

Mononucleose infecciosa: estudo retrospectivo

Infectious mononucleosis: retrospective study

Marta Cardoso • Suzete André • Laurentino Leal • Jorge Araújo • Margarida Santos

RESUMO

Introdução: A mononucleose infecciosa é causada pelo vírus Epstein Barr, podendo ter manifestações clínicas diversas. Nas crianças é normalmente assintomática, enquanto que em adolescentes e adultos se apresenta com febre, faringite e adenopatias. Embora tipicamente seja autolimitada, ocasionalmente pode complicar com vários sintomas neurológicos, hematológicos, hepáticos, respiratórios ou psicológicos que podem levar ao internamento hospitalar.

Material e Métodos: Revisão retrospectiva dos processos de doentes internados com o diagnóstico de mononucleose infecciosa entre 2000 e 2009, com o objectivo de avaliar a sintomatologia, achados físicos e laboratoriais e o tratamento realizado.

Resultados: Foram analisados os processos de 87 doentes internados cujo diagnóstico foi mononucleose infecciosa. Verificou tratar-se, na maioria, de doentes previamente saudáveis com uma idade média de 12,6 anos, cujos sintomas mais frequentes na apresentação foram odinofagia/disfagia, febre, e adenopatias. Os motivos de internamento mais significativos foram a odinofagia severa e a hepatite/esplenomegalia.

O tratamento efectuado foi essencialmente de suporte.

Conclusões: A mononucleose infecciosa é normalmente uma doença benigna autolimitada que em certos casos se pode complicar com uma variedade de sintomas e merecer tratamento em ambiente hospitalar.

Palavras-chave: mononucleose infecciosa, complicações

ABSTRACT

Introduction: Infectious mononucleosis is a disease caused by Epstein Barr virus and has diverse clinical manifestations. In children it is usually asymptomatic whereas in adolescents and adults it classically appears with fever, pharyngitis and lymphadenopathy. Although typically self-limited, occasionally it can complicate with a wide variety of neurologic, hematologic, hepatic, respiratory and psychological symptoms that can lead to hospital admission.

Materials and Methods: Retrospective review of clinical charts of patients admitted with infectious mononucleosis diagnosis between 2000 and 2009 in order to assess symptoms, physical findings examination, laboratory data and treatment.

Results: Clinical charts of 87 patients admitted with infectious mononucleosis were analyzed. The majority of them were previously healthy patients with a mean age 12,6 years. The most common symptoms were fever, odynophagia and lymphadenopathy. The most frequent reason for admission were severe odynophagia and hepatitis/splenomegaly. Treatment was essentially supportive.

Conclusions: Infectious mononucleosis is usually a benign self-limited disease that in certain cases can become complicated with a variety of symptoms and needs to be treated in a hospital setting.

Key-words: infectious mononucleosis, admission, complications

INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa é uma doença causada pelo vírus Epstein Barr.

A infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV) é comum, afectando cerca de 98% da população mundial¹. Em países em desenvolvimento e populações socioeconomicamente desfavorecidas, a infecção primária por EBV ocorre normalmente durante a infância e é tipicamente assintomática. Nos países industrializados, a infecção é mais comum na infância, mas em cerca de um terço dos casos ocorre na adolescência e idade adulta¹⁻³, sendo acompanhado de sintomas mais ou menos exuberantes.

O homem é o único reservatório conhecido para o EBV. Após a inoculação inicial, o vírus replica nas células epiteliais da nasofaringe; a continuação da replicação resulta em viremia, com atingimento do sistema linfocitário, incluindo fígado, baço e linfócitos B periféricos^{2,3}.

Marta Cardoso

Interno do Internato Complementar de Otorrinolaringologia do Hospital S. João

Suzete André

Interno do Internato Complementar de Otorrinolaringologia do Hospital S. João

Laurentino Leal

Interno do Internato Complementar de Otorrinolaringologia do Hospital S. João

Jorge Araújo

Assistente Hospitalar Graduado de Otorrinolaringologia do Hospital S. João

Margarida Santos

Directora do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital S. João

Marta Andreia Rodrigues Cardoso

Hospital S. João E.P.E. – Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451, Porto
Tlf: 225512100
e-mail: mrodriguescardoso@hotmail.com

Trabalho apresentado como Comunicação Livre no 55º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

A resposta imune do hospedeiro inclui células T CD8+ com funções citotóxicas e de supressão, que corresponde aos linfócitos atípicos característicos presentes no sangue periférico.

