

## **Trombocitopenia inmune primaria e infección por citomegalovirus y Epstein Barr virus: autoinmunidad versus inmunosupresión**

Immune thrombocytopenia primary and cytomegalovirus, Epstein Barr virus infection: immunosuppression versus autoimmunity

Yamila Adams Villalón<sup>1\*</sup>

Dunia Castillo González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

\* Autor para la correspondencia: ([rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu))

### **RESUMEN**

La trombocitopenia inmune primaria está asociada con múltiples factores que pueden conducir a la pérdida de autotolerancia a los antígenos en la superficie de las plaquetas y los megacariocitos. Varios agentes infecciosos han sido implicados. Los virus herpes debido a la alta prevalencia en la población y el tropismo por las células linfoides se han relacionado con el desarrollo de esta entidad. Se realizó una revisión bibliográfica utilizando motores de búsqueda como Ebsco y Pubmed que permitió el acceso a artículos relacionados en revistas arbitradas. Se recolectó y organizó información sobre la implicación de la infección por citomegalovirus y EBV en el desarrollo de trombocitopenia inmune primaria. La mayoría de los artículos indican que en estos virus, la naturaleza no citolítica de la replicación favorece el tiempo de interacción y modulación en las células huésped que son frecuentemente linfocitos B, T y asesinas naturales. El diagnóstico oportuno y la terapia adecuada en estos pacientes contribuyen a la inmunomodulación de la autorreactividad y eliminación viral que, a la luz de los conocimientos actuales, es esencial para el tratamiento clínico integrado. Es necesario considerar el monitoreo del estado serológico y molecular de estos herpes virus, en pacientes en los que la historia natural de la enfermedad

sugiere su asociación, especialmente en trombocitopenia inmunitaria primaria o secundaria; por el alto nivel de relación de los mecanismos de producción de la autoinmunidad, la dismielopoiesis y la linfoproliferación, con la patogénesis de la infección por estos virus.

**Palabras clave:** trombocitopenia inmune primaria, Epstein Barr virus, citomegalovirus.

## **ABSTRACT**

Primary immune thrombocytopenia is associated with multiple factors that may lead to loss of self-tolerance to the antigens on the surface of platelets and megakaryocytes. Several infectious agents have been implicated. Herpes viruses due to the high prevalence in the population and tropism by the lymphoid cells have been related to the development of this entity. A bibliographic review was made using search engines such as Ebsco and Pubmed that allowed access to related articles in magazines arbitrated. Information was collected and organized that involved the role of cytomegalovirus and EBV infection in the development of ITP. Most of the articles indicate that in these viruses, the non-cytolytic nature of replication favors the time of interaction and modulation on host cells that are frequently B, T and natural killer lymphocytes. Timely diagnosis and appropriate therapy in these patients contributes to the immunomodulation of self-reactivity and viral elimination, in the light of current knowledge, is essential for integrated clinical treatment. Consider monitoring the serological and molecular status of these herpes viruses in patients in whom the natural history of the disease suggests their association, especially in primary or secondary immune thrombocytopenia; by the high level of relation of the mechanisms of production of the autoimmunity, the dysmielopoiesis and the lymph proliferation with the pathogenesis of the infection by these viruses.

**Keywords:** primary thrombocytopenia immune, Epstein Barr virus, citomegalovirus.

Recibido: 27/02/2018

Aceptado: 06/11/2018

## **INTRODUCCIÓN**

La trombocitopenia, que se define como un recuento de plaquetas por debajo de  $150 \times 10^9/L$ , es un hallazgo que puede producirse por múltiples causas y mecanismos fisiopatológicos (infecciones, fármacos, embarazo, mielodisplasia, entre otras). Es probable que la trombocitopenia inmune primaria (conocido por las siglas PTI) sea la entidad que ha experimentado mayor avance en los últimos años, tanto en el conocimiento de su etiopatogenia como en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento.

La PTI primaria es una enfermedad caracterizada por una disminución aislada de la cifra de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^9/L$  y en ausencia de una causa desencadenante.

