

Nota Técnica – 11/2023

Data: 13/02/2023

Solicitante: [REDACTED]

SEI: 23537.004865/2023-97

Unidade: Clínica Médica

Tecnologia em Avaliação: Rituximabe para Síndrome hemofagocítica pós EBV.

Sumário

1. Demanda.....	2
2. Contexto	3
3. Pergunta estruturada.....	5
4. Descrição da tecnologia solicitada	6
5. Regulação sanitária	6
6. Evidências encaminhadas	7
7. Evidências recuperadas na busca	8
8. Sumário das evidências	Erro! Indicador não definido.
9. Aplicabilidade.....	Erro! Indicador não definido.
10. Recomendações	13

Declaração de Conflito de Interesses

Nenhum dos autores desta nota técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores deste parecer são servidores efetivos do Hospital das Clínicas da UFMG.

1. Demanda

Ofício - SEI nº 30/2023/UTIAD/STPC/DGC/GAS/HC-UFMG-EBSERH

Belo Horizonte, 09 de fevereiro de 2023.

Assunto: **Liberação de medicamento não padronizado**


Referência: Processo nº 23537.004865/2023-97.

Solicitação de medicamento não padronizado: RITUXIMABE frasco 500mg/ 50ml

Solicito a liberação 6 frascos de 700mg para o paciente [REDACTED] N: 09/09/1995 e prontuário [REDACTED] internado no 3º leste / leito 308.

Médico solicitante: [REDACTED]

2. Contexto

 Hospital das Clínicas da UFMG					
>> Solicitação de Medicamentos Não Padronizados ou Padronizados de Uso Restrito					
1. Nome do paciente (nome social quando aplicável)			2. Data de Nascimento		
[REDACTED]			09/09/1995		
Nome de registro civil: (somente em caso de uso de nome social)			3. Número do Prontuário		
[REDACTED]			[REDACTED]		
4. Leito/Unidade de Internação	5. Sexo	6. Idade	7. Altura	8. Peso	
3086	f				
MEDICAMENTO SOLICITADO					
9. Nome do fármaco		10. Forma farmacêutica (e.g.: cápsula, xarope, drágeas)		11. Dosagem (e.g.: mg/ml; ml; mg; UI)	
RITUXIMABE		injeção		500 mg/50 ml	
12. Quantidade total prevista para o tratamento			13. Quantidade prevista para 24 horas		
06 injeções			700 mg		
14. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO					
P. Problema clínico/Paciente (características do paciente, diagnóstico, estadiamento, comorbidades, tratamentos prévios)					
Paciente com diagnóstico de síndrome hemorrágica e vírus Epstein Barr identificados em PCR qualitativo sérico. Tem indicação de Rituximabe 375 mg/m ² , 1x/semana por uma a quatro semanas. Aguarda RTZ quantitativo.					
I. Intervenção (medicamento ou correlato solicitado na expectativa de superioridade, com esquema posológico completo)					
RITUXIMABE 375 mg/m ² , 1x/semana, 4 semanas. (área 1,7 m ²) Co. total: 660 mg/semana (700 mg/semana → 2800 mg/semana → 06 injeções/totais)					
C. Comparador (medicamento disponível para uso na situação clínica em pauta ou placebo na ausência de comparador)					
IGIV (eficácia muito reduzida) de comparado ao Rituximabe					
O. Outcomes (desfechos clínicos de interesse que se espera alcançar com a intervenção, incluindo dados de segurança)					
Melhora células B injetadas pelo EBV. Induz rápido melhora dos sintomas clínicos associados a infecção por EBV					
Quando o medicamento não padronizado ou padronizado de uso restrito fora das indicações padronizadas no HC-UFMG ¹ cujo custo total do tratamento ultrapassar 50% do valor da diária de AIH ou ultrapassar 50% da APAC (para quimioterápicos), devem ser anexados impressos de até 3 estudos com o melhor nível de evidência disponível que fundamente a solicitação ² . Tais referências devem adequadamente responder à pergunta clínica estruturada (PICO).					
[REDACTED]					18. Data
[REDACTED]					09/02/23
[REDACTED]					21. Data
[REDACTED]					09/02/23
CAMPOS DE 22 a 30 DE RESPONSABILIDADE DA CHEFIA DA UNIDADE					
22. Custo unitário do medicamento ³			23. Custo total do tratamento		
INTERNADOS AIH					
24. Código da AIH ⁴			25. Valor da AIH ⁴		
ONCO/HEMATO - APAC					
26. Código do procedimento			27. Valor mensal da APAC		
28. Chefia da Unidade (nome legível e assinatura) ⁵			29. Número do Conselho	30. Data	

