

Łukasz Gontkiewicz¹, Grażyna Biesiada^{1, 2}, Jacek Czepiel^{1, 2}, Aleksander Garlicki^{1, 2}

¹Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

Przedstawienie przypadków zapalenia wątroby wywołanego wirusem EBV

Acute hepatitis caused by EBV — cases presentation

STRESZCZENIE

Wirus Epsteina-Barr należący do rodziny *Herpesviridae* jest szeroko rozpowszechniony na świecie. Przenosi się przez bliskie kontakty, a materiałem zakaźnym jest ślina. Możliwe jest zakażenie przez krew, preparaty krwiopochodne i przeszczepione narządy. Wirus EBV wywołuje mononukleozę zakaźną, a w rzadkich przypadkach zapalenie wątroby. Obecny artykuł opisuje dwa przypadki zapalenia wątroby w przebiegu mononukleozy zakaźnej. Pierwszy pacjent w wieku 26 lat, bez chorób przewlekłych, został skierowany do leczenia z powodu cech ostrego zapalenia wątroby. W trakcie hospitalizacji chory rozwinął objawy typowe dla mononukleozy zakaźnej. U drugiego pacjenta, w wieku 20 lat, początkowo występowała gorączka do 40°C. W trakcie hospitalizacji wystąpiły objawy typowe dla mononukleozy zakaźnej i cechy zapalenia wątroby. Po zastosowanym leczeniu obu pacjentów wypisano w stanie ogólnym dobrym, w fazie remisji objawów. W diagnostyce mononukleozy zakaźnej wywołanej wirusem EBV oznacza się specyficzne przeciwciała przeciwko temu wirusowi: anty-VCA w klasie IgM. U obu pacjentów przeprowadzono diagnostykę serologiczną, co pozwoliło na rozpoznanie ostrego zakażenia wirusem EBV. W diagnostyce różnicowej zapalenia wątroby należy pamiętać o możliwości zakażenia wirusem EBV, w potwierdzeniu choroby dużą rolę odgrywa badanie specyficznych przeciwciał przeciwko wirusowi EBV.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 3, 136–141

Słowa kluczowe: zapalenie wątroby, wirus EBV, diagnostyka

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) belongs to the *Herpesviridae* family and is widely distributed in the world. It is transmitted through close contacts, and the source of infection is saliva. The source of infection could be also blood, blood derivatives and transplanted organs. EBV causes infectious mononucleosis and in rare cases hepatitis. The present article describes two cases of hepatitis in the course of infectious mononucleosis. The first patient, 26 years old, without chronic diseases was admitted to the hospital because of acute hepatitis

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Grażyna Biesiada
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych,
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*
ul. Śniadeckich 5, 31–501 Kraków
Tel.: (12) 424 73 49
e-mail: gbiesiada@op.pl;
lukasz.gontkiewicz@gmail.com

features, in the course of hospitalization the patient developed typical symptoms of infectious mononucleosis. The second patient, 20 years old, initially had fever up to 40 degrees Celsius, during hospitalization the patient experienced typical symptoms of infectious mononucleosis and features of hepatitis. After treatment both patients were discharged in a good general condition, in symptoms remission phase. In the diagnosis of infectious mononucleosis caused by EBV we measure presence of specific antibodies against this virus: anti-VCA IgM. For both patients serological diagnostics was conducted and enabled the diagnosis of acute EBV infection. When doing differential diagnosis of hepatitis causes we should be aware of EBV infection possibility. Measurement of EBV specific antibodies plays an important role in confirming the disease.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 3, 136–141

Key words: hepatitis, EBV infection, diagnostics

WPROWADZENIE

Wirus Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) należą do rodziny *Herpesviridae* jest szeroko rozpowszechniony, na świecie ponad 90% dorosłych ludzi jest nim zakażonych [1]. Wirus przenosi się przez bliskie kontakty, a materiałem zakaźnym jest ślina [2]. Możliwe jest zakażenie przez krew, preparaty krwio-pochodne i przeszczepione narządy. Choroba rozwija się najczęściej u pacjentów w wieku 5–25 lat [3]. Wirus EBV ma powinowactwo do tkanki limfatycznej, jest przyczyną mononukleozy zakaźnej, która charakteryzuje się gorączką, zapaleniem gardła oraz migdałków podniebiennych i limfadenopatią [4]. **W przebiegu mononukleozy zakaźnej często obserwuje się podwyższone w stopniu umiarkowanym poziomy enzymów wątrobowych [transaminaza alaninowa (ALT, *alanine transaminase*), transaminaza asparaginianowa (AST, *aspartate transaminase*)], u części chorych ze wzrostem poziomu bilirubiny [5, 6].** Rzadką manifestacją zakażenia wirusem EBV jest zapalenie wątroby, które przebiega częściej bez typowych objawów mononukleozy zakaźnej i jest zwykle samoograniczającą się chorobą (w wyjątkowych przypadkach może przebiegać jako piorunujące zapalenie wątroby). W porównaniu z ostrą mononukleozą zakaźną, zapalenie wątroby wywołane wirusem