La PTI ha sido clasificada según la edad del paciente, la duración del proceso y la etiología debido al hecho de que varias entidades clínicas pueden estar asociadas a su desarrollo, clínicamente indistinguible de la clásica PTI primaria.<sup>(1)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta de la PTI es difícil de estimar por su variabilidad en diferentes poblaciones y la complejidad de su diagnóstico. Tiene una tendencia bimodal con un pico de mayor incidencia en menores de 18 años y el segundo entre 75 a 84 años.<sup>(2)</sup>

En la infancia se han comunicado de 40 a 50 casos por millón/año y afecta por igual a ambos sexos.<sup>(3)</sup> Tiene un pico de incidencia entre 5 y 6 años, por lo general aparece después de una infección viral aparente, aunque también puede asociarse con las inmunizaciones con vacunas frente a virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, parotiditis), entre otras causas. Tiende a ser autolimitada, con aproximadamente 80 % de resolución espontánea en 6 meses.<sup>(3-6)</sup>

En los adultos, por el contrario, la PTI primaria generalmente se desarrolla como una enfermedad crónica, asociada comúnmente al desarrollo posterior de conectivopatías, leucemias y cánceres no linfoides.<sup>(7,8)</sup> Tiene una tendencia a ser mayor en el sexo femenino, en una proporción 3:1, especialmente en mujeres en edad reproductiva y este predominio se disipa con la edad.<sup>(9)</sup>

Estudios epidemiológicos recientes demuestran un aumento evidente en la incidencia de la PTI primaria en el adulto (de 16 a 27 nuevos pacientes diagnosticados por millón al año). La

incidencia aumenta con la edad, y es mayor la incidencia específica en el grupo de pacientes con más de 60 años.<sup>(10)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad cuyo manejo diagnóstico y terapéutico ha sido siempre controvertido.<sup>(2)</sup> A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos, el diagnóstico sigue siendo de exclusión, ya que no hay ningún parámetro clínico ni analítico que permita establecerlo con certeza en la práctica médica.

El principal problema clínico es el riesgo aumentado de hemorragia, sin una correlación exacta con las cifras de plaquetas. La mayoría de los pacientes están asintomáticos o tienen petequias, hematomas o equimosis aislados en piel o mucosas. Sin embargo, algunos casos pueden sufrir hemorragias más graves a nivel cutáneo, mucoso, gastrointestinal o incluso intracraneal (0,1-0,5 %).<sup>(10)</sup>

Las decisiones terapéuticas se deben tomar orientadas a prevenir las hemorragias de relevancia clínica y las recomendaciones basadas exclusivamente en las cifras de plaquetas son muy controvertidas.<sup>(11-13)</sup>

## ETIOPATOGENIA

En la patogenia de la PTI están involucrados múltiples factores que generan un trastorno inmunológico complejo cuyo mecanismo fisiopatológico central es la pérdida de la autotolerancia a los antígenos propios localizados en la superficie de las plaquetas y los megacariocitos.

Se han implicado alteraciones de distintas fases de la modulación inmune mediada por linfocitos B y T.

Este trastorno puede ser resultado de un defecto en células T cooperadoras (Th, por sus siglas en inglés) que pudiera directamente activar las células B y llevarlas a diferenciarse y a secretar autoanticuerpos, especialmente de la clase IgG.<sup>(14)</sup>

La producción de anticuerpos frente a glicoproteínas plaquetarias contribuye con la opsonización y posterior fagocitosis de macrófagos esplénicos mediados por los receptores de baja afinidad tipo Fc $\gamma$ RIIA y Fc $\gamma$ RIIIA cuyo polimorfismo interviene en la variabilidad clínica de estos pacientes. <sup>(5,15-17)</sup>

Altos niveles plasmáticos de factor de activación de células B (BAFF, por sus siglas en inglés) acompañan al defecto de células T, con un aumento de la supervivencia, no solo de las células CD8+ sino también de las CD19+, y reducción marcada de las células B de memoria. Es por ello que se describe acción de las células T citotóxicas en la lisis plaquetaria que incluye la inversión del índice CD4/CD8. <sup>(14, 18)</sup>

