

Polmonite da EBV in paziente affetta da poliangiote granulomatosa (GPA) in terapia immunosoppressiva trattata efficacemente con Aciclovir

Nefrologo in corsia

Nicola Mongera¹, Vittorio Di Maso¹, Elisabetta Ermacora¹, Michele Carraro¹, Cristina Bregant¹, Martina Pian¹, Umberto Savi¹, Eric Lorenzon¹, Boscutti Giuliano¹

¹ SC Nefrologia e Dialisi-ASUITs (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste)



Nicola Mongera

Corrispondenza a:

Dott. Nicola Mongera
SC Nefrologia e Dialisi-ASUITs (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste)
Strada di Fiume 447
34137, Trieste
Tel 0403994660; Fax 0403994250
E-mail: nicola.mongera@asuits.sanita.fvg.it

ABSTRACT

La poliangiote granulomatosa è una vasculite ANCA-relata (AAV) le cui manifestazioni cliniche riguardano principalmente il tratto respiratorio (superiore ed inferiore) ed il rene. Il trattamento della poliangiote granulomatosa (così come delle AAV in generale) concerne l'uso di farmaci immunosoppressori, non scevri da effetti collaterali; le complicanze più frequenti sono quelle infettive e quelle neoplastiche. La malattia presenta spesso recidive. L'EBV è un virus ubiquitario; si stima che circa il 90% della popolazione mondiale sia entrato in contatto con tale patogeno ed abbia sviluppato successivamente un'infezione latente. In alcune condizioni, tra cui l'immunosoppressione, il virus dell'EBV può riattivarsi. Riportiamo il caso clinico di una donna di 67 anni affetta da GPA esordita con coinvolgimento del tratto respiratorio superiore e renale, con esito in insufficienza renale con necessità di trattamento emodialitico; in corso di terapia di induzione di remissione (prednisone e ciclofosfamide), si presentava presso il nostro reparto con un quadro di dispnea acuta ed insufficienza respiratoria. Esclusa l'embolia polmonare e lo scompenso cardiaco, sono state effettuate una serie di indagini radiologiche (HRTC) e strumentali (fibroscopia con BAL) che hanno escluso la presenza di reperti suggestivi di riattivazione polmonare di vasculite (in prima linea veniva esclusa un'emorragia alveolare diffusa). Si evidenziava la presenza al BAL di EBV-DNA. Veniva indi posta diagnosi di polmonite da EBV e si intraprendeva terapia antivirale con Aciclovir, con miglioramento clinico e radiologico del quadro. Nella GPA, in paziente in terapia immunosoppressiva, un coinvolgimento polmonare può essere dovuto alla malattia di base, tuttavia va sempre esclusa una causa infettiva, anche da agenti atipici.

PAROLE CHIAVE: polmonite da EBV, poliangiote granulomatosa, aciclovir

ABSTRACT

Granulomatosis polyangiitis (GPA) is an ANCA-related vasculitis (AAV) whose clinical manifestations mainly concern the respiratory tract (upper and lower) and the kidney. The treatment of GPA (as well as other AAV) includes the use of immunosuppressive drugs with numerous side effects; the most frequent complications are infectious and neoplastic. GPA frequently relapses. Epstein Barr Virus (EBV) is a ubiquitous virus; it is estimated that about 90% of the world's population has BEEN EXPOSED TO with this pathogen and has subsequently developed a latent infection. Under certain conditions including immunosuppression EBV may reactivate. We report the clinical case of a 67-year-old woman who presented with GPA involving the upper respiratory tract and renal failure with the need for hemodialysis treatment. The fourth month of induction therapy with cyclophosphamide and methylprednisone she presented with dyspnea and respiratory failure. After excluding pulmonary embolism and heart failure, a series of investigations including high resolution tomography and fibroscopy with broncoalveolar lavage (BAL) were performed which excluded recurrence of pulmonary vasculitis including alveolar haemorrhage. A BAL demonstrated EBV-DNA. On this basis EBV pneumonia was diagnosed, and antiviral therapy with acyclovir was begun, followed by clinical and radiological improvement. In patients with GPA treated with immunosuppressive drugs pulmonary involvement may not only be due to the underlying vasculitis, but also to opportunistic agents, which must always be considered.