Dado em prontuário:

Pancitopenia febril a/e: síndrome hemofagocítica em PVHIV sem tratamento prévio

- Apresentação: Perda ponderal (10kg em 02 meses), febre persistente, hepato-esplenomegalia, linfonomegalia, prostração generalizada.

- Mielograma externo sem figuras de hemofagocitose

- AP MO (03/01/23)- HEM- Medula óssea hiper celular (reativa?)

HSCORE ~188pts (falta fibrinogênio)

- PCR para Epstein Barr (12/01): POSITIVO

- TTO: Dexametasona - 10mg/m²- 16mg MID (Di: 04/01-17/01) >> 8mg MID (18/01- 22/01) > 16 mg MID (23/01- --)

Sobre a doença¹⁻³:

A síndrome hemofagocítica (SHF), ou linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome agressiva e potencialmente fatal de ativação imune excessiva. A infecção é um gatilho comum tanto naqueles com predisposição genética quanto em casos esporádicos.

O gatilho infeccioso mais comum é uma infecção viral, especialmente o vírus Epstein-Barr (EBV). A infecção primária por EBV pode desencadear HLH em indivíduos com defeito na citotoxicidade dependente de perforina, bem como naqueles sem predisposição conhecida; pacientes com doença linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (XLP) apresentam risco particularmente alto.

O sumário *point of care UptoDate*, coloca que não há um parâmetro que direcione a decisão de iniciar a terapia específica para HLH. Se um paciente estiver clinicamente estável e a ferritina estiver consistentemente abaixo de 10.000 ng/mL ou aumentar de 1.000 para 3.000 ng/mL com dímero D e enzimas hepáticas ligeiramente elevados, não estaria indicado início do tratamento. No entanto, se esses dois parâmetros se tornarem progressivamente anormais, o início precoce do tratamento com pelo menos dexametasona poderia interromper a inflamação.

Para pacientes clinicamente estáveis e com uma condição responsável por desencadear HLH (por exemplo, infecção, condição reumatológica) poderiam responder apenas ao tratamento da condição desencadeante. Nestes casos, quando a infecção ativa por EBV for identificada (>10.000 cópias de DNA celular de EBV/mcg) o tratamento deve ser realizado com rituximabe 375 mg/m², semanalmente

por uma a quatro semanas, dependendo da rapidez com que o nível de DNA de EBV cai. Embora a imunoglobulina intravenosa (IVIG) tenha sido recomendada por alguns investigadores para o tratamento da infecção por EBV, o rituximabe seria mais eficaz.

Para pacientes instáveis, gravemente doentes ou em deterioração, a terapia sugerida seria baseada no protocolo HLH-94 ou inscrição em um ensaio clínico.

O *point of care Dynamed* traz como manejo inicial do HLH grave desencadeada por infecção por EBV o tratamento com corticosteroide/ciclosporina, imunoglobulina IV (IVIG) ou rituximabe e caso a evolução da doença seja grave e/ou refratária à terapia, sugere-se tratamento imediato com etoposídeo.

Tratamento de gatilhos ou condições subjacentes em adultos com condição de deterioração ou instável: se houver deterioração clínica rápida, estaria indicado o etoposídeo (protocolo HLH-94 modificado), especialmente em pacientes virgens de tratamento. Se a doença não estiver progredindo rapidamente, considerar corticosteroides com ou sem imunoglobulina (IVIG) com etoposídeo adicionado conforme necessário. Considerar rituximabe 375 mg/m² uma vez por semana 2-4 vezes para infecção por EBV de células B. O EBV normalmente infecta as células B na fase inicial da doença através do CD21 (receptor primário do EBV); no entanto, HLH associada ao EBV é tipicamente associada à infecção por EBV de células T ou NK em vez de células B. O mecanismo de infecção de células T ou NK é desconhecido, uma vez que essas células não possuem o receptor EBV CD21)

3. Pergunta estruturada

P – População – Síndrome hemofagocítica secundária a EBV em PVHIV

I – Intervenção – Rituximabe

C – Comparador – tratamento padrão (dexametasona e etoposídeo)

O – Outcomes (desfechos) – sobrevida global e sobrevida livre de progressão; qualidade de vida; eventos adversos

Pergunta descritiva: O Rituximabe, em contexto de síndrome hemofagocítica pós reativação de Ebstein-Barr, se comparado ao tratamento padrão, leva à melhor controle da doença, aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global?