La disrupción de células T y B reguladoras y el aumento del número y actividad de las células asesinas naturales (NK del inglés *natural killer*) son algunas de las evidencias de la implicación de los linfocitos T en la patogenia de la PTI. <sup>(19)</sup> Estudios recientes plantean que las células Th17 y Th22, pueden participar en el desarrollo de la PTI. <sup>(20)</sup> La consecuencia es un acortamiento de la supervivencia plaquetaria debido a destrucción extravascular, fundamentalmente esplénica; incremento en la muerte celular programada y disminución en la producción plaquetaria. <sup>(19)</sup>

A la perturbación del repertorio inmune se une el mimetismo molecular como otro de los mecanismos que explican la producción de autoanticuerpos. Se trata de una reacción cruzada, por similitudes estructurales entre antígenos de los patógenos con los autoantígenos derivados de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria. <sup>(13, 21-23)</sup>

Este mecanismo es frecuentemente invocado en cuadros iniciales y persistentes de PTI donde existe el antecedente de la infección. Varios agentes infecciosos han sido implicados en la etiología de esta forma de trombocitopenia como: citomegalovirus (CMVH), virus de varicela zoster, rubéola, virus de la hepatitis B y C (HCV, HBV), Epstein Barr virus (EBV), parvovirus B19 y, más recientemente, *Helicobacter Pylori*; que en caso de infecciones persistentes se ha asociado a la cronicidad por la modulación inmune que genera. <sup>(21-24)</sup>

Los virus al ser organismos intracelulares obligados tienen la capacidad especial de modular el metabolismo de la célula hospedera. En particular los herpes virus tienen una elevada prevalencia en sus hospederos naturales en infecciones latentes. El carácter no citolítico de su replicación favorece el tiempo de interacción y modulación sobre las células hospederas que frecuentemente

son linfocitos B, T, NK y aunque pueden infestar a otros grupos celulares se asocian a procesos linfoproliferativos.<sup>(25)</sup>

De forma particular se han estudiado los vínculos de CMVH y EBV al desarrollo de la PTI primaria, por la alta prevalencia en la población y el tropismo por las células precursoras.

## CMVH Y PTI PRIMARIA

La infección por CMVH es ubicua con una distribución mundial y se asocia con enfermedades oportunistas. La transmisión de este virus en la población general depende del contacto directo con las secreciones corporales. Los países en vías de desarrollo muestran una transmisión desde etapas tempranas de la vida, mientras que en las áreas más desarrolladas la transmisión muestra un rango más amplio de patrones. Los individuos pueden escapar en la infancia temprana y permanecer susceptibles durante la vida fértil.<sup>(25)</sup>

La enfermedad aguda por CMVH ocurre en solo una pequeña proporción de los individuos infestados y se restringe a los casos en los que está comprometido el desarrollo de una respuesta inmune celular eficiente. Especialmente el daño al feto y recién nacido afectados por la transmisión por vía placentaria del virus durante el embarazo y la reactivación o infección primaria en individuos inmunocomprometidos. Pueden tener un curso clínico grave que incluye complicaciones hematológicas como la leucopenia, la anemia hemolítica y la trombocitopenia. En adultos inmunocompetentes la infección por CMVH es frecuentemente asintomática o causa de una enfermedad limitada que se presenta como un síndrome de mononucleosis infecciosa, con defectos hematológicos subclínicos.<sup>(25)</sup>

En la mayoría de los pacientes con infección por CMVH no está claro el mecanismo de acción exacto en el desarrollo de autoinmunidad y trombocitopenia.<sup>(26,27)</sup> Se describe la infección directa de megacariocitos que conduce a la disminución de la producción de plaquetas. Esta sería la mejor explicación para la falta de respuesta a terapias convencionales que disminuyen la destrucción periférica, pero no estimulan la producción plaquetaria. En estos casos en el futuro, sería favorable la terapia con trombopoyetina.