KEYWORDS : EBV-associated pneumonia, granulomatosis with polyangiitis, acyclovir

INTRODUZIONE

La poliangiote granulomatosa (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) è una vasculite ANCA-relata (AAV, *ANCA-associated vasculitides*) che coinvolge i piccoli e medi vasi ed è caratterizzata dalla presenza di granulomi necrotizzanti a livello del tratto respiratorio (superiore ed inferiore) e da glomerulonefrite necrotizzante pauci-immune (1); oltre al tratto respiratorio ed al rene, altri organi possono essere coinvolti (2), nel contesto delle manifestazioni pleiotropiche tipiche di una vasculite. Ha un'incidenza stimata di 2-12 casi/milione di abitanti /anno e una prevalenza di 23-160 casi/milione di abitanti (3). Sono coinvolti con eguale frequenza il sesso maschile ed il sesso femminile; più frequentemente esordisce nella V decade di vita, ma tutte le età possono essere colpite. L'esordio della malattia è spesso aspecifico, con sintomatologia generale (febbre, artralgie e mialgie) che è presente in circa il 70-100% dei pazienti (1). Il coinvolgimento renale si verifica nel 60-80% dei casi, spesso con un quadro di glomerulonefrite rapidamente progressiva che conduce a ESRD (*End-stage renal disease*). Comune è il coinvolgimento del tratto respiratorio superiore (rinosinusiti, otiti, epistassi, alterazioni destruenti con deformità o perforazioni del setto nasale, naso a sella) e di quello inferiore (nel 50-95% dei casi). Il coinvolgimento di quest'ultimo è frequente all'esordio così come nelle recidive, anche in quei casi in cui non era inizialmente coinvolto (2). Da un punto di vista clinico, può manifestarsi con dispnea, insufficienza respiratoria, tosse ed emottisi. All'imaging del polmone è possibile rilevare la presenza di noduli, talora scavati; questi sono tipicamente multipli ed in genere non superiori ad un numero di 10, con un diametro che varia da 1 a 10 cm (5). Spesso sono associati a vasi [feeding vessels (6)] e tendono a localizzarsi nelle regioni subpleuriche, senza predilezione per alcun campo polmonare (7). Possono essere osservati inoltre granulomi, compatibili con infiltrati variabili nel tempo, capillariti o emorragia alveolare diffusa. Il gold standard di imaging risulta essere la HRCT (*High-Resolution Computed Tomography*). Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) dimostrano spesso un quadro di deficit ostruttivo, e può riscontrarsi una riduzione della DLCO (diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio); non infrequente è la riduzione del volume polmonare (8). Complicanza frequente e severa della GPA è l'emorragia alveolare diffusa (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*); questa si manifesta da un punto di vista clinico con emottisi [comunque assente in 1/3 dei casi (9)], dispnea progressiva ed anemia (in assenza di franca emolisi o perdita da altro distretto). Radiologicamente è possibile apprezzare la comparsa di opacità alveolari di densità variabile (aree a vetro smerigliato o veri e propri aspetti consolidativi). Nel sospetto clinico di una DAH, qualora non vi siano controindicazioni assolute, è necessario eseguire una fibrobroncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL), anche per escludere cause infettive. La presenza di un numero di siderofagi superiore al 20%, così come l'incremento della conta di globuli rossi in aliquote di BAL consecutive ed eseguite nello stesso punto, sono considerate diagnostiche di DAH (10), anche in quei casi in cui la presentazione è subclinica. Anche la DLCO, che è aumentata in corso di emorragia alveolare, può contribuire alla diagnosi. Il trattamento della GPA, come in generale delle vasculiti ANCA-relate, prevede 2 fasi, la fase di induzione di remissione, che implica l'utilizzo di farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi in associazione a ciclofosfamide) e, una volta raggiunta la remissione di malattia, una fase di mantenimento (con azatioprina o micofenolato-mofetile). In caso di complicanze gravi e severe, quali una glomerulonefrite rapidamente progressiva o l'evenienza di una emorragia alveolare diffusa, può essere indicata la plasmaferesi. Nel caso di insufficienza renale grave inoltre, deve essere intrapresa terapia sostitutiva della funzione renale. La GPA è una condizione con un alto rischio di recidiva; fattori di rischio accertati di recidiva sembrano essere il coinvolgimento polmonare all'esordio (11), lo stato di portatore di infezione cronica nasale da *Staphylococcus aureus* (12); il titolo ANCA-PR3, non sembra essere utile, quantomeno da solo, nello stratificare il paziente in base al rischio di recidiva (13).