Existem duas formas de EBV – 1 e 2 (ou A e B) e embora os genes expressos durante a infecção latente sejam algo diferentes, a doença aguda é aparentemente semelhante. Após a infecção aguda, o vírus persiste em secreções da orofaringe e é secretado assintomaticamente e intermitentemente através da saliva².

A infecção a EBV está associada a várias neoplasias²⁻⁴, nomeadamente o linfoma de Burkitt endêmico (a infecção pelo *P. falciparum* –malária- estimula a proliferação de células B policlonais e impede a resposta dos linfócitos T, contribuindo aparentemente para a patogenia tumoral); carcinoma da nasofaringe na Ásia (factores predisponentes incluem dieta rica em nitrosaminas, peixe salgado, raça chinesa e haplótipo HLA-A2); e maioria dos linfomas não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin⁴. Em doentes imunocomprometidos, a infecção a EBV está relacionada com vários síndromas e doenças linfoproliferativas: a síndrome de Duncan (doentes com síndrome linfoproliferativa ligado ao X podem desenvolver infecção primária a EBV que é fatal devido a defeito na resposta imune a este vírus), ataxia-telangiectasia, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome Wiskott-Aldrich, imunodeficiência comum variável, doença linfoproliferativa pós-transplante, linfomas pós-quimioterapia, e várias neoplasias em doentes HIV positivos.

Após um período de incubação de 4 a 7 semanas³, a mononucleose infecciosa caracteriza-se por um conjunto de sintomas sistémicos, sendo os mais frequentes febre, astenia, adenopatias e odinofagia. Ao exame físico, podemos encontrar uma faringite com hipertrofia e exsudado amigdalino, sendo típica a presença de petéquias a nível da junção do palato mole e duro; as adenopatias, sendo mais frequentes as cervicais posteriores, e a hepatoesplenomegalia. Outros sintomas incluem edema palpabral e rash cutâneo que está muitas vezes em relação com a antibioterapia⁵⁻⁷.

Esta síndrome é normalmente causada pelo EBV, porém em 10% dos casos podem ser identificados outros agentes etiológicos, tais como Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, HIV, adenovirus, hepatite viral e possivelmente o vírus da rubéola^{1,2,9}.

Analicamente, é característica a leucocitose com linfomonocitose associada (>50% linfócitos) e a presença de linfócitos atípicos (20-40%) no esfregaço de sangue periférico². Existem vários métodos de diagnóstico para a mononucleose, incluindo a pesquisa de anticorpos heterófilos (monospot teste ou a reacção de Paul-Bunnell Davidson), a subida dos valores de anticorpos IgM para o

EBV ou a presença de PCR (Polymerase Chain Reaction) positivo para EBV⁸.

Os testes de pesquisa de anticorpos heterófilos são os mais frequentemente utilizados. Porém, apresentam uma baixa sensibilidade (cerca de 50% para as crianças e 80-90% para adultos), apesar de uma especificidade de cerca de 95%⁹. O teste monospot tem como vantagens a simplicidade no uso e a rapidez¹⁰. A serologia para EBV é usada normalmente em situações em que o monospot teste é negativo, contudo apenas 80 a 90% de crianças entre 1 e 16 anos são IgM positivas para o antigénio da cápside viral do EBV e apenas 10% têm uma subida (4x) nos anticorpos IgG [11]. O uso de PCR para EBV é um método mais sensível que a serologia⁹.

