

Redek zaplet primarne okužbe z virusom Epstein-Barr: klinični primer in kratek pregled literature

Rare complication of primary infection with Epstein-Barr virus: a case report and short review of literature

Katja Jarc Georgiev,¹ Tina Ahačič,² Peter Najdenov²

¹ Otroški in šolski dispanzer, Zdravstveni dom Škofja Loka, Škofja Loka, Slovenija

² Pediatrična služba, Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Katja Jarc Georgiev,
e: katja.jarc@gmail.com

Ključne besede:

infekcijska mononukleza; akutni akalkulozni holecistitis; virus Epstein-Barr

Key words:

infectious mononucleosis; acute acalculous cholecystitis; Epstein-Barr virus

Prispelo: 6. 3. 2018

Sprejeto: 5. 12. 2018

Izvleček

Akutni akalkulozni holecistitis (AAH) je redki zaplet primarne okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV). Opisujemo primer 17-letnega fanta, pri katerem je bil zaradi bolečin v trebuhu, izrazitega bruhanja, tonzilitisa ter splenomegalije postavljen sum na infekcijsko mononukleozo. Slednja je bila potrjena s hitrim aglutinacijskim testom za dokaz heterofilnih protiteles razreda IgM proti EBV. Ultrazvočno je bila vidna zadebeljena in razslojena stena žolčnika v odsotnosti žolčnih kamnov. Ob konzervativnem zdravljenju z antibiotikom širokega spektra, analgetično in rehidracijsko terapijo je prišlo do popolne ozdravitve. V slovenski literaturi opisa podobnega primera AAH še nismo beležili, zato želimo z opisanim primerom opozoriti na možnost redkega zapleta – AAH med prebolevanjem okužbe s sicer pogosto prisotnim virusom.

Abstract

Acute acalculous cholecystitis (AAC) is a rare complication of primary infection with Epstein-Barr virus (EBV). A 17-year old male was admitted to the hospital due to abdominal pain, severe vomiting, tonsillitis and splenomegaly. Infectious mononucleosis was suspected and confirmed using agglutination test to detect heterophile antibodies IgM against EBV. Ultrasonography showed thickened and stratified gallbladder wall with no gallstones. Full recovery following conservative therapy with a broad-spectrum antibiotic, analgesic and rehydration therapy was noted. To our knowledge, this is the first case of EBV related AAC in the Slovenian medical literature. AAC is a possible severe complication of infection with EBV and should be taken into consideration in cases of EBV infection presenting with severe abdominal pain.

Citirajte kot/Cite as: Jarc Georgiev K, Ahačič T, Najdenov P. [Rare complication of primary infection with Epstein-Barr virus: case report and short review of literature]. *Zdrav Vestn.* 2019;88(5–6):276–81.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2821

1 Uvod

Akutni akalkulozni holecistitis (AAH) je akutna bolezen žolčnika v odsotnosti žolčnih kamnov (1). Za razliko od odraslih, pri katerih je prisoten v le 5–10 %, je pri otrocih prav AAH najpogostejša oblika akutnega holecistitisa (50–70 %) (1,2). Čeprav je bil v literaturi opisan predvsem kot zaplet obsežnih po-

škodb ali opeklin, hudih sistemskih bolezni (Mb. Kawasaki, sistemski lupus eritematosus, nefrotski sindrom), popolne parenteralne prehrane in hude dehidracije, je pri dotlej imunokompetentni pediatrični populaciji največkrat posledica okužb z različnimi povzročitelji (1,3,4). Razvoj AAH tako pri odraslih kot pri otrocih so zabeležili ob okužbi z bakterijami (*Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira* spp, *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp in *Vibrio cholerae*), glivami (*Candida* spp), virusi (virus hepatitisa A in B – HAV, HBV, virus Epstein-Barr – EBV, citomegalovirus – CMV in flavivirus) in paraziti (*Plasmodium* spp, *Ascaris lumbricoides* in *Echinococcus*); najpogosteje pa so opisane okužbe z EBV in HAV (1,5). V članku opisujemo primer AAH ob primarni okužbi z EBV.