CASO CLINICO

Donna di 67 anni, caucasica, affetta da micropoliangioite granulomatosa (GPA), esordita con interessamento delle alte vie aeree (rinosinusite acuta emorragica, otalgia) e successivo coinvolgimento renale con esito in insufficienza renale con necessità di trattamento emodialitico. Portatrice di cateteri giugulari destri tunnellizzati da dialisi a tipo Tesio. In terapia di induzione di remissione per il quadro vasculitico al IV mese (ciclofosfamide 100 mg/die e prednisone 25 mg/die, in scalo), con buona risposta clinica e laboratoristica. Anamnesi familiare positiva per eventi tromboembolici (fratello con ictus cerebri all'età di 53 anni e mutazione in omozigosi per fattore di Leiden e MTHFR), padre affetto da miocardiopatia dilatativa. In anamnesi patologica remota psoriasi del cuoio capelluto, pregressa rimozione di cisti uterina, mutazione in eterozigosi del gene MTHFR, con conseguente iperomocisteinemia, in terapia suppletiva con folati e vitamina B12. Non fumatrice, non asmatica. Dopo l'inizio della terapia steroidea ed a causa di questa, sviluppava stato disforico ed un diabete mellito, in trattamento con insulinoterapia ed in buon controllo glicometabolico. Al termine di una seduta emodialitica, improvviso e severo episodio di dispnea con desaturazione (spO_2 in aria ambiente pari a 82%); l'esame obiettivo, eccettuata la tachipnea (20 atti/minuto), risultava negativo; non vi erano segni ascrivibili a trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Agli esami ematochimici non vi erano alterazioni di rilievo (leucociti 6120/microl, emoglobina 10,2 g/dl, piastrine di 199000/microl, PCR 9,9 mg/l). La paziente veniva ricoverata presso il nostro reparto per eseguire ulteriori accertamenti. Veniva eseguito RX torace che tuttavia non evidenziava alcuna alterazione pleuro-parenchimale (figura 1) in grado di giustificare il quadro clinico.

Figura 1



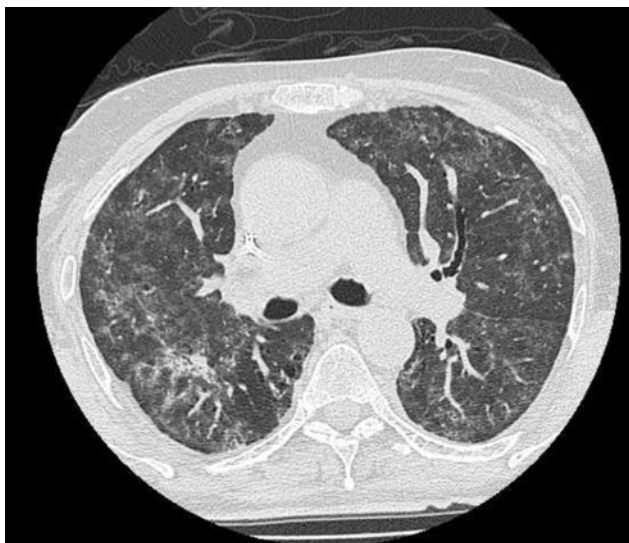
Rx torace: polmoni discretamente espansi, simmetrici; non evidenti alterazioni pleuro-parenchimali in atto; ombra cardiaca di dimensioni nei limiti parzialmente affondata fra gli emidiaframmi; seni costofrenici liberi; catetere di Tesio

Nel sospetto di un'embolia polmonare si richiedeva D-dimero e successivamente, alla luce della positività del dato (D-dimero 1,39 mg/LFEU), una scintigrafia polmonare che dimostrava minime

