clínica de infeção por VEB.

Perante a marcada elevação da ferritina sérica, em associação com febre, anemia, elevação das transaminases e esplenomegalia, impôs-se a exclusão de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH), síndrome hiperinflamatória grave frequentemente desencadeada por infeções víricas, nomeadamente pelo VEB. Os critérios diagnósticos propostos pelo protocolo HLH-2004 incluem: febre, esplenomegalia, citopenias em ≥2 linhagens, hipertrigliceridémia (≥265 mg/dL), hipofibrinogenémia (≤150 mg/dL), ferritina ≥500 ng/mL, atividade diminuída de células NK e evidência histológica de hemofagocitose.[20] No presente caso, apesar da hiperferritinémia, apenas uma linhagem hematopoiética estava comprometida, os triglicerídeos estavam abaixo do limiar (182 mg/dL), o fibrinogénio encontrava-se normal (217 mg/dL) e a febre foi autolimitada. A ausência de critérios adicionais, aliada à resposta favorável à corticoterapia, permitiu excluir LHH. Ainda assim, perante quadros sistémicos associados a VEB, este diagnóstico deve ser considerado precocemente, dada a sua elevada morbilidade e necessidade de tratamento dirigido.

Por outro lado, a infeção aguda por VEB está frequentemente associada a alterações analíticas hepáticas, refletindo sobretudo lesão hepatocelular e colestática.[16] De facto, até 90% dos doentes apresentam elevação assintomática das enzimas hepáticas, e cerca de 50% a 75% evidenciam esplenomegalia.[16] No presente caso, observou-se uma hiperbilirrubinémia predominantemente direta (77%), com elevações significativas das transaminases (AST e ALT), γ-GT e fosfatase alcalina, configurando um padrão de lesão hepática mista, com predomínio colestático, compatível com hepatite colestática induzida por VEB.

O mecanismo da hepatite colestática permanece desconhecido, com sugestões como dano oxidativo, infeção direta dos linfócitos no epitélio biliar, diminuição da atividade dos sistemas de transporte sinusoidal e canalicular induzida por citocinas, e disfunção dos organelos dos hepatócitos.[19] Ao contrário do que se observa noutras hepatites víricas, não é habitual a presença de necrose hepatocelular extensa nas biópsias, predominando alterações como edema, vacuolização dos hepatócitos e infiltração periportal mononuclear.[9]

Adicionalmente, no caso descrito, a elevação marcada da ferritina sérica poderá ter contribuído para a lesão hepática por via indireta. Ainda que a hiperferritinémia seja, em grande parte, explicada pela resposta de fase aguda à infeção e pela hemólise concomitante, níveis muito elevados de ferritina têm potencial efeito citotóxico e pró-oxidativo, podendo agravar a lesão hepática em contexto inflamatório sistémico.

Conclusão

O caso descrito evidencia duas manifestações raras, mas reconhecidas, da infeção pelo vírus Epstein-Barr: a hepatite colestática e a anemia hemolítica autoimune. A apresentação clínica atípica, com icterícia marcada e evidência laboratorial de hemólise, ilustra a necessidade de considerar o VEB como diagnóstico diferencial em quadros sistémicos com envolvimento hepático e hematológico. A resposta favorável à corticoterapia reforça o seu papel potencial em complicações imunomediadas. Apesar da maioria das infeções por VEB terem um curso benigno e autolimitado, não exigindo terapêutica específica, perante manifestações clínicas mais graves ou atípicas, como no caso descrito, a instituição de tratamento dirigido pode ser fundamental para a recuperação. Este caso sublinha a importância de um elevado índice de suspeição clínica para o diagnóstico de complicações raras do VEB e da sua abordagem terapêutica atempada, com vista a prevenir morbilidade significativa. ■

Apresentações Prévias

O caso clínico foi apresentado no 30º Congresso Nacional de Medicina Interna.