2 Prikaz primera

Sedemnajstletnega fanta so napotili za sprejem zaradi 14 dni trajajoče slabosti, utrujenosti in zmanjšane teka. Na dan sprejema je pričel tožiti za bolečino v epigastriju, ki se je slabo odzivala na zdravljenje s pantoprazolom ter metamazolom. Dotlej je bil fant zdrav in ni prejemal nobenih zdravil. Ob sprejemu je bil utrujenega videza, bled, brez vročine, ugotavljali smo blago vneto žrelo, tonzile pa so bile brez znakov vnetja. Trebuh je bil v ravni prsnega koša, na otip močno občutljiv v področju žličke ter zgornjega desnega kvadranta, jetra in vranica na otip niso bila povečana. Peristaltika je bila slišna v vseh štirih kvadrantih. Preostali somatski status je bil v mejah normale. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna blaga levkocitoza ($13,70 \times 10^9/L$ v diferencialni krvni sliki pa 78 % limfocitov, 4 % monocitov, 3 % paličastih nevtrofilcev, 15 % segmentiranih nevtrofilcev) ter blago povišane vred-

nosti C-reaktivnega proteina 5,1 mg/L (referenčna vrednost (RV) 0–3,5 mg/L). Vrednosti elektrolitov in dušičnih retenov so bile v mejah normale. Na oddelku smo fanta sprva obravnavali, kot da ima akutno vnetje želodčne sluznice in uvedli parenteralno zdravljenje z zaviralcem histaminskega receptorja H₂, analgetiki ter predpisali želodčno dieto. Drugi dan hospitalizacije se je bolečina pričela stopnjevati, fant pa je pričel bruhati. V kliničnem statusu smo beležili pojav povečanih in hiperemičnih tonzil z oblogami, vranica je postala tipna. Kontrolni laboratorijskih izvidi so pokazali povišane vrednosti celokupnega bilirubina 63 $\mu\text{mol/L}$ (RV: 3–17 $\mu\text{mol/L}$), direktnega bilirubina 42 $\mu\text{mol/L}$ (RV: 0–3 $\mu\text{mol/L}$), aspartatne aminotransferaze 9,23 $\mu\text{kat/L}$ (RV: 0,01–0,58 $\mu\text{kat/L}$), alaninske aminotransferaze 16,48 $\mu\text{kat/L}$ (RV: 0,01–0,74), gamma-glutamil transferaze 5,00 $\mu\text{kat/L}$ (RV 0,03–0,70 $\mu\text{kat/L}$), amilaze 3,53 $\mu\text{kat/L}$ (RV: 0,01–1,92 $\mu\text{kat/L}$) in lipaze 21,73 $\mu\text{kat/L}$ (RV: 1,21–6,55 $\mu\text{kat/L}$).

V sklopu diagnosticiranja patoloških vrednosti jetrnih encimov smo opravili obsežne mikrobiološke preiskave. S hitrim aglutinacijskim testom, temelječim na Paul Brunnellovi reakciji, smo ugotavljali prisotnost heterofilnih protiteles razreda IgM proti EBV (PB-HA), kar kaže na najverjetnejšo akutno okužbo z virusom EBV. Prav tako so bili povišani titri protiteles CMV, ugotovljeni s serološko kemiluminiscenčno metodo (*angl.* Chemiluminescence Assay, CLIA) in sicer IgM: 33,2 U/ml, IgG: 129,00 U/ml. Hitri streptokokni antigenski test iz žrela je bil negativen. Izključili smo morebitno okužbo s HAV in HCV. Pri testiranju na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) je bil HBV površinski antigen (HBs Ag) negativen, vrednosti protiteles IgG proti površinskemu antigenu hepatitisa B (anti HBs) pa pozitivne, kar sovпада z imunskim odgovorom

po cepljenju. Hemokulturi sta bili sterilni. Odvzeto je bilo tudi blato, v katerem smo z encimsko imunsko metodo (*angl.* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) ugotavljali prisotnost antigena za bakterijo *Helicobacter pylori* (HP).