anomalie della perfusione, comunque non suggestive per embolia polmonare. La paziente veniva trattata con sola ossigenoterapia con progressivo miglioramento del quadro respiratorio (risoluzione della dispnea, spO_2 in aria ambiente pari al 95%). Dopo consulenza pneumologica, si decideva di dimettere la paziente in terapia con eparina a dosaggio profilattico (2000 unità sottocute 1 volta/die). All'EGA arterioso in dimissione pH 7,49, HCO_3^- 22,6 mmol/l, pO_2 65,9 mmHg, spO_2 94,7%. A distanza di un mese dalla dimissione, nuovo episodio di dispnea ingravescente. All'emogas analisi arteriosa, eseguita in aria ambiente, pH 7,539, pCO_2 28,9 mmHg, pO_2 53,3 mmHg, HCO_3^- 26,3 mmol/l, spO_2 91,7%. La paziente riferiva tosse occasionale, che compariva con il cambio di posizione, con escreato schiumoso-biancastro. Vi era inoltre recente comparsa di lesione verosimilmente erpetica a livello della commissura labiale di sinistra. All'auscultazione del torace il murmure vescicolare era presente su tutti i campi polmonari, con crepitazioni prevalentemente umide bibasali che non risultavano modificabili con la tosse. Si presentava stabile da un punto di vista emodinamico (PA=110/70 mmHg, FC 80 bpm), i toni cardiaci erano validi e ritmici con pause apparentemente libere, apiretica. Alla luce del quadro di insufficienza respiratoria ipossiémica normocapnica, la paziente veniva nuovamente ricoverata presso il nostro reparto. Agli esami ematochimici lieve incremento negli indici di flogosi (PCR 22 mg/l, VES 62 mm/h), globuli bianchi 4550/microl, (neutrofili 82%; linfociti 2,9%, monociti 10,8%, eosinofili 3%, basofili 1,2%) emoglobina 9 g/dl, piastrine 239000/microl, BNP 35 pg/ml, normocomplementemia (C3 114 mg/dl, C4 41 mg/dl), ANCA PR3 2,1 IU/ml. L'elettroforesi sierica delle proteine dimostrava quadro di spiccata ipogammaglobulinemia (albumina 58%, alfa1globuline 7,1%, alfa2globuline 16,9%, beta1globuline 5,5%, beta2globuline 5,1%, gammaglobuline 7,4%). All'esame chimico-fisico delle urine vi era presenza lieve di emoglobina ed al sedimento leucociti in numero di 7/microl e globuli rossi in numero di 3/microl. Si effettuava fibrobroncoscopia che dimostrava, in entrambi gli emisistemi, mucose normotrofiche con scarse secrezioni fluide; il liquido del lavaggio bronchioalveolare (BAL) veniva inviato ad indagini microbiologiche. L'amplificazione mediante PCR su BAL dimostrava la presenza di $2,6 \times 10^2$ copie/ml di EBV-DNA ed una positività debole per Aspergillus; assenza di CMV, HSV, Mycoplasma e Pneumocistis. Al citologico vi era presenza di numerosi elementi flogistici di tipo prevalentemente granulocitario ed istiocitario; l'antigene per il galattomannano dell'Aspergillus risultava negativo, assenti all'esame microscopico bacilli acido-alcol resistenti. All'esame colturale presenza di flora polimicrobica commensale delle vie respiratorie; alla conta cellulare linfociti 85% (CD4/CD8 1,8), eosinofili 1%, macrofagi 14%, presenza di rare emazie. Si eseguiva successivamente HRTC torace con evidenza di multiple aree a vetro smerigliato, associate ad aree di addensamento parenchimale, estese diffusamente ad entrambi i polmoni con minimo ispessimento interstiziale nel loro contesto, localizzate prevalentemente a livello dei lobi polmonari superiori ed al lobo medio di destra, in quadro compatibile con processo flogistico (figura 2).

Era inoltre segnalata la presenza di 2 noduli di 4 mm al segmento apicale del lobo inferiore e medio di destra.

Figura 2



HRCT: multiple chiazze a vetro smerigliato e qualche chiazza di addensamento parenchimale estese diffusamente ad entrambi i polmoni con minimo ispessimento interstiziale nel loro contesto, che si localizzano prevalentemente ai lobi polmonari superiori e al lobo medio a destra

Il quadro radiografico risultava evoluto rispetto ai precedenti controlli. La spirometria dimostrava un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo con tendenza all'ostruzione delle piccole vie aeree; la DLCO risultava gravemente ridotta. Si effettuava ecocardiografia transtoracica che non evidenziava disfunzioni ventricolari (normali dimensioni, spessore e cinetica del ventricolo sinistro) od ipertensione polmonare (PAPs 25 mmHg).