EBV dotyka starszej grupy osób, w jednym z przeglądów blisko połowa osób miała powyżej 60 lat [5–9].

Okres wylęgania mononukleozy zakaźnej wynosi około 6 tygodni (4–8 tygodni). Wirus jest już wykrywalny we krwi około trzy tygodnie przed rozwinięciem się objawów, natomiast jego wysokie poziomy pojawiają się we krwi równocześnie lub zaraz po zwiększeniu replikacji wirusa w jamie ustnej, co ma miejsce około tydzień przed wystąpieniem objawów [10].

Większość osób zakażonych wirusem EBV dobrze toleruje infekcję; z reguły nie dochodzi do trwałych następstw po przechorowaniu. U osób po przeszczepie szpiku lub innych organów, u osób poddanych silnej immunosupresji pierwotne zakażenie EBV lub jego reaktywacja u wcześniej zakażonych osób mogą przebiegać ciężko i zagrażać życiu chorego. W tych sytuacjach kontrola poziomu wirerii staje się ważnym narzędziem diagnostycznym, pozwalającym kontrolować efekty postępowania terapeutycznego [11]. **W typowych przypadkach podstawowymi testami diagnostycznymi w wykrywaniu choroby są testy serologiczne, zwłaszcza test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), natomiast oznaczanie poziomu wirerii za pomocą testów PCR (*polymerase chain reaction*) odgrywa mniejszą rolę.** W diagnostyce stosuje się również oznaczanie

przeciwciał heterofilnych, które w połączeniu z typowymi objawami mononukleozy zakaźnej zazwyczaj pozwalają na ustalenie rozpoznania [12]. Badanie to ma jednak niską czułość, głównie w pierwszym tygodniu choroby, kiedy fałszywie negatywne wyniki pojawiają się w około 25% przypadków, w drugim tygodniu odsetek ten wynosi 5% do 10%, w trzecim tygodniu 5% [13].

■ Cel pracy

Celem pracy było zwrócenie uwagi na wirusa EBV jako jedną z możliwych przyczyn zapalenia wątroby.

OPIS PRZYPADKU (PRZYPADK 1.)

Pacjent, lat 26, pracownik biurowy, dotychczas zdrowy, nie zażywa leków przewlekłe, został skierowany do Oddziału Klinicznego Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego (SU) w Krakowie z powodu cech ostrego uszkodzenia wątroby z podejrzeniem wirusowego zapalenia wątroby. Od tygodnia występowały objawy grypopodobne, pobołowanie w nadbrzuszu, utrata apetytu. Jeden dzień przed przyjęciem do Oddziału pojawił się ból gardła, zażółcenie powłok skórnych, ciemne zabarwienie moczu, nieco jaśniejszy stolec. W wywiadzie chory negował kontakt z chemikaliami, podróże do krajów tropikalnych, zgłaszał sporadyczne spożywanie niewielkich ilości alkoholu (ostatni raz 12 dni przed przyjęciem do Oddziału), negował spożywanie innych używek, dopalaczy i narkotyków.

Szczepiony prawidłowo przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w przeszłości. W otoczeniu pacjenta u nikogo nie występowały podobne objawy. Przy przyjęciu do Oddziału chory był w stanie ogólnym dobrym, temperatura wynosiła 37,2°C, pacjent był w logicznym kontakcie, prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie, stwierdzono zażółcenie skóry, w badaniu gardła nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniła powiększoną śledzionę długości 150 mm w wymiarze dwubiegowym, poza tym nie wykazano innych odchyleń od normy. W morfologii krwi stwierdzono leukocytozę z limfocytozą, w ocenie w Pracowni Hematologii SU obraz leukogramu typowy dla mononukleozy zakaźnej, poziom hemoglobiny i płytek krwi był w normie (tab. 1). W kolejnych dniach pobytu u pacjenta obserwowano pogorszenie się stanu ogólnego, znaczne osłabienie, nudności i brak apetytu, stwierdzono typowe dla mononukleozy zakaźnej zmiany w gardle, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, drobnogrudkową wysypkę na skórze, zwłaszcza na tułowiu, w badaniach dodatkowych obserwowano narastanie poziomu bilirubiny i obniżanie się poziomu transaminaz (tab. 2). Zdecydowano o włączeniu do leczenia prednizonu w dawce dobowej 60 mg, którą następnie stopniowo redukowano. Stosowano również leczenie objawowe, płynoterapię. Po zastosowanym leczeniu obserwowano stopniową poprawę stanu chorego, cofanie się objawów klinicznych. W 3. ty-