A maior parte das infecções primárias a EBV são assintomáticas, porém, quando sintomáticas, atingem múltiplos órgãos e sistemas. Uma das complicações mais frequentes da mononucleose infecciosa é um rash eritematoso, maculopapular, não específico, que está relacionado com a administração de ampicilina e que resulta de complexos imunes ampicilina-anticorpo¹. Uma vez que se trata de uma infecção viral, a antibioterapia pode ser descontinuada, com melhoria da sintomatologia. A obstrução da via aérea resulta de hipertrofia e edema das amígdalas, palato e nasofaringe, ocorrendo em cerca de 5% dos doentes. É a indicação mais frequente para hospitalização e as crianças mais pequenas parecem estar em maior risco¹, sendo potencialmente fatal. O tratamento pode incluir corticoterapia sistémica, adenoamigdalectomia, intubação orotraqueal e traqueotomia^{12,13}. A pneumonia é uma manifestação incomum e normalmente resulta de co-infecção bacteriana ou viral.

As alterações do foro hematológico são frequentes. Uma trombocitopenia moderada ocorre em 25 a 50% dos doentes (entre 100000 a 150000 plaquetas) e parece estar relacionada com anticorpos antiplaquetários e hiperesplenismo; uma trombocitopenia grave (<20000 plaquetas) é rara. As manifestações clínicas incluem epistaxis, púrpura, gengivorragia, hematúria, entre outras¹. Uma neutropenia moderada e transitória (2000 a 3000 neutrófilos) ocorre em 50 a 80% dos casos; a neutropenia grave (<1000 neutrófilos) acontece em apenas 3% dos casos. São característicos os linfócitos atípicos/imaturos no esfregaço de sangue periférico. Em 3% dos casos de mononucleose infecciosa constata-se a presença de anemia hemolítica autoimune¹.

No que diz respeito a complicações hepáticas, é comum uma elevação transitória das transaminases (50 a 80% dos casos) durante a segunda a quarta semana da doença. A hepatomegalia está presente em cerca de 10% a 15% dos casos e ocorre uma icterícia ligeira em aproximadamente

5% dos doentes^{1,2}.

A rotura do baço é uma complicação rara (<0,5% dos casos). O início súbito de dor abdominal no quadrante superior esquerdo com irradiação ao ombro e sinais de choque sugerem hemorragia esplénica.

Quanto a complicações do foro neurológico/psicológico, registam-se cefaleias em cerca de metade dos doentes com monucleose, embora manifestações graves ocorram em apenas 5% dos doentes, nomeadamente a meningoencefalite, caracterizada por alteração da consciência e convulsões em 30 a 40% dos casos¹. Pode ocorrer metamorfópsia (distorção da percepção de tamanhos, formas e relações espaciais dos objectos), sendo esta mais comum nas crianças.

A infecção crónica a EBV é um entidade rara, sendo definida como uma doença severa com mais de seis meses de duração que se inicia com infecção primária a EBV ou está associada a valores elevados de anticorpos EBV, evidência histológica de atingimento de órgão tal como pneumonite, hepatite, hipoplasia da medula óssea, uveíte, ou o achado de DNA a EBV ou antígenos em tecidos corporais. Por vezes, identificam-se subidas extremamente significativas de anticorpos a EBV⁶.

A síndrome de fadiga crónica é uma entidade diferente da anterior caracterizada por subidas relativamente modestas de anticorpos a EBV, com astenia presente durante meses após a doença aguda e com diminuição da produção laboral^{6,14}. Factores de risco incluem o sexo feminino e sintomas depressivos anteriores^{6,15}.

A mortalidade é invulgar em doentes imunocompetentes e está relacionada com complicações neurológicas, rotura do baço ou obstrução da via aérea². A síndrome hematófagocítica associada a EBV caracteriza-se por eritrofagocitose de difícil distinção da histiocitose maligna e cursa com febre, adenopatias, infiltrados pulmonares, disfunção hepática, citopenias, rash, podendo sem fulminante^{1,16-17}.