Cuando los síntomas de sangrado son graves se sugiere que la disfunción plaquetaria y la vasculopatía pueden estar acompañando el cuadro de trombocitopenia. <sup>(27,28)</sup>

Otros mecanismos propuestos incluyen la inducción de la fagocitosis de estructuras plaquetarias, la producción de citocinas inhibitoras de la hematopoyesis, como interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , por leucocitos y células estromales de la médula ósea infectadas por el virus; la inhibición de la hematopoyesis de células progenitoras, la producción de plaquetas disfuncionales por los megacariocitos, entre otros elementos en investigación. <sup>(28)</sup>

El tratamiento requiere de dos pilares básicos; la eliminación efectiva del virus y discontinuar el tratamiento inmunosupresor.

La combinación de dos antivirales eficientes como ganciclovir y cytogam optimiza la eliminación del virus. La reducción simultánea de la inmunosupresión con la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es necesaria para promover el mejoramiento del recuento plaquetario durante esta fase crucial de la terapéutica. <sup>(27)</sup>

Signos citológicos como cambios megaloblásticos y multinuclearidad del sistema eritroide, anomalía de pseudoPelger-Huët y micromegacariocitos han sido descritos en individuos adultos inmunocompetentes que sufren de infección por CMVH y trombocitopenia. La importancia de estos hallazgos en las tres líneas celulares pudiera sugerir un falso diagnóstico de síndrome mielodisplásico. <sup>(29)</sup>

El daño citopatológico directo de los progenitores hematopoyéticos es causado por infección por CMVH de células multipotentes CD34+, <sup>(29)</sup> esto justifica en parte la asociación no solo con las citopenias autoinmunes sino también a otras enfermedades o fenómenos autoinmunes como la miocarditis aguda, polineuropatía inflamatoria aguda, síndrome de Sjögren, entre otras. En cualquier caso, la infección por CMVH debe ser considerado como diagnóstico diferencial de pacientes con mielodisplasia y trombocitopenia en individuos inmunocompetentes. <sup>(29)</sup>

La autoinmunidad humoral en estos casos puede ser fundamentada por la activación policlonal no específica de células B. El CMVH es un activador policlonal *in vitro* de células B y la hiperrespuesta de estas células no requiere de replicación viral activa. <sup>(28)</sup>

Adicionalmente, la interacción con los receptores tipo *toll* 7, 9, o ambos, en células dendríticas plasmacitoides humanas condiciona la secreción de interferón  $\alpha$  y la proliferación de células B.

Estos eventos mediados por células dendríticas pudieran facilitar la activación policlonal de células B y la producción de autoanticuerpos durante la infección por CMVH. <sup>(28)</sup>

## EBV y PTI

El EBV fue descubierto a través de las observaciones de Denis Burkitt, cirujano de la colonia británica en Uganda, quien describió que las manifestaciones clínicas y epidemiología inusual del linfoma africano de la infancia sugería una posible etiología infecciosa. El patólogo británico Anthony Epstein, en colaboración con Achong y Barr cultivaron las células del linfoma de Burkitt donde se identificó un nuevo herpes virus humano, así emergía el EBV como el primer candidato de virus inductor de tumor y el prototipo de las potencialidades oncogénicas de la subfamilia de los gamma herpes virus. Esta subfamilia se caracteriza por la replicación en células epiteliales y usualmente establece un largo período de latencia en los linfocitos, que le permite acceder a los epitelios y completar su ciclo de vida. Los efectos oncogénicos que resultan en linfomas, carcinomas y sarcomas, son distintivos de la infección por gamma herpes virus pero epidemiológicamente infrecuente. <sup>(25)</sup>

La infección por EBV es de distribución universal. Al igual que los otros Herpes virus, luego de la primoinfección el virus permanece en el organismo durante toda la vida. A los 40 años de edad casi el 90 % de la población tiene serología positiva que pone en evidencia el antecedente de infección. <sup>(30)</sup>

La infección primaria en niños y jóvenes es frecuentemente asintomática. Cuando aparecen los síntomas se pueden observar una variedad de síndromes, que incluyen la otitis media aguda, molestias abdominales, infección respiratoria alta y mononucleosis infecciosa (MI) asociada a la cual ocurre el 20 % de complicaciones en niños; durante o inmediatamente después del pico de mayor gravedad. La PTI con sangrado es una complicación rara en pacientes con MI asociada a EBV (3.5 %). <sup>(31)</sup>