Opravili smo ultrazvočni pregled (UZ) trebuha, ki je prikazal skrčen žolčnik, katerega stena je bila zadebeljena (1–1,5 cm) in razslojena, ob jetrih je bila vidna majhna količina proste tekočine. Čeprav svetlina žolčnika ni bila pregledna, znakov za konkrementa ni bilo videti, žolčni vodi pa niso bili razširjeni. Prisotna je bila povečana vranica premera do 16 cm ter reaktivno spremenjene, povečane bezgavke v zgornjem delu trebuha. Pri fantu smo nadaljevali že uvedeno zdravljenje, dodatno pa je prejemal še antiemetik (setronon). Četrty dan hospitalizacije smo ponovili UZ, ki je potrdil diagnozo AAH. Po posvetu s kirurgi smo pri fantu nadaljevali konzervativno zdravljenje in uvedli antibiotično zdravljenje z amoksicilinom s klavulonsko kislino. Postopoma se mu je splošno stanje izboljšalo, bolečina in tonzilitis sta izzvenela, v laboratorijskih izvidih smo beležili upadanje vrednosti jetrnih encimov. Desety dan hospitalizacije smo fanta odpustili v domačo oskrbo s peroralnim antibiotikom, UZ ob odpustu pa je prikazal normalno razpet žolčnik brez vidnih patoloških sprememb. Tri mesece po zaključku hospitalizacije je bil fant primerno telesno zmoqljiv, biokemični izvidi jetrnih funkcij so dosegli referenčno območje.

Zaradi pozitivnega HP antigena v blatu smo pri fantu po zaključku antibiotičnega zdravljenja z amoksicilinom s klavulonsko kislino uvedli trotirno eradikacijsko zdravljenje HP s klindamicinom, amoksicilinom in z zaviralcem protonske črpalke. Kontrolni vzorec blata, testiran na HP antigen 8 tednov po

zaključku eradikacijskega zdravljenja, je bil negativen.

3 Razpravljanje

AAH je redek zaplet primarne EBV okužbe. Od leta 2000 je bila med pediatrično populacijo opisanih 23 primerov (6-26), ki so jih pretežno beležili v Evropi, med njimi kar v sedmih primerih v Grčiji (7,8,11-13,20). V tem članku prvič predstavljamo primer AAH v sklopu okužbe z EBV v slovenski medicinski literaturi na osnovi kliničnega primera.

Klinična slika AAH je raznolika in nespecifična, toda med kliničnimi simptomi se pri otrocih najpogosteje pojavljata vročina in bolečina v trebuhu (1). Tako kot v večini opisanih primerov je bila tudi v našem primeru v ospredju bolečina v trebuhu, ki je bila razlog za obisk zdravnika. Ob sprejemu je bil prisoten blag faringitis, toda tipična klinična slika infekcijske mononukleoze (IM) z generalizirano limfadenopatijo in vročino je izostala (12). Na možnost okužbe z EBV nas je napeljala šele prisotnost splenomegalije in tonzilitisa z oblogami drugi dan hospitalizacije. Prav tako je fant navajal prodromalne znake IM z občutkom slabosti, utrujenosti ter zmanjšanim tekom, ki so se pojavili štirinajst dni pred bolečino v trebuhu.

Čeprav UZ merila za postavitev diagnoze AAH ostajajo nedorečena, se v literaturi najpogosteje uporabljajo naslednji opisi: odsotnost žolčnega kamna, razslojena in zadebeljena stena žolčnika (> 3,5–4 mm), razširjeni žolčnik, periholecistična tekočina, lokalizirana občutljivost (ultrazvočni Murphyev znak) in prisotnost drobirja (*angl.* sludge) v žolčniku. Za postavitev diagnoze morata biti pozitivna vsaj dva od naštetih znakov ob ustrezni klinični sliki; pri fantu so bili prisotni kar štirje (1,2,7,28).

Čeprav patogeneza AAH ob EBV okužbi ni popolnoma znana, se v literaturi omenjata dva mehanizma: vnetno sistemsko dogajanje in/ali staza žolča (25,27,29,30). Ključno vlogo sistema vnetja nakazuje analiza Kottanattuja s sodelavci (31) do leta 2016 objavljenih kliničnih primerov AAH, kjer le pri enem od 37 bolnikov v laboratorijskih izvidih ugotavlja holestatski vzorec (25). Prav tako bi lahko z mehanizmom sistema vnetja pojasnili ostale zaplete IM, kot npr. akutni pankreatitis (31).