O tratamento da mononucleose infecciosa é essencialmente de suporte, com repouso e uma boa hidratação. É utilizado o ibuprofeno no tratamento da dor e desconforto. A antibioterapia é usada no tratamento de co-infecção bacteriana, muitas vezes associada. Embora melhorem os sintomas, os corticóides são usados apenas na mononucleose complicada com obstrução da via aérea, trombocitopenia grave ou anemia hemolítica^{1,18-19}. Apesar da disponibilidade de antivirais, ensaios clínicos com aciclovir no tratamento da monucleose não demonstraram benefício¹⁸.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo dos processos de 87 doentes internados com o diagnóstico de mononucleose infecciosa

entre 2000 e 2009 através de pesquisa informática na base de dados hospitalar (Informação Epidemiológica e de Gestão) com o diagnóstico principal “Mononucleose Infecciosa”. Tratamento de dados com Excel Microsoft.

RESULTADOS

Neste estudo foram identificados 87 doentes com o diagnóstico de mononucleose infecciosa, 39,2% do sexo masculino e 60,8% do sexo feminino. A idade média dos doentes foi de 12,6 anos (mín 1; máx 58), tratando-se na maioria de crianças (51% doentes apresentava idade inferior a 12 anos). A média de dias de internamento foi de 6,4 (mín 1; máx 14). A duração média da sintomatologia no momento de internamento era de aproximadamente 9 dias. A maioria dos doentes internados (80%) não tinha antecedentes patológicos de relevo. Muitos dos doentes já se encontravam medicados em regime ambulatorio (gráfico 1) com analgesia (28%) e/ou antibioterapia (42%). No que diz respeito ao número de internamento por ano, verificou-se que se tem mantido estável nos últimos anos (gráfico 2), com um maior número de internamentos nos meses de Abril a Julho (gráfico 3).

GRÁFICO 1

Tratamento instituído em regime ambulatorio no momento da admissão

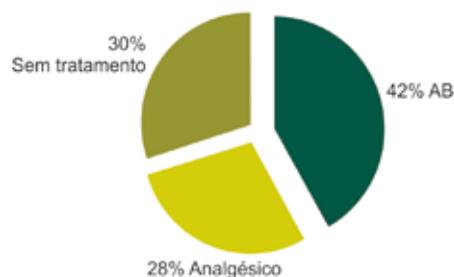


GRÁFICO 2

Número de admissões hospitalares por ano com o diagnóstico de mononucleose infecciosa

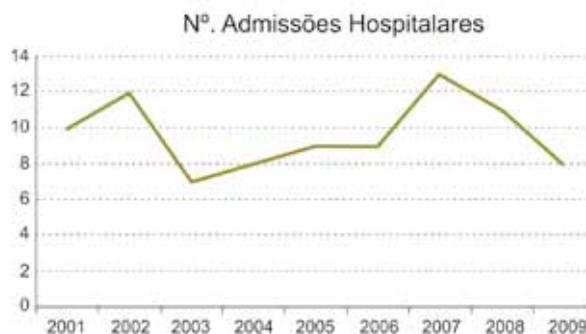


GRÁFICO 3

Número de admissões hospitalares por mês com o diagnóstico de mononucleose infecciosa



Quanto à sintomatologia presente no momento da admissão, constatou-se que a tríade típica da mononucleose era prevalente, com a febre (92%), adenopatias (74%) e odinofagia (57%) como os sintomas mais frequentes (tabela 1). Ao exame físico, as alterações mais frequentemente encontradas foram a febre (86%), adenopatias (78%), presença de exsudado amigdalino (62%) e hepatoesplenomegalia (53%) (tabela 2).

TABELA 1

Sintomas presentes na admissão hospitalar

Sintomas	%
Febre	92
Adenopatias	74
Odinofagia	57
Disfagia	43
Asthenia	32
Náuseas	19
Rash	19
Cefaleias	14
Dificuldade respiratória	11
Mialgias	9
Dor abdominal	9
Artralgias	7
Tosse	5

O diagnóstico de mononucleose infecciosa foi obtido na maior parte das vezes (36%), através de Monospot teste (tabela 3). De referir que numa percentagem significativa de doentes o diagnóstico foi clínico (31%). Analiticamente, registou-se na maioria dos doentes linfocitose (82%) com a presença de linfócitos reactivos, sendo também a presença de citólise hepática frequentemente encontrada (51%) (gráfico 4). O exame complementar mais pedido foi a ecografia abdominal (57%) para avaliação de possível atingimento hepático/esplénico (gráfico 5).

