

UDK 616:98:578.825
COBISS.SR-ID 230077708

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 4 (2016), str. 327-331.

CEFTRIAKSONOM INDUKOVAN OSIP KOD PACIJENTA OBOLELOG OD INFEKTIVNE MONONUKLEOZE – PRIKAZ SLUČAJA

CEFTRIAZONE INDUCED RASH IN A PATIENT WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS - A CASE REPORT

Marija Klačar (1), Aleksandra Antunović (2)

(1) DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ”, BEOGRAD, SRBIJA, (2) OPŠTA BOLNICA NIKŠIĆ, CRNA GORA

Sažetak: Uvod: Infektivna mononukleozna (IM) je akutna, samoograničavajuća, ne-neoplastična limforetikularna proliferativna bolest koju izaziva Epstein-Barr virus (EBV). Oko 10% pacijenata sa IM razvija kožne erupcije koje su rezultat virusne infekcije ili upotrebe antibiotika. Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 30 godina, zaposlena kao specijalizant pedijatrije, javila se na konsultativni pregled zbog gušobolje tokom prethodna tri dana. Bila je nisko febrilna i žalila se na umor. Lična anamneza je bila uredna. Na fizikalnom pregledu su uočene uvećane inflamirane tonzile prekrivene sivo-belim naslagama. Cervikalni limfni čvorovi su bili uvećani i osetljivi. Nije bilo znakova hepatosplenomegalije ni periferne limfadenopatije. Na ličnu inicijativu je započeta terapija intravenskim ceftriaksonom. Šestog dana terapije dolazi do razvoja pruriginoznog makulopapularnog osipa bez znakova zahvatanja sluzokoža. U tom trenutku pacijentkinja se setila da je imala prolongiran kontakt sa detetom sa EBV infekcijom oko 45 dana pre pojave tegoba. Indikovana je detaljna dijagnostička obrada. U rezultatima laboratorijskih analiza je uočen povećan broj leukocita uz limfocitozu i povišena koncentracija transaminaza dok su rezultati ostalih laboratorijskih analiza bili u granicama referentnih vrednosti. Profil antitela na EBV je ukazao na postojanje akutne primarne infekcije. Na ultrazvučnom pregledu abdomena je uočena blaga hepatomegalija i normalna veličina slezine. Antibiotička terapija je obustavljena. Tokom naredna dva dana bol i znakovi tonzilitisa su se povukli u potpunosti. Osip se povukao bez primene specifične terapije nakon nedelju dana. Zaključak: Moguće je da ne postoje antibiotici čija je primena bezbedna kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom. Veoma je značajno imati na umu postojanje antibioticima indukovanih kožnih osipa, kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom, da bi se izbeglo proglašavanje ovih osipa alergijskim reakcijama. Takođe, iz ovog slučaja se može zaključiti da lekari ne treba sebe da leče jer se time gubi objektivnost koja je krucijalna za kvalitet kliničkog rada.

Ključne reči: antibiotička terapija, kožne manifestacije, infektivna mononukleozna.

Summary: Introduction: Infectious mononucleosis (IM) is an acute, self-limiting, non-neoplastic lymphoreticular proliferative disease caused by the Epstein-Barr virus (EBV). About 10% of patients with IM develop skin eruptions as a result of the viral infection or the use of antibiotics. Case report: A 30-year-old female that worked as a paediatric resident was presented with a sore throat during the previous three days. She had a low grade fever and felt tired. Her medical history was unremarkable. The physical examination revealed enlarged inflamed tonsils covered with gray-white patches. Cervical lymph nodes were enlarged and tender. There were no signs of hepatosplenomegaly or peripheral lymphadenopathy. She prescribed herself intravenous ceftriaxone. On the sixth day of therapy she developed a pruritic maculopapular rash with no evidence of mucosal involvement. At that point she remembered having a prolonged contact with the child with EBV infection approximately 45 days prior to her symptoms. A full workup was ordered. The significant laboratory findings included elevated leukocyte count with elevated lymphocytes. Liver function test revealed high serum concentrations of aminotransferases. The EBV panel results were indicative of acute primary infection. The abdominal ultrasound revealed mild hepatomegaly and normal spleen size. Antibiotic therapy was discontinued. During the next two days the pain and signs of tonsillitis completely subsided. The rash resolved without treatment within one week. Conclusion: There may be no “safe” antibiotic to prescribe in the setting of IM. It is important to be aware of antibiotic-induced skin rash in patients with IM in order to avoid the pronunciation of these reactions as allergies.