Tabela 1

Parametry morfologii krwi w kolejnych dobach hospitalizacji (przypadek 1.)

Doba hospitalizacji	Hemoglobina [g/dl]	Płytki krwi [tys./ μ l]	Leukocytoza całkowita [tys./ μ l]	Neutrofile [tys./ μ l]	Limfocyty [tys./ μ l]	Monocyty [tys./ μ l]
2.	14,0	207	14,22	1,7 (12,0%)	10,46 (73,6%)	1,94 (13,6%)
7.	14,0	261	8,72	3,0 (34,1%)	4,9 (55,8%)	0,8 (9,1%)
22.	13,8	245	9,50	5,0 (53,0%)	3,4 (36,0%)	1,0 (10,2%)
25.	14,2	215	9,54	5,6 (58,5%)	3,1 (32,8%)	0,8 (8,1%)

Tabela 2

Parametry biochemiczne w kolejnych dobach hospitalizacji (przypadek 1.)

Doba hospitalizacji	ALT [j.m./l]	AST [j.m./l]	Bilirubina całkowita [μmol/l]	GGTP [j.m./l]	ALP [j.m./l]	Cholinesteraza [j.m./l]	INR
Dzień przed przyjęciem do szpitala	1837		127	243	209		
2.	1511	678	127,40	167	228,6		1,19
7.	364		146,00				1,03
11.	188		67,71	73		6459	
22.	609		33,79	65	93		
29.	242		29,50				

ALT (*alanine transaminase*) — transaminaza alaninowa, AST (*aspartate transaminase*) — transaminaza asparaginianowa, GGTP (*gamma-glutamyltranspeptidase*) — gamma-glutamylotranspeptydaza, ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna, INR (*the international normalised ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

godniu choroby w czasie redukcji dawki prednizonu obserwowano ponowne, krótkotrwałe narastanie poziomu ALT (tab. 2). Pacjenta wypisano do domu w 29. dobie hospitalizacji w stanie ogólnym dobrym. Wyniki badań serologicznych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3

Wyniki badań serologicznych w kolejnych dobach hospitalizacji (przypadek 1.)

Doba hospitalizacji	4.	25.
HbsAg	Ujemny	
Anty-HBs	Dodatni	
Anty-HBc total	Ujemny	
Anty-HCV	Ujemny	
Anty-HAV IgM	Ujemny	
Anty-HIV/p24	Ujemny	
Anty-Toxo IgM	Ujemny	
Anty-Toxo IgG	Ujemny	
Anty-CMV IgM	Wątpliwy	
EBV anty-VCA IgM	Dodatni	Dodatni
EBV anty-VCA/EA IgG		Dodatni
EBV anty-EBNA IgG		Ujemny

OPIS PRZYPADKU (PRZYPADEK 2.)

Pacjent, lat 20, student mieszkający w akademiku, dotychczas zdrowy, nie zażywa leków przewlekłe, skierowany do Oddziału Klinicznego Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego (SU) w Krakowie z powodu

występującej od tygodnia gorączki 39–40°C o niejasnej etiologii i utraty apetytu. W wywiadzie chory negował nadużywanie alkoholu, wyjazdy zagraniczne w ostatnim półroczu. Przy przyjęciu do Oddziału chory był w stanie ogólnym dobrym, temperatura wynosiła 37,6°C, pacjent był w logicznym kontakcie, prawidłowo zorientowany auto- i allopsychicznie. Pacjent w ciągu kolejnych dni hospitalizacji gorączkował do 40°C, pojawił się ból gardła, w badaniu stwierdzono powiększenie migdałków podniebiennych z obecnością białych nalotów, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, wystąpiły trudności w połykaniu i duszność, zwłaszcza w godzinach nocnych. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło powiększoną wątrobę i śledzionę. W morfologii krwi obserwowano małopłytkowość oraz narastającą leukocytozę z limfocytozą (tab. 4). W badaniach dodatkowych obserwowano narastanie poziomu enzymów wątrobowych (tab. 5). Z uwagi na narastającą trombocytopenię i objawy kliniczne w leczeniu stosowano preparaty kortykosteroidowe (prednizon, metyloprednizolon). Stosowano również leczenie objawowe, płynoterapię. Po zastosowanym leczeniu obserwowano stopniową poprawę stanu chorego, cofanie się objawów klinicznych. Pacjenta wypisano do domu w 18. dobie hospitalizacji w stanie ogólnym dobrym. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 4

Parametry morfologii krwi w kolejnych dobach hospitalizacji (przypadek 2.)