Po drugi strani žolč lahko zaradi snovi, kot so β -glukoronidaza in lizofosfatidilholin, neposredno povzroča poškodbo sluznice žolčnika, sproščanje provnetnih citokinov in razvoj holecistitisa (5,27,32-34). Dodatno pa naj bi k nastanku znotraj jetrne holestaze prispevali portalni limfadenitis z ekstrinzično obstrukcijo cističnega voda, neposredna poškodba hepatocitov, povzročena z EBV okuženimi citotoksičnimi limfociti in genetski polimorfizem encimov, udeleženih v poteh sinteze in prenosa sestavin žolča (1,5,34-36). Slednje bi pojasnilo težji potek okužbe pri osebah z Gilbertovim sindromom s homozigotno ali heterozigotno mutacijo UGTA1*28, kar je opisal Attilakos s sodelavci (11). Toda pri fantu se za genetsko diagnostiko nismo odločili. Pri nastanku AAH pa naj bi igral pomembno vlogo tudi estrogen z njegovim spodbujevalnim vplivom na tvorbo vnetnih mediatorjev, kar bi pojasnilo dejstvo, da so večino primerov AAH opisali pri ženskah (12,34,37).

Z izjemo holecistektomije v enem opisanem primerju, je bilo v preostalih primerih AAH zdravljenje konzervativno s parenteralnim rehidracijskim in analgetičnim zdravljenjem ter nutritivno podporo (12,31). V večini opisane literature so ob postavitvi diagnoze AAH uvedli zdravljenje z enim ali s kombina-

cijo antibiotikov širokega spektra, kot npr. amoksicilin s klavulansko kislino ali kombinacijo ceftazidima, gentamicina in metronidazola (7,10,26). Toda Agergaard s sodelavci (38) je pri pregledu primerov tako pediatrične kot odrasle populacije ugotavljal, da tudi takrat, ko antibiotik ni bil uveden, bolezen ni potekala huje. Tako se uvedba antibiotika pri diagnozi AAH v sklopu EBV prepušča odločitvi zdravnika v posameznem primeru.

Pri fantu smo beležili povišane titre anti-CMV IgM in izraziteje anti-CMV IgG protiteles, določene z metodo CLIA, kar bi lahko kazalo na sočasno subakutno okužbo z virusom CMV. Dostopna literatura navaja, da ob sočasni okužbi z EBV in CMV klinična slika IM poteka atipično, intenzivneje in kompleksneje, predvsem pri adolescentih (39). Toda zaradi znižane imunosti, kot posledice upada razmerja med CD4/CD ob okužbi z EBV, bi lahko prišlo tudi do reaktiviranja latentne okužbe z virusom CMV (39-41). Dodatno pa je Nishikawa s sodelavci ugotavljal, da akutna okužba z EBV lahko povzroči navzkrižno reakcijo s sintezo protiteles proti proteinu M (*angl.* anti M protein antibodies) drugih herpes virusov, med katere se uvršča tudi CMV (42). Pri fantu se za nadaljnjo diagnostično opredelitev morebitne CMV okužbe nismo odločili, zaradi česar rezultatov serologije z zanesljivostjo ne moremo tolmačiti.

Prav tako smo med mikrobiološkimi preiskavami pri preiskovancu v vzorcu blata ugotavljali pozitiven antigen na HP. HP se v literaturi omenja kot potencialni etiološki dejavnik za nastanek akutnega in kroničnega kalkuloznega holecistisa, toda morebitne povezave med AAH in okužbo s HP v dostopni literaturi nismo zasledili (43,44,45,46).

4 Zaključek

V pediatrični populaciji je AAH najpogostejša oblika holecistitisa. Pri imunokompetentnih otrocih je etiologija najpogosteje virusna, največkrat pa gre za EBV (1). V primeru suma na IM s hudo bolečino v trebuhu je smiselno opraviti UZ ter biokemične označevalce jetrne funkcije. Običajno se bolezen zdravi simptomatsko in ima ugodni izid.

Mnenja o potrebi uvedbe antibiotične terapije pa ostajajo deljena, čeprav so pri večini v literaturi opisanih primerov uvedli enega od antibiotikov širokega spektra.

5 Privolitev

Za objavo prispevka smo pridobili dovoljenja bolnika, ki je do oddaje predstavitve primera dopolnil že 18 let.