TABELA 2

Alterações relevantes no exame físico na admissão hospitalar

Exame físico	%
Febre	86
Adenopatias	78
Amigdalite	62
Hepatoesplenomegalia	53
Rash	17
Palidez	9
Icterícia	9
Dificuldade respiratória	8

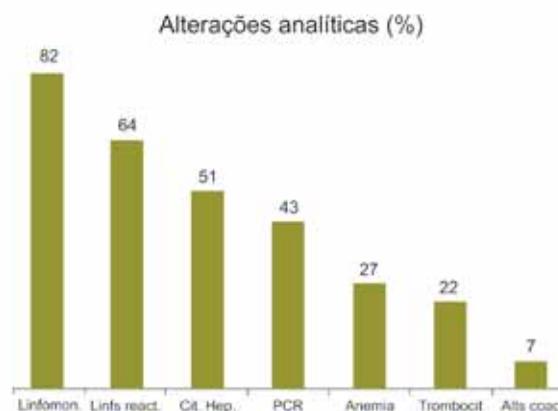
TABELA 3

Diagnóstico de mononucleose infecciosa

Diagnóstico	%
Monospot	36
Agente não isolado	31
IgM EBV	26
PCR EBV	8
CMV	5
HIV	1

GRÁFICO 4

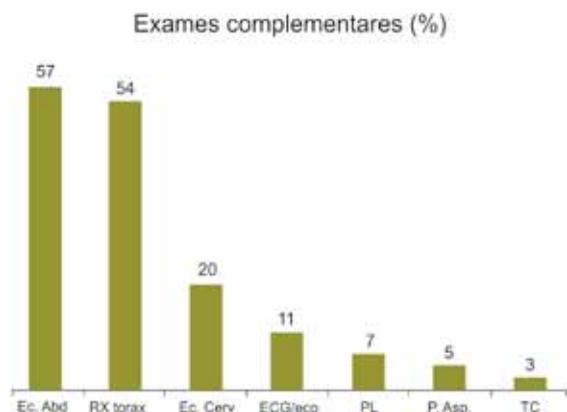
Alterações analíticas relevantes



Quanto ao motivo que levou à admissão hospitalar, o mais frequente foi a odinofagia severa (35%) e hepatoesplenomegalia (35%) (tabela 4). Nove por cento dos doentes foram internados por dificuldade respiratória e 8% por trombocitopenia. Houve um caso de meningoencefalite. O tratamento realizado durante o internamento foi essencialmente sintomático, com 9% dos doentes tratados com corticoterapia (tabela 5). Apenas um doente teve necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos não tendo sido registada nenhuma fatalidade associada.

GRÁFICO 5

Exames complementares de diagnóstico pedidos

**TABELA 4**

Motivo para a necessidade de internamento nos doentes com mononucleose infecciosa

Motivo de internamento	%
Odinofagia	35
Hepatite/esplenomegalia	35
Adenopatias	20
Febre	16
Dificuldade respiratória	9
Trombocitopenia	8
Meningoencefalite	5
Rash	4
Leucopenia/leucocitose	4
Derrame pleural	3
Anemia	1

TABELA 5

Terapêutica instituída durante o internamento

Terapêutica instituída	%
Analgesia	89
Antibioterapia	26
Corticoterapia	9
Outros	7
Antivírico	3