Adresa autora: Marija Klačar, Ustanička 184/71, 11000 Beograd, Srbija.

E-mail: marija_klacar@yahoo.com

Rad primljen: 23. 09. 2016. Rad prihvaćen: 06. 11. 2016. Elektronska verzija objavljena: 16. 03. 2017.

www.tmg.org.rs

Also, it is evident from this case that doctors should not treat themselves because self-treatment deprives physician-patients of the objectivity crucial to a high-quality clinical process.

Key words: antibiotic treatment, skin manifestations, infectious mononucleosis

UVOD

Infektivna mononukleoza (IM), takođe poznata kao mono, glandularna bolest, Pfeifferova bolest, Filatovljeva bolest ili kolokvijalno „bolest poljupca”, je akutna bolest izazvana ubikvitarnim γ -herpes virusom, Epstein-Barr virusom (EBV). To je akutna, samoograničavajuća, ne-neoplastična limforetikularna proliferativna bolest [1]. IM su prvi put opisali Sprunt i Evans u *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1920. godine, u članku „Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis)”, pre identifikacije najčešćeg uzročnog mikroorganizma EBV-a [2].

Primarna infekcija se uglavnom javlja kod dece, adolescenata i mlađih odraslih osoba. Simptomi počinju subfebrilnošću, malaksalošću, artralijama i mijalgijama i podsećaju na infekciju gornjeg respiratornog trakta. Klasični simptomi, kao što su febrilnost, tonzilofaringitis, limfadenopatija, leukocitoza i hepatomegalija, olakšavaju diferencijacijalnu dijagnozu IM i bakterijskih infekcija [3].

Oko 10% nehospitalizovanih pacijenata sa infektivnom mononukleozom razvije kožne erupcije u toku trajanja infekcije [4]. Kožne manifestacije, koje nastaju kao posledica virusne infekcije, obično se prezentuju u obliku nepruriginoznog, bledog difuznog osipa koji se opisuje kao makulopapulozni egzantem. Osip se najčešće prvo pojavljuje na trupu i nadlakticama, da bi se nakon nekoliko dana proširio i na kožu lica i podlaktica. Osip, takođe, može biti i morbiliformni, papularni, skarlatiformni, vezikularni i purpurni. Obično traje oko nedelju dana [4].

Ovaj osip se razlikuje od intenzivnijeg pruriginoznog makulopapularnog ili morbiliformnog osipa koji je povezan sa upotrebom antibiotika [4]. Najveći broj slučajeva kožnog osipa kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom je registrovan nakon upotrebe antibiotika, kao što su ampicilin i amoksicilin [3, 5]. Cefalosporini treće generacije se smatraju relativno sigurnim lekovima za pacijente sa infektivnom mononukleozom i, pored detaljne pretrage literature, nismo našli publikovan slučaj ceftriaksonom indukovano osipa kod pacijenta obolelog od IM.

Prikazujemo redak slučaj ceftriaksonom indukovano kožnog osipa kod pacijentkinje obolele od infektivne mononukleoze. Autor rada je zapravo pacijentkinja prikazana u radu.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 30 godina, po zanimanju specijalizant pedijatrije, javila se na konsultativni pregled zbog gušobolje tokom prethodna tri dana. Bol tokom gutanja je bio jak i mogla je da toleriše samo tečnu hranu i značajno je redukovala peroralni unos hrane i tečnosti. Navela je da je nedelju dana pre pregleda bila visokofebrilna (do 39,5°C), tokom nekoliko dana, a u daljem toku telesna temperatura je bila do 38°C. Takođe je navela da se oseća umorno, ali umor nije ometao svakodnevne aktivnosti. Lična i porodična anamneza su bile bez osobenosti.