4. Descrição da tecnologia solicitada

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em mais que 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos.

Rituximabe liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose. Os estudos in vitro demonstraram que o rituximabe sensibiliza linhagens celulares do linfoma B humano resistentes a quimioterápicos para os efeitos citotóxicos de alguns desses agentes quimioterápicos.^a

5. Regulação sanitária

Sem indicação em bula do rituximabe para uso em síndrome hemofagocítica.

Rituximabe

Registro ANVISA: 101000548 **Validade do registro:** 06/2028^a

RENAME 2022: Consta

CONITEC: Não avaliado para o contexto pleiteado

^a<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000548> Acesso em 09/01/2023

Conforme bula publicada na ANVISA em 26/09/2022^b:

MabThera® Roche

rituximabe

Antineoplásico e antirreumático

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

1. INDICAÇÕES

MabThera® é indicado para o tratamento de:

Linfoma não Hodgkin

Artrite reumatoide

Leucemia linfóide crônica

Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM)

Pênfigo vulgar

6. Evidências encaminhadas

Sumário *point of care* UptoDate (vide item acima “Sobre a doença”)

Natural History of Epstein-Barr Virus Replication Viral Dynamics after Alemtuzumab-Based Allogeneic Stem Cell Transplantation.⁴ <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.020>

Não responde pergunta PICO

^b <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000548> Acesso em 09/01/2023

Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy⁵ DOI: 10.1182/blood-2004-07-2965

Não responde pergunta PICO

How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis⁶ DOI: 10.1182/blood-2015-01-551622

Não cita uso do rituximabe

Virus-triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis⁷ DOI: 10.1111/apa.15973

Revisão narrativa.

HIV-HLH

Embora o prognóstico do HIV-HLH tenha melhorado durante a era HAART, 18/58 pacientes (31%) ainda morreram em um estudo. Dos 18 casos fatais, 11/37 com e 7/21 sem tratamento para HLH morreram, indicando uma dificuldade no manejo do HIV-HLH. Comorbidades como linfoma e infecções oportunistas concomitantes (por exemplo, tuberculose e CMV) contribuem para o desenvolvimento de LHH em pacientes com infecção crônica pelo HIV.⁸

EBV-HLH

Justificativa de uso do rituximabe: o rituximabe esgota as células B, que atuam como um reservatório para o EBV, enquanto a dexametasona/etoposido reduz o número de células T e NK e facilita a depuração do EBV residente nessas células. Naqueles com EBV-HLH do tipo Western CAEBV ou relacionado a XLP, as células infectadas por EBV são células B; assim, o uso de rituximabe é preferível porque é uma terapia dirigida por células B. Um estudo retrospectivo sobre o uso de rituximabe, relatou melhora clínica em 18/42 (43%) pacientes com EBV-HLH.⁹

7. Evidências recuperadas na busca

Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens.⁹

Rituximabe induziu melhora clínica em 43% dos pacientes com HLH desencadeada por EBV.

Estudo baseado em série de casos. Foram avaliados 42 pacientes (com idades entre 1,2 - 44 anos, 71% do sexo masculino) com HLH desencadeada por EBV recebendo regime de quimioterapia à base de rituximabe. Em todos os pacientes, o rituximabe foi administrado com outros medicamentos, incluindo esteróides, etoposídeo e/ou ciclosporina.

- 79% receberam imunoglobulina IV,
- 64% receberam medicamentos antivirais,
- 48% tiveram transplante de células-tronco hematopoiéticas após rituximabe,
- Mutações associadas ao HLH foram identificadas em 16 dos 37 pacientes (43%) testados,
- Mortalidade 38%.