Doba hospitalizacji	Hemoglobina [g/dl]	Płytki krwi [tys./ μ l]	Leukocytoza całkowita [tys./ μ l]	Neutrofile [tys./ μ l]	Limfocyty [tys./ μ l]	Monocyty [tys./ μ l]
2.	14,0	97	8,30	2,7 (32,4%)	4,5 (54,5%)	0,7 (8,6%)
3.	14,3	91	8,75	2,0 (22,6%)	5,1 (58,3%)	1,2 (14,3%)
10.	14,8	250	21,64	3,7 (17,1%)	14,6 (67,2%)	2,6 (12,1%)
15.	14,1	264	11,00	2,5 (23,0%)	6,9 (62,5%)	1,3 (11,6%)

Tabela 5

Parametry biochemiczne w kolejnych dobach hospitalizacji (przypadek 2.)

Doba hospitalizacji	ALT [j.m./l]	AST [j.m./l]	Bilirubina całkowita [μ mol/l]	GGTP [j.m./l]	ALP [j.m./l]	INR
2.	137	156		130	149	1,19
4.	455	384	25,70	390	258	1,18
6.	981					1,15
8.	613		16,40	442	302	1,10
15.	135					

ALT (*alanine transaminase*) — transaminaza alaninowa, AST (*aspartate transaminase*) — transaminaza asparaginianowa, GGTP (*gamma-glutamyltranspeptidase*) — gamma-glutamylotranspeptydaza, ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza alkaliczna, INR (*the international normalised ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 6

Wyniki badań serologicznych (przypadek 2.)

Doba hospitalizacji	2.
Anty-HCV	Ujemny
Anty-HIV/p24	Ujemny
Anty-CMV IgM	Ujemny
EBV anty-VCA IgM	Ujemny
Anty-HAV IgM	Dodatni

OMÓWIENIE

W obu omawianych przypadkach zakażenie EBV wywołało zapalenie wątroby. Ta postać częściej przebiega bez typowych objawów mononukleozy zakaźnej i jest zwykle samoo graniczającą się chorobą. W obu przedstawionych przypadkach występowały zarówno zmiany w gardle i powiększone szyjne węzły chłonne typowe dla mononukleozy zakaźnej, jak i charakterystyczne zmiany we krwi obwodowej. Zapalenie wątroby wywołane wirusem EBV niekiedy może przebiegać ciężko, jako

piorunujące zapalenie wątroby. Przebieg zapalenia wątroby u pierwszego przedstawianego chorego był dość ciężki, wystąpiło pogorszenie, znaczne osłabienie, nudności i brak apetytu, narastanie poziomu bilirubiny i gwałtowne obniżenie poziomu ALT. Ze względu na taki przebieg zastosowano leczenie preparatami glikokortykosteroidowymi, uzyskując ustąpienie dolegliwości. W drugim przypadku przebieg zapalenia wątroby był niepowikłany, wystąpiła natomiast duszność i trudności w połykaniu, co było spowodowane znacznym powiększeniem migdałków i obrzękiem gardła, oraz trombocytopenia — z tego powodu chory był leczony preparatami glikokortykosteroidowymi.

W diagnostyce mononukleozy zakaźnej wywołanej wirusem EBV oznacza się specyficzne przeciwciała przeciwko temu wirusowi. **Przeciwciała anty-VCA (*viral capsid antigen*) w klasach IgM i IgG są zazwyczaj dodatnie w momencie wystąpienia ostrych objawów choroby z uwagi na długi okres inkubacji**

wirusa, przeciwciała w klasie IgG utrzymują się przez całe życie, natomiast poziom przeciwciał w klasie IgM zaczyna obniżać się około trzy miesiące od wystąpienia ostrych objawów, stąd jest to dobry marker ostrej infekcji wirusem EBV. Przeciwciała anty-EBNA (*EBV nuclear antigen*) w klasie IgG pojawiają się w surowicy około 6–12 tygodni od rozpoczęcia ostrych objawów choroby i utrzymują się na dodatnim poziomie przez całe życie. **W sytuacji, gdy przeciwciała anty-EBNA IgG są dodatnie na początku przebiegu choroby wówczas wynik ten wyklucza mononukleozę zakaźną jako przyczynę ostrych objawów.** Dodatkowo przeciwciała anty-VCA IgG i IgM oraz ujemne anty-EBNA IgG u pierwszego z omawianych pacjentów oraz dodatnie przeciwciała anty-VCA