Contributorship Statement:

MC - Data analysis and interpretation; preparation and writing of the manuscript
RM, ST - Data collection and interpretation; preparation of the manuscript
SC - Writing, analysis, and revision of the manuscript
All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição:

MC - Análise e interpretação de dados, elaboração e redação do manuscrito
RM, ST - Recolha e interpretação de dados, elaboração do manuscrito
SC - Redação, análise e revisão do manuscrito
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.
Patient Consent: Consent for publication was obtained.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.
Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.
Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© 2026 SPMI Journal. This is an open-access article under the CC BY-NC 4.0. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.
© 2026 SPMI Journal. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC 4.0. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author/Autor Correspondente:

Mariana de Sousa Certal Gomes - marianacertal@hotmail.com
Unidade Local de Saúde (ULS) de Trás-os-Montes e Alto Douro
Avenida da Noruega, 5000-508, Vila Real, Portugal

Recebido / Received: 13/11/2024
Aceite / Accepted: 30/04/2025
Published Online / Publicado Online: 04/08/2026
Publicado / Published: 30/10/2026

REFERÊNCIAS

1. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin Microbiol Rev. 2011;24:193-209. doi: 10.1128/CMR.00044-10.
2. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. Am Fam Physician. 2015;91:372-6.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2010;3621993-2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
4. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. Cell. 2022;185:3652-70. doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026.
5. Demirdal T, Demirturk N. A rare presentation on EBV hepatitis. Eur J Gen Med. 2007;4:33-5.
6. Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. South Med J. 2006;99:544-7. doi: 10.1097/01.smj.0000216469.04854.2a.
7. Barreales M, Pérez-Carreras M, Meizoso T, Garrido M, Masedo A, Colina F, et al. Epstein-Barr virus infection and acute cholestatic hepatitis. An Med Interna 2006;23:483–6. doi: 10.4321/s0212-71992006001000006.
8. Demirdal T, Dermirtuk N. A rare presentation on EBV hepatitis. Eur J Gen Med 2007;4:33–5. doi: 10.29333/ejgm/82424
9. Shkalim-Zemer V, Shahar-Nissan K, Ashkenazi-Hoffnung L, Amir J, Bilavsky E. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr Virus in a pediatric population. Clin Pediatr. 2015;54:1-5. doi: 10.1177/0009922815570618.
10. Fernandes M. Warm agglutinin autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein Barr virus. Chest. 2021;160:0. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.918.
11. Abidoye O, Adewunmi C, Macherla S. A case of warm autoimmune hemolytic anemia secondary to Epstein-Barr virus infection. Cureus. 2022;14:e26371. doi: 10.7759/cureus.26371.
12. Berentsen S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. Front Immunol. 2020;11:590. doi: 10.3389/fimmu.2020.00590.
13. Teijido J, Tillotson K, Liu JM. A rare presentation of Epstein-Barr virus infection. J Emerg Med. 2020;58:275-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.043.
14. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. N Engl J Med. 2021;385:1407-19. doi: 10.1056/NEJMra2033982.
15. Maldonado RM, Toro OC. Anemias hemolíticas autoimunes, diagnóstico y tratamiento. Revista Hematología. 2019;24:70-80.
16. Theodory B, Dopp M, Swisher AR, Flores RM, Robb PM. Epstein-Barr virus induced acute hepatitis with hyperferritinemia: a rare presentation. IDCases. 2023;33 :e01872. doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01872.
17. Trivedi D, Szinte J, Hasan S, Jodoin K, Patel V, Smith L, et al. Epstein-Barr acute viral hepatitis with hyperferritinemia presents as obstructive cholangitis. Cureus. 2024;16:e54614. doi: 10.7759/cureus.54614.
18. Thoufeeq MH, Ali Khan SL, Jain SK, Al-Shakerchi H, Hussain M. A case of acute infectious mononucleosis presenting with very high ferritin. World J Gastroenterol. 2007;13:637-8. doi: 10.3748/wjg.v13.i4.637.
19. van de Veerdonk FL, Wever PC, Hermans MH, Kullberg BJ, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. IL-18 serum concentration is markedly elevated in acute EBV infection and can serve as a marker for disease severity. J Infect Dis. 2012;206:197-201. doi: 10.1093/infdis/jis335.
20. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31. doi: 10.1002/pbc.21039