Terapia à base de rituximabe foi associada a:

- Melhora clínica em 43%
- Diminuição da linha de base na carga viral de EBV ($p = 0,0001$)
- Diminuição da linha de base na ferritina sérica ($p = 0,001$)
- Em 26 pacientes que sobreviveram ao tratamento, 92% não apresentavam evidência de doença ativa
- Eventos adversos incluíram hipogamaglobulinemia (5 pacientes), neutropenia (4 pacientes) e níveis anormais de transaminase (1 paciente).

Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults¹⁰

Trata-se de guideline da especialidade.

“EBV-HLH

Em uma revisão de 2.197 adultos com HLH, as infecções virais foram o gatilho mais frequente, dominado pelo EBV. O prognóstico para EBV-HLH melhorou muito quando tratado prontamente usando protocolos HLH-94, mas a gravidade variável de EBV-HLH exige intensidade graduada e duração do tratamento. A deterioração clínica rápida, em particular em pacientes infectados por EBV virgens de tratamento, exige o tratamento com etoposídeo sem demora. Uma abordagem mais conservadora com um curso curto de corticosteroides (com/sem IGIV) é justificada em pacientes com doença menos grave ou com melhora das manifestações clínicas. O monitoramento de ferritina,

sCD25, contagem de células e DNA de EBV em pacientes afetados auxilia na avaliação da resposta ao tratamento. Níveis de DNA de EBV >103 cópias por mililitro foram relatadas como relevantes para o desenvolvimento de EBV-HLH.

Como o EBV se replica nas células B, a adição de rituximabe (por exemplo, 375 mg/m² uma vez por semana, 2-4 vezes) à terapia dirigida para HLH pode ser eficaz na limpeza do reservatório do vírus na HLH desencadeada por EBV. O monitoramento de ferritina, sCD25, contagem de células e DNA de EBV pode orientar o número de doses de rituximabe.

No entanto, em muitos casos, o EBV-HLH está associado à infecção de células T e/ou células NK, independentemente da origem étnica dos pacientes ou do curso clínico, portanto, o rituximabe não pode substituir a terapia anti-células T com corticosteroides com/ sem etoposido, como sugerido acima. Em pacientes com níveis elevados contínuos ou sustentados de DNA de EBV, o SCT deve ser considerado, como no EBV ativo crônico.”

Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis¹¹

Baseado em estudo de coorte retrospectivo, avaliados 93 pacientes (idade média de 26 anos, 37,6% < 18 anos) que receberam etoposídeo (52 pacientes) vs nenhum etoposídeo (41 pacientes) no tratamento inicial para HLH relacionada ao EBV.

Etoposido foi administrado sozinho ou em combinação como parte dos protocolos HLH-94, HLH-04, DEP (doxorubicina, etoposido e metilprednisolona), L-DEP (DEP mais L-asparaginase) ou E-CHOP (etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona); a dose de etoposido variou de 100 mg/m² a 150 mg/m²

O grupo sem etoposídeo recebeu tratamentos ou combinações de drogas únicas, incluindo corticosteroides sozinho, corticosteróides + ciclosporina, corticosteróides + asparaginase peguilada, rituximabe, esquema de quimioterapia CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona).

A sobrevida do grupo cuja terapia inicial incluiu etoposídeo (Grupo 1: 52 pacientes; taxa de sobrevida de 6 meses 76,9%) foi significativamente melhor do que a do grupo cuja terapia inicial não incluiu etoposídeo (Grupo 2: 41 pacientes; 6 meses taxa de sobrevivência 26,9%) (P <0 001).

Pacientes com idade ≥18 anos, mostrou sobrevida dos pacientes do Grupo 1 significativamente melhor do que a dos pacientes do Grupo 2 (P <0,001).

Foram 12 mortes no Grupo 1 (taxa de mortalidade de 23,1%) e 28 mortes no Grupo 2 (taxa de mortalidade 64,1%). Uma diferença significativa na mortalidade foi observada entre os dois grupos ($p < 0,05$).

No grupo 1, um total de 44 casos atingiram a remissão, taxa de remissão foi de 84,6% (completa 45,1%; parcial 41,2%). Um total de 14 casos do Grupo 2 alcançaram a remissão, taxa de remissão foi 34,1% (completa 7,3%; parcial 26,8%). Uma diferença significativa foi observada entre os dois grupos ($p < 0,01$).

Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center¹²

Baseado em dados não comparativos de estudo de coorte retrospectivo.

Foram avaliados 133 pacientes (≥ 14 anos, idade mediana 26 anos, 31% pacientes do sexo feminino) tratados com HLH associada ao EBV entre março de 2009 e abril de 2016.

Os tratamentos incluíram regime HLH-94/HLH-2004, regime não baseado em etoposídeo como tratamento inicial ou regime L-DEP (doxorubicina lipossomal, etoposídeo e alta dose de metilprednisolona em combinação com PEG-aspargase) ou DEP como terapia inicial ou como terapia de resgate.

De 112 pacientes que receberam regime HLH-94/2004:

- A resposta global (resposta completa mais resposta parcial) ocorreu em 52 pacientes (46,3%),
- Resposta completa em 22 pacientes (19,6%) e
- Resposta parcial em 30 pacientes (26,8%).

Em 15 pacientes que não receberam esquemas contendo etoposídeo:

- Resposta parcial em 5 pacientes (33,3%)
- Sem resposta em 10 pacientes (66,7%).

Dos 6 pacientes que receberam o esquema L-DEP como tratamento inicial,

- 5 pacientes (83,33%) tiveram resposta.

69 pacientes refratários ou recidivantes receberam regime DEP ou L-DEP:

- 55 (79,71%) casos tiveram resposta.

> A análise estatística não pôde ser realizada devido pequeno número de casos.

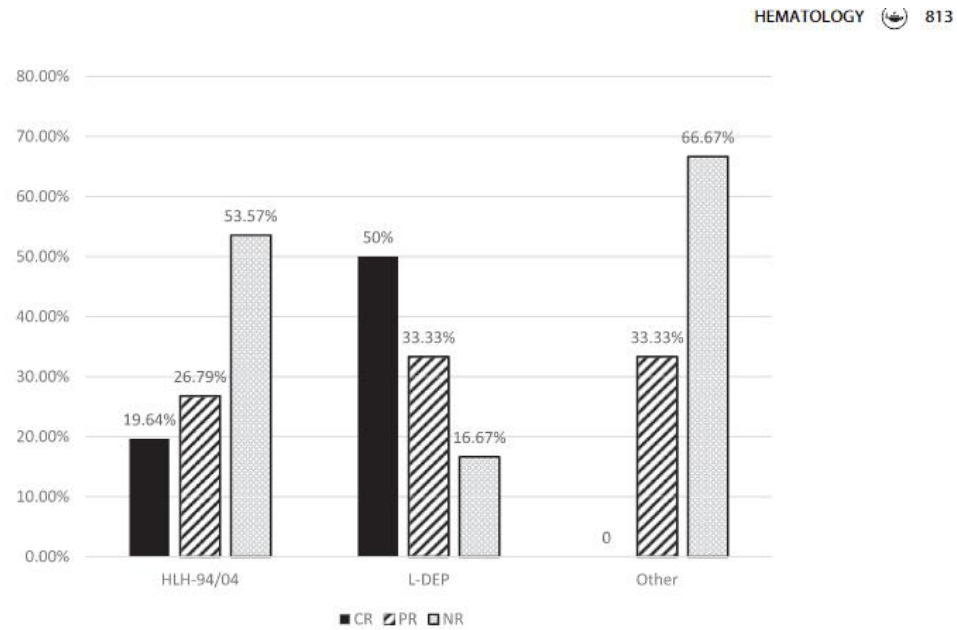


Figure 2. Response rates for different initial treatments. CR: Complete response; PR: Partial response; NR: No response.

Para pacientes com recidiva ou recaída o regime L-DEP houve taxa de resposta global significativamente maior do que o regime DEP (88,37% vs 65,38%, $P = 0,031$).

36 de 133 pacientes EBV-HLH eventualmente receberam alo-HSCT, com taxa de sobrevida global de 52,78%.

Mortalidade na coorte geral, independentemente do tipo de tratamento no último seguimento (até julho de 2017) foi de 82,9% dos 123 pacientes disponíveis para acompanhamento, e em 1 ano 78%. A sobrevida mediana foi de 3,5 meses.