Wu y cols. demostraron la presencia del EBV en tejido esplénico de pacientes con PTI y lo vincularon a la reducción del recuento plaquetario en estos pacientes. Así mismo, la asociación a los autoanticuerpos contra glucoproteínas plaquetarias GPIIb/IIIa o GPIb/IX en los pacientes con PTI e infección por EBV puede ser evidencia de la influencia de este virus en la disrupción inmune responsable del cuadro. <sup>(32, 33)</sup>



Saeed y cols., en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, indicaron que la IGIV es más efectiva y que eleva el recuento de plaquetas en niños con PTI de reciente comienzo, con un conteo inferior a  $10 \times 10^9/L$  e infección viral. Presumiblemente esto es debido a que el tratamiento con IGIV es útil para el tratamiento de trombocitopenia asociada a virus, no solo por mecanismos inmunológicos (bloqueo de receptores Fc del sistema retículo endotelial, interferencia de la unión de los anticuerpos a la plaquetas y la supresión de la producción de anticuerpos) sino también eliminando los antígenos microbianos.

A pesar de que la primera línea de tratamiento en los pacientes con PTI primaria son los esteroides, se sugiere la opción del uso de la IGIV en los pacientes con infección asociada a EBV. Una infección por EBV se prolonga con las terapias inmunosupresoras y genera complicaciones como el síndrome hemofagocítico asociado a virus y las neoplasias de linfocitos B.<sup>(34)</sup>

Comunicaciones científicas no solo documentan una mejoría inmediata del sangrado y del recuento plaquetario, sino que incluyen una dramática disminución del número de copias del DNA genómico del EBV después de la terapia solo con la IGIV. Estas evidencias aconsejan a la IGIV como terapéutica apropiada para los pacientes con PTI e infección por EBV asociada, ya que contribuye con la inmunomodulación de la autorreactividad y con la eliminación viral.<sup>(34)</sup>

A la luz de los conocimientos actuales, discurrir sobre lo multifactorial en el desarrollo de la enfermedad inmune, es esencial para un tratamiento clínico integrado. Entonces sería útil considerar el seguimiento del estado serológico y molecular de estos herpes virus, en los pacientes en los que la historia natural de la enfermedad sugiera su vinculación, especialmente en las PTI, ya sean primarias o secundarias; por el alto nivel de relación de los mecanismos de producción de la autoinmunidad, la dismielopoiesis y la linfoproliferación con la patogenia de la infección por estos virus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Komatsu N. Recent progress of diagnosis and treatment for immune-mediated hematological diseases. Topics: III. Diagnosis and treatment; 1. Immune thrombocytopenic purpura (immune thrombocytopenia). Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2014 Jul 10;103(7):1593-8.

2. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia, ITP). *Rinsho Ketsueki*. 2014 Oct;55(10):2087-94.
3. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, et al. Protocol for the study and treatment of immune thrombocytopenic purpura (ITP). ITP-2010. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jun;74(6):414 e1-8.
4. Perricone C, Ceccarelli F, Nesher G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014 Dec;60(2-3):226-35.
5. Wang D, Hu SL, Cheng XL, Yang JY. FCGR2A rs1801274 polymorphism is associated with risk of childhood-onset idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura: evidence from a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1323-7.
6. Raynard Ortiz M, Jamart V, Cambray C, Borrás R, Mailan, J. Manejo anestésico en gestante afectada de púrpura trombocitopénica idiopática. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2009;56(3):185-8.
7. Keith McCrae M. Immune thrombocytopenia: No longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med*. 2011 June;78(6): 358-73. doi: 10.3949/ccjm.78gr.10005
8. von Laer Tschudin L, Schwitzgebel VM, von Scheven-Gete A, Blouin JL, Hofer M, Hauschild M, et al. Diabetes and immune thrombocytopenic purpura: a new association with good response to anti-CD20 therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014 Mar;16(2):138-45.
9. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Jun;27(3):495-520.
10. Saeidi S, Jaseb K, Asnafi AA, Rahim F, Pourmotahari F, Mardaniyan S, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura in Children and Adults: A Comparative Retrospective Study in IRAN. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2015 Jul 1;8(3):30-6.
11. Rohmer B, Valla FV, Baleyrier F, Launay V, Dommange-Romero F, Pondarre C. Newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in childhood: successful implementation of a limited intervention strategy in the setting of pediatric emergency care. *J Pediatr*. 2014 Feb;166(2):480-2.
12. Vinayek N, Sharma V. A combination of bortezomib and rituximab yields a dramatic response in a woman with highly refractory immune thrombocytopenic purpura: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:19.

13. Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets*. 2014;26(2):164-7.
14. Arandi N, Mirshafiey A, Jeddi-Tehrani M, Shaghaghi M, Sadeghi B, Abolhassani H, et al. Alteration in frequency and function of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr;13(2):85-92.
15. El Sissy MH, El Sissy AH, Elanwary S. Tumor necrosis factor-alpha -308G/A gene polymorphism in Egyptian children with immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jul;25(5):458-63.
16. Bergmann AK, Grace RF, Neufeld EJ. Genetic studies in pediatric ITP: outlook, feasibility, and requirements. *Ann Hematol*. 2010 Jul;89 Suppl 1:S95-103.
17. El Neanaey WA, Barakat SS, Ahmed MA, El Nabie WM, Ahmed ME. The relation between HLA-DRB1 alleles and the outcome of therapy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Egypt J Immunol*. 2005;12(2):29-38.
18. Yao R, Lin Y, Li Q, Zhou X, Pan X, Bao Y, et al. Downregulation of T-bet/GATA-3 ratio induced by IL-11 treatment is responsible for Th1/Th2 balance restoration in human immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):183-9.
19. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):12-21.
20. Hai-Ping Tang, Jian-Guo Tan. Relationship between Th17 and Th22 in patients with primary immune thrombocytopenia. *J Hainan Med University*. 2016; 22(2):44-7.
22. Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpun C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with Helicobacter pylori-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2014;25(7):548-51.
23. Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14;20(22):6918-23.
24. Kobayashi Y, Hatta Y, Uchino Y. Successful treatment of secondary Helicobacter pylori eradication for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2014 2014;25(8):645.

25. Coelho R, Nunes AC, Macedo G. Endoscopic findings of immune thrombocytopenic purpura: "gastric footprints". *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E554.
26. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott:Williams & Wilkins;2007.
27. Sugioka T, Kubota Y, Wakayama K, Kimura S. Severe steroid-resistant thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Intern Med*. 2012;51(13):1747-50.
28. DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol*. 2009 Jun;146(1):104-12.
29. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpes viridae*. 2011;2(1):6.
30. Miyahara M, Shimamoto Y, Yamada H, Shibata K, Matsuzaki M, Ono K. Cytomegalovirus-associated myelodysplasia and thrombocytopenia in an immunocompetent adult. *Ann Hematol*. 1997 Feb;74(2):99-101.
31. Tilden W, Valliani S. Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep*. 2015 Apr 9;2015. pii: bcr2014208018. doi: 10.1136/bcr-2014-208018.
32. Dohno S, Maeda A, Ishiura Y, Sato T, Fujieda M, Wakiguchi H. Diagnosis of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in infants. *Pediatr Int*. 2010 Aug;52(4):536-40.
33. Wu Z, Zhou J, Wei X, Wang X, Li Y, Peng B, et al. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013 Sep;18(5):295-9.
34. Bober G, Krawczyk-Kulis M, Kopera M, Holowiecki J. Severe thrombocytopenia associated with simultaneous cytomegalovirus and Epstein-barr virus infection in an immunocompetence patient. *Pol Arch Med Wewn*. 2003 Jun;109(6):623-7.
35. Saeed M, Dabbagh O, Al-Muhaizae M, Dhalaan H, Chedrawi A. Acute disseminated encephalomyelitis and thrombocytopenia following Epstein-Barr virus infection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Nov;24 Suppl 3:S216-8.

**Conflicto de interés**

Los autores no declaran conflicto de interés.