Na fizikalnom pregledu tonzile su bile inflamirane, uvećane i prekrivene beličastivim naslagama, a uvula je bila u središnjoj liniji. Vratni limfni čvorovi su bili uvećani i osetljivi. Auskultatorni nalaz nad plućima je bio uredan. Nije bilo znakova hepatosplenomegalije i periferne limfadenopatije. Pacijentkinja je negirala alergije na lekove i tražila je brzo rešenje za tegobe, pa je započeta intravenska terapija ceftriaksonom (2g, jednom dnevno). Nakon četiri dana terapije se osećala malo bolje i vratila se na posao. Šestog dana lečenja došlo je do pojave makulopapularnog pruriginoznog osipa, prvenstveno na trupu i rukama. Nije bilo znakova zahvatanja sluzokoža.

Slika 1. Erupcija eritematoznih makula i papula.
Figure 1. Eruption of erythematous macules and papules



U tom trenutku pacijentkinja se setila da je imala prolongiran kontakt sa detetom koje je bilo hospitalizovano zbog holecistitisa u toku

EBV infekcije, oko 45 dana pre nastanka njenih simptoma. Postavljena je sumnja da se radi o akutnoj EBV infekciji. Urađena je proširena dijagnostička obrada, koja je uključivala određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina i hepatičnih enzima, kompletnu krvnu sliku, serologiju na EBV, mikrobiološki pregled ždrele i ultrazvučni pregled abdomena. U rezultatima laboratorijskih analiza je uočen povišen broj leukocita – $10,4 \times 10^9/l$ (normalan opseg $4,00-10,0 \times 10^9/l$), uz limfocitozu (51,5%) i neutropeniju (39,2%). Koncentracije transaminaza su bile povišene; koncentracija aspartat aminotransferaze je bila 122IU/L (normalna vrednost $<34IU/L$), a alanin aminotransferaze 179IU/L (normalna vrednost $<55IU/L$). Profil antitela na EBV je ukazivao na akutnu primarnu infekciju; koncentracija IgM antitela na virus kapsidni antigen (VCA) je bila $>160,0$ (pozitivno $>20,0$), a VCA-IgG 125,0 (pozitivno $>20,0$). Bris ždrele je bio uredan. Na ultrazvučnom pregledu abdomena je uočena blaga hepatomegalija (138mm kraniokaudalno, mereno u medioklavikularnoj liniji) i normalna veličina slezine (kraniokaudalni dijametar od 118mm), bez drugih nenormalnosti.

Antibiotska terapija je obustavljena i savetovano je strogo mirovanje. Tokom naredna dva dana bol i znaci tonzilitisa su se potpuno povukli i pacijentkinja se osećala mnogo bolje, nije bilo malaksalosti. Sa druge strane, osip se pogoršao, bio je generalizovan i praćen izraženim pruritusom, bez smanjivanja tegoba nakon uzimanja tableta desloratadina.

Osip se u potpunosti povukao bez specifične terapije nakon nedelju dana. Koncentracije hepatičkih enzima, koje su određene nakon tri nedelje, pokazale su normalnu koncentraciju aspartat aminotransferaze (29U/L) i alanin aminotransferaze (35U/L). Kontrolni ultrazvučni pregled abdomena, urađen nakon četiri nedelje, pokazao je perzistiranje blage hepatomegalije (kraniokaudalni dijametar meren u medioklavikularnoj liniji je iznosio 136mm) i normalnu veličinu slezine (kraniokaudalni dijametar od 116mm) bez drugih abnormalnosti.

DISKUSIJA

IM se uglavnom javlja kod dece, adolescenata i mlađih odraslih osoba. Najveći broj ljudi je izložen virusu u dečijem uzrastu kada infekcija prolazi asimptomatski ili pod kliničkom slikom koja je slična gripu [6]. Do 40.

godine života preko 95% odraslih osoba ima stečeni imunitet prema virusu [7]. Infekcija se manifestuje kao tipična infektivna mononukleoza kod oko 75% adolescenata i mlađih odraslih osoba sa karakterističnom trijadom simptoma koju čine:

Osnovni simptomi IM su: povišena telesna temperature, koja obično traje 10–14 dana i često je blaga, naročito u poslednjih 5–7 dana; gušobolja (akutni faringitis), koja je obično ozbiljna tokom 3–5 dana i nestaje u toku sledećih 7–10 dana; limfadenopatija, koja obično zahvata posteriorne cervikalne limfne čvorove, a nekad je generalizovana. Limfni čvorovi su pokretni i blago palpatorno bolno osetljivi.