Literatura

1. Poddighe D, Tresoldi M, Licari A, Marseglia GL. Acalculous Acute Cholecystitis in Previously Healthy Children: General Overview and Analysis of Pediatric Infectious Cases. *Int J Hepatol.* 2015;2015:459608.
2. Tsakayannis DE, Kozakewich HP, Lillehei CW. Acalculous cholecystitis in children. *J Pediatr Surg.* 1996 Jan;31(1):127–30.
3. Mendonça JA, Marques-Neto JF, Prando P, Appenzeller S. Acute acalculous cholecystitis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009 May;18(6):561–3.
4. Chen CJ, Huang FC, Tiao MM, Huang YH, Lin LY, Yu HR, et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:485758.
5. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):343–57.
6. Yoshie K, Ohta M, Okabe N, Komatsu T, Umemura S. Gallbladder wall thickening associated with infectious mononucleosis. *Abdom Imaging.* 2004 Nov-Dec;29(6):694–5.
7. Prassouli A, Panagiotou J, Vakaki M, Giannatou I, Attilakos A, Garoufi A, et al. Acute acalculous cholecystitis as the initial presentation of primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):E11–3.
8. Lagona E, Sharifi F, Voutsioti A, Mavri A, Markouri M, Attilakos A. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis associated with acute acalculous cholecystitis. *Infection.* 2007 Apr;35(2):118–9.
9. Gora-Gebka M, Liberek A, Bako W, Szarszewski A, Kamińska B, Korzon M. Acute acalculous cholecystitis of viral etiology—a rare condition in children? *J Pediatr Surg.* 2008 Jan;43(1):e25–7.
10. Iaria C, Arena L, Di Maio G, Fracassi MG, Leonardi MS, Famulari C, et al. Acute acalculous cholecystitis during the course of primary Epstein-Barr virus infection: a new case and a review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):391–5.
11. Attilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, Lagona E, Kitsiou-Tzeli S, Galla A, et al. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome? *Int J Infect Dis.* 2009 Jul;13(4):e161–4.
12. 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.
13. Cholongitas E, Katsogridakis K, Dasenaki M. Acalculous cholecystitis during the course of acute Epstein-Barr virus infection. *Int J Infect Dis.* 2009 May;13(3):e129–30.
14. Arya SO, Saini A, El-Baba M, Salimnia H, Abdel-Haq N. Epstein Barr virus-associated acute acalculous cholecystitis: a rare occurrence but favorable outcome. *Clin Pediatr (Phila).* 2010 Aug;49(8):799–804.
15. Nagdev A, Md JW. Bedside ultrasound diagnosis of acalculous cholecystitis from epstein-barr virus. *West J Emerg Med.* 2011 Nov;12(4):481–3.
16. Pelliccia P, Savino A, Cecamore C, Di Marzio D, Chiarelli F, Primavera A, et al. Imaging spectrum of EBV-infection in a young patient. *J Ultrasound.* 2008 Jun;11(2):82–4.
17. Poddighe D, Cagnoli G, Masticci N, Bruni P. Acute acalculous cholecystitis associated with severe EBV hepatitis in an immunocompetent child. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan;2014 jan13 1:bcr2013201166.
18. Aydin Teke T, Tanır G, Özel A, Timur ÖM, Ekşioğlu AS. A case of acute acalculous cholecystitis during the course of reactive Epstein-Barr virus infection. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(6):571–2.
19. Kim A, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS. Epstein-barr virus infection with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014 Mar;17(1):57–60.
20. Fretzayas A, Moustaki M, Attilakos A, Brozou T, Nicolaidou P. Acalculous cholecystitis or biliary dyskinesia for Epstein-Barr virus gallbladder involvement? *Prague Med Rep.* 2014;115(1-2):67–72.
21. Gagneux-Brunon A, Suy F, Pouvaret A, Pillet S, Tarantino E, Bouchet D, et al. Acute acalculous cholecystitis, a rare complication of Epstein-Barr virus primary infection: report of two cases and review. *J Clin Virol.* 2014 Sep;61(1):173–5.