IgM u drugiego pacjenta wskazywały na ostre zakażenie wirusem EBV. Pozostałe wykonane badania serologiczne wykluczały zakażenie innymi wirusami hepatotropowymi (tab. 3 i 6) [14].

WNIOSKI

1. W diagnostyce różnicowej przyczyn zapalenia wątroby należy pamiętać o możliwości zakażenia wirusem EBV.
2. Przebieg zapalenia wątroby wywołanego wirusem EBV może być ciężki.
3. W przypadku zapalenia wątroby o etiologii EBV w celu potwierdzenia choroby dużą rolę odgrywa badanie specyficznych przeciwciał przeciwko wirusowi EBV (anty-VCA, anty-EBNA).

PIŚMIENNICTWO

1. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein-Barr Virus Infection. *Front Immunol.* 2016; 7: 323, doi: [10.3389/fimmu.2016.00323](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00323), indexed in Pubmed: [27621731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621731/).
2. Grimm JM, Schmeling DO, Dunmire SK, et al. Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clin Transl Immunology.* 2016; 5(8): e94, doi: [10.1038/cti.2016.48](https://doi.org/10.1038/cti.2016.48), indexed in Pubmed: [27588199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588199/).
3. Ebell MH, Call M, Shinholser J, et al. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2016; 315(14): 1502–1509, doi: [10.1001/jama.2016.2111](https://doi.org/10.1001/jama.2016.2111), indexed in Pubmed: [27115266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115266/).
4. Salehi H, Salehi M, Roghanian R, et al. Comparison of serological and molecular test for diagnosis of infectious mononucleosis. *Adv Biomed Res.* 2016; 5: 95, doi: [10.4103/2277-9175.183144](https://doi.org/10.4103/2277-9175.183144), indexed in Pubmed: [27308267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308267/).
5. Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(1): 16–21, doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05122.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05122.x), indexed in Pubmed: [22554291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22554291/).
6. Gupta E, Bhatia V, Choudhary A, et al. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases. *J Med Virol.* 2013; 85(3): 519–523, doi: [10.1002/jmv.23489](https://doi.org/10.1002/jmv.23489), indexed in Pubmed: [23297155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297155/).
7. Modesto Dos Santos V, Da Costa Arruda Z, De Farias Polcheira M, et al. [Acute hepatitis due to infectious mononucleosis in a 21-year-old-man]. *Rev Med Chil.* 2013; 141(7): 917–921, doi: [10.4067/S0034-98872013000700012](https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000700012), indexed in Pubmed: [24356741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356741/).
8. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 75, doi: [10.1186/s13256-016-0859-x](https://doi.org/10.1186/s13256-016-0859-x), indexed in Pubmed: [27037083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037083/).
9. Koufakis T, Gabranis I. Another Report of Acalculous Cholecystitis in a Greek Patient with Infectious Mononucleosis: A Matter of Luck or Genetic Predisposition? *Case Reports Hepatol.* 2016; 2016: 6080832, doi: [10.1155/2016/6080832](https://doi.org/10.1155/2016/6080832), indexed in Pubmed: [26885417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885417/).
10. Dunmire SK, Grimm JM, Schmeling DO, et al. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoS Pathog.* 2015; 11(12): e1005286, doi: [10.1371/journal.ppat.1005286](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005286), indexed in Pubmed: [26624012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624012/).
11. Niller HH, Bauer G. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. *Methods Mol Biol.* 2017; 1532: 33–55, doi: [10.1007/978-1-4939-6655-4_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6655-4_2), indexed in Pubmed: [27873265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27873265/).
12. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390(Pt 1): 211–240, doi: [10.1007/978-3-319-22822-8_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9), indexed in Pubmed: [26424648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424648/).
13. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004; 70(7): 1279–1287, indexed in Pubmed: [15508538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15508538/).
14. Obel N, Hoier-Madsen M, Kangro H. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. *APMIS.* 1996; 104(6): 424–428, indexed in Pubmed: [8774671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774671/).