DISCUSSÃO

A mononucleose infecciosa é uma doença normalmente autolimitada e benigna, causada pelo vírus Epstein-Barr, e caracterizada por febre, astenia, adenopatias, odinofagia e hepatoesplenomegalia²⁰, que resolve num período de semanas a meses sem sequelas significativas¹. Ocasionalmente, pode complicar-se com manifestações diversas e atingimento de múltiplos órgãos e sistemas e obrigar a uma vigilância mais apertada em regime de internamento. O otorrinolaringologista é normalmente

envolvido no tratamento destes doentes em casos de odinofagia/disfagia grave e compromisso da via aérea¹⁹. No estudo realizado foram consultados os processo de 87 doentes internados com o diagnóstico de mononucleose, constatando-se que se tratavam na maioria de doentes em idade pediátrica (51% dos doentes tinha idade inferior a 12 anos), o que não está de acordo com a gravidade de sintomas que normalmente é mais característico da mononucleose em adolescentes e adultos jovens⁷. O número de internamentos permaneceu estável durante os anos incluídos no estudo, o que contraria a suposição de que a gravidade das manifestações da mononucleose tem aumentado nos últimos anos assim como a necessidade de internamento hospitalar⁸.

A maioria dos doentes encontrava-se já medicada quando recorreu ao serviço de urgência, nomeadamente com antibioterapia, sem melhoria dos sintomas, o que normalmente se relaciona com o facto de se realizar um diagnóstico primário de amigdalite aguda¹³, com necessidade da revisão deste diagnóstico subsequentemente.

Dado tratar-se de uma infecção sistémica, a sintomatologia encontrada na admissão foi variada. Apesar da tríade clássica de sintomas (febre, adenopatias e odinofagia) ser a mais frequente, pode-se encontrar também manifestações dermatológicas (rash cutâneo associado a administração de antibioterapia em 19% dos doentes), respiratórias (dificuldade respiratória em 11% dos doentes, tosse em 5%), neurológicas (cefaleias em 14% dos doentes). No que respeita aos achados no exame físico, de forma semelhante, encontrou-se mais frequentemente exsudado/rubor amigdalino, adenopatias dispersas e febre na maioria dos doentes, constatando-se frequentemente a presença de atingimento hepático (hepatoesplenomegalia em 53% dos doentes internados, icterícia em 9%).

Analicamente, as alterações encontradas foram típicas da mononucleose¹⁻², com linfomonocitose (82%) e presença de linfócitos atípicos (64%). Registou-se citólise hepática em mais de metade dos doentes (51%), o que se relaciona com a hepatoesplenomegalia encontrada em muitos deles. Anemia e trombocitopenia (27 e 22%) foram também achados e motivos para a admissão hospitalar. A ecografia abdominal para estudo hepático e esplênico foi o exame complementar mais pedido, o que está de acordo com as alterações hepáticas também frequentemente encontradas².

O diagnóstico de mononucleose infecciosa foi clínico, sem isolamento de agente, em 31% dos casos, dada a sugestiva impressão clínica. Na maioria das vezes, o monospot teste foi o teste utilizado para o diagnóstico (positivo em 36% dos casos), sendo a forma mais rápida e simples¹⁰. De realçar que também se encontraram outros agentes etiológicos para a mononucleose neste grupo de doentes,

nomeadamente CMV (5%) e HIV (1%), o que está de acordo com a literatura^{1,2}.

Quanto à necessidade de internamento hospitalar, este deveu-se na maior parte dos casos à exuberância dos sintomas, nomeadamente odinofagia/disfagia graves com incapacidade para a ingestão alimentar em crianças (35%), adenopatias volumosas para estudo (20%), hepatoesplenomegalia com atingimento da função hepática (35%), dificuldade respiratória (9%), trombocitopenia (8%), meningoencefalite (5%).

Quanto ao tratamento realizado, tal como descrito na literatura^{1-2, 18-20}, foi essencialmente sintomático, associando-se antibioterapia na suspeita de co-infecção bacteriana e corticoterapia nos sintomas obstrutivos da via aérea ou trombocitopenia associada. Não houve mortalidade associada neste grupo de doentes, com apenas um doente a necessitar admissão em unidade de cuidados intensivos, o que pode estar relacionado com o facto da maior parte dos doentes estudados serem crianças com sintomas exuberantes e necessidade de vigilância clínica²⁰.