Durante la degenza la funzione renale dimostrava un lieve peggioramento rispetto ai valori precedenti (2,19 mg/dl vs 1,8 mg/dl) per cui veniva posto il sospetto di recidiva di GPA con coinvolgimento renale e polmonare. Contro tale ipotesi tuttavia vi era il titolo degli ANCA PR3 (che risultava invariato e pari a 2,1 U/l, nettamente ridotto rispetto ai valori presenti all'esordio di malattia), ed un sedimento urinario che risultava essere inattivo. Il quadro clinico polmonare veniva dunque attribuito, alla luce della positività della PCR su BAL, all'infezione polmonare da EBV, e veniva intrapreso specifico trattamento antivirale con Aciclovir endovena per 10 giorni, con progressivo ed evidente miglioramento clinico. In concomitanza veniva sospesa terapia con ciclofosfamide che veniva sostituita con azatioprina, La paziente ripeteva inoltre HRTC a 3 settimane dal termine della terapia antivirale che dimostrava la presenza di un quadro con polmoni notevolmente rischiarati; il BAL ripetuto ed eseguito in corso di ulteriore broncoscopia risultava negativo per EBV.

DISCUSSIONE

La presentazione clinica (dispnea, insufficienza respiratoria ipossica ipocapnica), in paziente a noi nota poiché in terapia di induzione di remissione per una GPA, ci poneva nell'ottica di considerare (una volta escluse cause cardiache od emboliche) un quadro di riattivazione nell'ambito della malattia vasculitica, con coinvolgimento polmonare. Veniva dunque effettuata una HRTC che dimostrava la presenza di un quadro con multiple aree a vetro smerigliato e di tipo addensativo, associate ad un certo grado di ispessimento interstiziale. Il quadro non risultava univoco, ma era verosimilmente da ascrivere ad un quadro di tipo flogistico. La broncoscopia con BAL ci ha permesso, assieme alle tecniche di imaging, di escludere la presenza di un quadro di alveolite

emorragica, di evidenziare la presenza di EBV-DNA (escludendo la presenza di ulteriori agenti patogeni potenzialmente implicati nel quadro), di porre diagnosi di polmonite da EBV e quindi di mettere in atto una corretta terapia antivirale che poi ha portato a risoluzione del quadro clinico con netto miglioramento del quadro radiologico. L'Epstein Barr virus (HHV-4, human herpes virus-4) è un virus ubiquitario; più del 90% della popolazione mondiale è entrato in contatto con tale patogeno (14). La via di trasmissione è principalmente orale, in quanto è presente a livello salivare (15). L'infezione primaria occorre nella maggior parte dei casi durante l'infanzia e dà luogo ad un quadro lieve, spesso asintomatico; quando l'infezione avviene in adolescenza si ha invece il quadro di mononucleosi infettiva, caratterizzata dalla triade febbre, faringite e linfadenopatia (16). A seguito dell'infezione primaria, il virus persiste all'interno di linfociti B e T, monociti e cellule epiteliali. La riattivazione del virus EBV può avvenire in corso di terapia immunosoppressiva (17). Il ruolo dell'EBV come agente causale di polmonite, e ancor di più come causa di insufficienza respiratoria, è controverso. Alcuni case-report tuttavia riportano che l'infezione da EBV può presentarsi come polmonite severa e causare di per sé insufficienza respiratoria (18, 19). Nel caso presentato era in atto terapia immunosoppressiva, fattore di rischio per eventi infettivi, anche da agenti atipici come l'EBV; è noto come polmoniti virali possano assumere un quadro severo ed inaggravante soprattutto nei pazienti fragili (anziani e/o immunocompromessi) (20). Una riattivazione di vasculite a livello polmonare veniva esclusa rivalutando il titolo degli anticorpi ANCA PR3, che risultava basso ed invariato (2,1 U/l), ed andando a valutare l'eventuale coinvolgimento renale (non peggioramento della funzione renale, sedimento non attivo); la fibrobroncoscopia con BAL inoltre ci ha permesso di escludere un quadro di DAH. A tutt'oggi non esiste un protocollo definito nel trattamento delle polmoniti da EBV, ma solo dei report che riportano un successo nel trattamento con terapia antivirale endovena con Aciclovir (21, 22). Recentemente è stato pubblicato un lavoro che dimostra, nel controllo dell'infezione da EBV, l'efficacia del Valganciclovir (23).

CONCLUSIONI

In pazienti affetti da vasculite con frequente interessamento polmonare, come la GPA, in presenza di sintomi ascrivibili a patologia del tratto respiratorio, oltre che ad un quadro di riaccensione della malattia di base è necessario pensare anche ad un quadro infettivo, tenendo conto del fatto che si tratta di pazienti che assumono terapia immunosoppressiva, in cui quindi fatti infettivi sono più frequenti e gravi rispetto alla popolazione generale. Tale distinzione è importante in quanto gli approcci terapeutici sono diametralmente opposti (potenziamento della terapia immunosoppressiva in caso di flare vasculitico, scalo della terapia immunosoppressiva ed introduzione di chemioterapico in caso di infezione). L'esecuzione della sierologia virale così come la ricerca mediante PCR del virus nei liquidi biologici (qualora si effettuò un BAL) dovrebbero essere routinari nei paziente immunosoppressi che presentano patologia d'organo specifica.