9. Aplicabilidade

Processo 23537.004865/2023-97

Interessados: CFT

O Setor de Farmácia Hospitalar do HC/UFMG - EBSEH, representado pela farmacêutica [REDACTED] no uso de suas atribuições, considerando solicitação médica ([27651211](#), [27651487](#)) e documento ([27651514](#)) encaminha informações para parecer.

Rituximabe 500mg			
QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE SOLICITADA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR TOTAL
5 frascos	6 frascos	R\$1584,00	R\$ 9.504,00
OBSERVAÇÃO			
Medicamento com processo de aquisição vigente, disponível em estoque 05 frascos. Empenho em aberto de 10 frascos ainda não entregue.			

10. Recomendações

A presente solicitação de uso do rituximabe é justificada pelos solicitantes em contexto de síndrome hemofagocítica, secundária à Epstein-Barr (EBV), em paciente previamente tratado com dexametasona e PVHIV.

Os sumários de evidência apontam como terapia inicial, o uso do etoposídeo e dexametasona, principalmente em pacientes graves. No contexto de estabilidade clínica e com evidência de gatilho infeccioso por EBV, o UpToDate sugere uso de rituximabe, em especial se houver clareza que seus reservatórios são os linfócitos B e não linfócitos-T e células NK (não informado em relatório médico).

Em busca adicional na literatura, não foram encontrados estudos comparativos diretos que avaliaram o uso do etoposídeo + dexametasona vs. rituximabe com ou sem IVIG, não sendo possível inferir superioridade de um esquema em detrimento a outro. Há estudos retrospectivos, também com elevado risco de viés, indicando que a associação de etoposídeo (padronizado no HC UFMG) ao esquema inicial no contexto em pauta, traria boas taxas de sobrevida de resposta completa; novamente não houve comparação com esquemas contendo rituximabe. Ressalta-se ainda que o rituximabe é

indicado para EBV associado às células B como reservatório, e não às células T ou NK, o que não parece ser possível ser confirmado com a propedêutica disponível.

O rituximabe não possui indicação em bula para a condição pleiteada, é padronizado na instituição para outras indicações. É de alto custo, sem linha de financiamento ou fornecimento específico, sendo deficitário a qualquer AIH para esta condição clínica. Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde que avaliou o tema em pauta, tampouco recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Consta na RENAME 2022.

As evidências que suportam o uso de rituximabe e/ou imunoglobulina são baseadas em séries e relatos de casos, com elevado risco de viés e sem avaliação comparativa, classificadas como nível 3 pelo Dynamed. Considerando a raridade da condição, as melhores evidências disponíveis são série de casos, e *guidelines* da especialidade, o rituximabe está indicado, se EBV associado às células B como reservatório, e não às células T ou NK (não informado em relatório médico).

Referências

1. Kenneth L McClain. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. UptoDateAll Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Dec 2022 | This Top last Updat May 06, 2022.
2. McClain. reatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. UptoDateAll Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Dec 2022 | This Top last Updat May 06, 2022.
3. Chandrakasan. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Children. https://www.dynamed.com/condition/hemophagocytic-lymphohistiocytosis-hlh-in-children#TOPIC_D5S_BDF_LMB Acesso em 09/01/2023.
4. Marzolini et al. Natural History of Epstein-Barr Virus Replication and Viral Load Dynamics after Alemtuzumab-Based Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021 Aug;27(8):682.e1-682.e12.
5. Milone. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* [Internet]. 2004 Sep 28;105(3):994–6.
6. Schram et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* [Internet]. 2015 May 7;125(19):2908–14.
7. Imashuku et al. Virus-triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021 Oct 22;110(10):2729–36.

8. Fardet et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS* [Internet]. 2010 Jun 1;24(9):1299–306.
9. Chellapandian et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Aug;162(3):376–82.
10. La Rosée et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 6;133(23):2465–77.
11. Song et al. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus–associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Sep 22;186(5):717–23.
12. Lai et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center. *Hematology* [Internet]. 2018 Nov 26;23(10):810–6.

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – <http://www2.ebserh.gov.br/web/hc-ufmg>

Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar – ala Oeste – Bairro Santa Efigênia - CEP 30130.100 – BELO HORIZONTE – MG

Telefone: (31)3307-9988 e-mail: ugits.hc-ufmg@ebserh.gov.br