22. Suga K, Shono M, Goji A, Matsuura S, Inoue M, Kawahito M, et al. A case of acute acalculous cholecystitis complicated by primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Invest*. 2014;61(3-4):426–9.
23. Majdalani M, Milad N, Sahli Z, Rizk S. Acute acalculous cholecystitis in a Lebanese girl with primary Epstein-Barr viral infection. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr;2016:1136.
24. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018 May;102:84–92.
25. Cameron A, Akilan K, Carr D. Infectious mononucleosis - not always a benign condition: a case report of infectious mononucleosis – associated acute acalculous cholecystitis. *CJEM*. 2018;1:1–3.
26. Rodà D, Huici M, Ricart S, Vila J, Fortuny C, Alsina L. Cholecystitis and nephrotic syndrome complicating Epstein-Barr virus primary infection. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Feb;37(1):74–7.
27. Imamoğlu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoğlu A. Acute acalculous cholecystitis in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg*. 2002 Jan;37(1):36–9.
28. Mirvis SE, Vainright JR Jr, Nelson AW, Johnston GS, Shorr R, Rodriguez A, et al. The diagnosis of acute acalculous cholecystitis: a comparison of sonography, scintigraphy, and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Dec;147(6):1171–5.
29. Ternberg JL, Keating JP. Acute acalculous cholecystitis. Complication of other illnesses in childhood. *Arch Surg*. 1975 May;110(5):543–7.
30. Parithivel VS, Gerst PH, Banerjee S, Parikh V, Albu E. Acute acalculous cholecystitis in young patients without predisposing factors. *Am Surg*. 1999 Apr;65(4):366–8.
31. Kottanattu L, Lava SA, Helbling R, Simonetti GD, Bianchetti MG, Milani GP. Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection - Systematic review of the literature. *J Clin Virol*. 2016 Sep;82:51–5.
32. Kouroumalis E, Hopwood D, Ross PE, Milne G, Bouchier IA. Gallbladder epithelial acid hydrolases in human cholecystitis. *J Pathol*. 1983 Feb;139(2):179–91.
33. Neiderhiser DH. Acute acalculous cholecystitis induced by lysophosphatidylcholine. *Am J Pathol*. 1986 Sep;124(3):559–63.
34. Yesilbag Z, Karadeniz A, Kaya FO. Case Report Acute Acalculous Cholecystitis: A Rare Presentation of Primary Epstein-Barr Virus Infection in Adults — Case Report and Review of the Literature. 2017;5790102.
35. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;8(1):15–22.
36. Krawczyk M, Grünhage F, Langhirt M, Bohle RM, Lammert F. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):710–4.
37. Myers SI. The role of eicosanoids in experimental and clinical gallbladder disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1992 Mar;45(3):167–80.
38. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2015 Jun;35:67–72.
39. Dumitra S, Crişan C, Pilat L. Clinical aspects in Epstein-Barr and cytomegalic virus co-infection in children. *Jurnalul Pediatriei*. 2015;XVIII:71–2.
40. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep;43(5):585–92.
41. Chan KH, Luo RX, Chen HL, Ng MH, Seto WH, Peiris JS. Development and evaluation of an Epstein-Barr virus (EBV) immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay based on the 18-kilodalton matrix protein for diagnosis of primary EBV infection. *J Clin Microbiol*. 1998 Nov;36(11):3359–61.
42. Nishikawa J, Funada H, Miyazaki T, Fujinami H, Miyazono T, Murakami J, et al. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus. *J Infect Chemother*. 2011 Oct;17(5):686–8.
43. Abro AH, Haider IZ, Ahmad S. Helicobacter pylori infection in patients with calculous cholecystitis: a hospital based study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011 Jan-Mar;23(1):30–3.
44. Gunasekaran P, Vinson I. Helicobacter pylori colonization of gallbladder in patients with symptomatic cholelithiasis. *Int Surg J*. 2017;4(7):2194–6.
45. Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. H pylori exist in the gallbladder mucosa of patients with chronic cholecystitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar;13(10):1608–11.
46. Backert S, Tegtmeyer N, Oyarzabal OA, Osman D, Rohde M, Grützmann R, et al. Unusual Manifestation of Live Staphylococcus saprophyticus, Corynebacterium urinapleomorphum, and Helicobacter pylori in the Gallbladder with Cholecystitis. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun;19(7):1826.