CONCLUSÕES

A mononucleose infecciosa é uma infecção provocada pelo vírus Epstein-Barr que pode apresentar manifestações sistémicas variadas cuja gravidade clínica implique o internamento hospitalar. A tríade de sintomas clássicos inclui a odinofagia, febre e adenopatias cervicais. O otorrinolaringologista é frequentemente envolvido no tratamento desta doença pela odinofagia e disfagias severas, presença de adenopatias cervicais e sintomas obstrutivos da via aérea superior. Dada a exuberância de sintomas, existem situações em que é necessária a vigilância em meio hospitalar, sobretudo em crianças. O tratamento, mesmo em regime de internamento, é essencialmente de suporte. Nos doentes incluídos neste estudo, a taxa de complicações foi baixa.

Referências bibliográficas

- 1 – Jenson H. Acute Complications of Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Current Opinion in Pediatrics*; 2000; 12:263-268
- 2 – Bennett N. Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. www.emedicine.com/ped/topic705.htm
- 3 – Macsween K, Crawford D. Epstein-Barr Virus – Recent Advances. *Lancet Infect Dis*; 2003; 3:131-40
- 4 – Lumio J, Karjalainen S. Patients Treated in Hospital for Infectious Mononucleosis and Risk of Cancer. *Scand J Infect Dis*. 1993; 25:283-288
- 5 – Derkey C, Bramhall T. Epstein-Barr Viral Infectious Mononucleosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 113:334-337
- 6 – Cohen J. Epstein-Barr Virus Infection. *N Eng J Med*; 2000. 343:481-492
- 7 – Rea T, Buchwald D. Prospective Study of the Natural History of Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus. *J Am Board Fam Pract*. 2001; 14:234-242
- 8 – Tattevin P, Michelet C. Increasing Incidence of Severe Epstein-Barr Virus-related infectious Mononucleosis: Surveillance Study. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:1873-1874
- 9 – Field P, Dwyer D. Difficulties with the Serologic Diagnosis of Infectious Mononucleosis: a Review of the RCPA Quality Assurance Programs. *Pathology*. 1996; 28:270-276
- 10 – Seitanidis B. A Comparison of the Monospot With the Paul-Bunnell Test in Infectious Mononucleosis and Other Diseases. *J Clin Path*. 1969; 22:321-323
- 11 – Pitetti R, Wadowsky R. Clinical Evaluation of a Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction Assay for Diagnosis of Primary Epstein-Barr Virus Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:736-739
- 12 – Glynn F, Kinsella J. Upper Airway Obstruction in Infectious Mononucleosis. *European J Emerg Med*. 2007; 14:41-42
- 13 – Irving J, Taylor G. Florid Infectious Mononucleosis: Clinicopathological Correlation in Acute Tonsillectomy. *Int J Pediatr Otolaryngol*. 2002; 66:87-92
- 14 – Kumar R, Wathen L. Validation of the health-related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D) on a Sample of Patients with Infectious Mononucleosis: Results from a Phase 1 Multicenter Clinical Trial. *J Occup Environ Med*. 2003; 45:899-907
- 15 – Petersen I, White P. Risk and Predictors of Fatigue after Infectious Mononucleosis in a Large Primary-care Cohort. *Q J Med*. 2006; 99:49-55
- 16 – Posthuma E, Lamers C. Fatal Infectious Mononucleosis: a Severe Complication in the Treatment of Crohn's Disease with Azathioprine. *Gut*. 1995; 36:311-313
- 17 – Lindemann T, Greene S. Persistent Cervical Lymphadenopathy in an Adolescent with Epstein-Barr Induced Hemophagocytic Syndrome: Manifestations of a Rare but Often Fatal Disease. *Int J Pediatr Otolaryngol*. 2005; 69:1011-1014
- 18 – Gershburg E, Pagano J. Epstein-Barr Virus Infections: Prospects for Treatment. *J Antimicrob Chem*. 2005; 56:277-281
- 19 – Thompson S, Hengerer A. Infectious Mononucleosis and Corticosteroids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131:900-904
- 20 – Ganzel T, Padhya T. Otolaryngologic Clinical Patterns in Pediatric Infectious Mononucleosis. *Am J Otolaryngol*. 1996; 17:397-400