La fibrobroncoscopia con BAL è un esame utile e dirimente nella diagnosi ed eventuale esclusione di un quadro di alveolite emorragica e permette la diagnosi eziologica di eventuale focolaio infettivo, permettendo dunque l'attuazione di una terapia mirata ed efficace.

Sebbene raramente, l'EBV può causare polmonite, anche severa. Il suo trattamento attualmente non è standardizzato ed esistono in letteratura solo alcuni report che identificano nell'utilizzo dell'Aciclovir una terapia efficace. Il nostro caso sembra confermare l'efficacia di tale antivirale nel trattamento di polmonite associata ad EBV.

BIBLIOGRAFIA

1. Christian Pagnoux. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2016 Sep; 3(3): 122–133. Published online 2016 Jan 29.
2. Filocamo G, Torreggiani S, Agostoni C, Esposito S. Lung involvement in childhood onset granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Apr 14;15(1):28. doi: 10.1186/s12969-017-0150-8.
3. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48:1560–5.
4. Akiyama JD, Schneider R, Harvey EA, Hebert D, Thorner PS, Laxer RM, Silverman ED. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:837–44.
5. Brillat PY, Brauner M. pulmonary imaging in anca-associated vasculitides. *Press Med*. 2007;36:907–12.
6. Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, Salaffi F. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S48-59.
7. Ferragalli B, Mantini C, Sperandeo M, Galluzzo M, Belcro G, Tartaro A, Cotroneo AR. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2016;89(1061):20150992.
8. Rosenberg DM et al Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis. Use of pulmonary function tests in staging and follow-up. *Am J Med* 1980; 69: 387-94.
9. M.I. Schwarz, K.K. Brown. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*, 55 (2000), pp. 502-510.
10. Moo Suk Park. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013 Apr; 74(4): 151–162. Published online 2013 Apr 30.
11. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008. September;58(9):2908–18.
12. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994. January 1;120(1):12–7.
13. Rasmussen N, Salmela A, Ekstrand A, de Groot K, Gregorini G, Cohen Tervaert JW, Gross WL, Wiik A, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Changes in proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibody levels in early systemic granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may reflect treatment rather than disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jan-Feb;31(1 Suppl 75):S38-44.
14. Balfour HH Jr., Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015; 4 (2):e33.
15. Niedermann JC, Miller G, Pearson HA, Pagano JS, Dowaliby JM. Infectious mononucleosis. Epstein-Barr-virus shedding in saliva and the oropharynx. *N Engl J Med* 1976; 294:1355-9.
16. Hurt C, Tmmaro D. Dignostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 120: 911.e1-911.e8, 2007.
17. Calistri E, Tiribelli M, Battist M, et al. Epstein Barr virus reactivation in a patient treated with anti-thymocyte globulin for severe aplastic anemia. *Am J Hematol* 2006; 81:355-357.
18. Offit P.A., Fleisher G.R., Koven N.L., Plotkin S.A. Severe Epstein Barr virus pulmonary involvement. *J. Adolesc. Health Care*. 1981;2:121–125.
19. Haller A., von Segesser L., Baumann P.C., Krause M. Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: Case report and review. *Clin. Infect. Dis*. 1995;21:206–209.
20. Tillett HE, Smith JW, Clifford RE. Excess morbidity and mortality associated with influenza in England and Wales. *Lancet* 1980; 113:944-950.
21. Terence E McManus, Peter V Coyle, John Lawson, J Stuart Elborn, Joseph C Kidney. Epstein – Barr virus Pneumonitis. *Ulster Med J*. 2009 May; 78(2): 137–138.
22. Schooley RT, Carey RW, Miller G, Henle W, Eastman R, Mark EJ, et al. Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. Clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1986;104(5):636–43.
23. Yager JE, Magaret AS, Kuntz SR, Selke S, Huang ML, Corey L, Casper C, Wald A. Valganciclovir for the suppression of Epstein-Barr Virus Replication. *J Infect Dis*. 2017 Jul 15;216(2):198-202.