Upečatljivi simptomi infektivne mononukleoze koje pacijenti navode su i osećaj iscrpljenosti, umora i nedostatka snage i generalni utisak da se ne osećaju dobro. Ovi simptomi nekad traju mesecima [8]. Drugi simptomi infektivne mononukleoze uključuju glavobolju, abdominalni bol praćen mučninom ili povraćanjem, splenomegaliju i hepatomegaliju, povremeno praćenu žuticom [4].

Komplikacije infektivne mononukleoze [9, 10] su prikazane u tabeli 1.

Oko 10% osoba sa IM razvija kožni osip. U ozbiljnim slučajevima osip može da se generalizuje i da progredira u eritrodermiju. Ozbiljne kožne reakcije, kao što je erythema multiforme, jako su retke, ali moguće. Ovaj osip je posledica „reakcije hipersenzitivnosti“ na antibiotik, ne predstavlja pravu alergijsku reakciju i ne nastaje u slučaju kasnije primene istog leka u odsustvu EBV infekcije [11].

Kožni osipi su opisani kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom nakon primene antibiotika, kao što su ampicilin, amoksicilin [3, 6], cefaleksin [12], monociklin [13], pa čak i azitromicin [14]. Prevalenca kožnih erupcija u akutnoj infektivnoj mononukleozu je 4,2–13% bez uzimanja lekova [15], a incidenca kožnih reakcija nakon primene amoksicilina se kreće između 27,8% i 69%, kod odraslih, dok se kod dece kožne erupcije gotovo uvek razviju nakon uzimanja amoksicilina [16, 17]. Cefalosporini se smatraju relativno bezbednim za primenu kod pacijenata sa IM, mada postoje slučajevi pojave osipa nakon uzimanja cefaleksina [12]. Međutim, za sada nema publikovanih slučajeva ceftriaksonom indukovanih osipa kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom. Koristeći Naranjo skalu verovatnoće neželjenih reakcija na lekove (The Naranjo ADR probability

scale) [18], ustanovljeno je da ovaj slučaj akutno nastalog kožnog osipa, nakon primene ceftriaksona, spada u kategoriju „verovatno”, sa skorom pet.

Mehanizam nastanka antibioticima indukovanih kožnih erupcija kod pacijenata sa

infektivnom mononukleozom još uvek nije u potpunosti objašnjen. Postoje hipoteze da su kožne erupcije u infektivnoj mononukleozu rezultat izmenjenog imunološkog odgovora koji je posledica EBV infekcije [19].

Tabela 1. Komplikacije infektivne mononukleoze.
Table 1. Complications of infectious mononucleosis

srčane	miokarditis, perikarditis, aritmije
dermatološke	osip, oral hairy leukoplakia
hematološke	hemolitička anemija, trombocitopenija, neutropenija, aplastična anemija
hepatičke	hepatitis, Reyeov sindrom
imunološke	supresija ćelijski posredovanog imuniteta, limfoproliferativni sindromi, Burkitt i non-Hodgkin limfomi
neurološke	encefalitis, Guillain-Barre sindrom, Belova paraliza, psihoza, optički neuritis, transverzalni mijelitis, konvulzije
renalne	glomerulonefritis, intersticijalni nefritis
respiratorne	opstrukcija gornjih respiratornih puteva, intersticijalni pneumonitis, pneumonija
splenične	ruptura slezine (spontana ili nakon blage traume abdomena)

Pacijenti sa EBV infekcijom imaju višak abnormalnih cirkulišućih limfocita što se manifestuje povećanjem apsolutnog broja T limfocita. Ukoliko je povećan broj T limfocita aktiviran u smeru diferencijacije Th-1 loze, produkovaće se predominantno interleukin (IL)-2, interferon-gama (INF- γ) i tumor nekroza faktor-alfa (TNF- α). Ovi citokini su regulatori ćelijski posredovanog imunskog odgovora. IL-2 promovira dalji razvoj i stimulaciju T limfocita, INF- γ i TNF- α imaju proinflamatorna svojstva, uključujući i febrilnost. INF- γ , takođe, inhibiše Th-2 subklasu T limfocita i dovodi do nishodne regulacije IL-4 koji je neophodan za produkciju i sazrevanje B limfocita. Th-2 limfociti, takođe, proizvode IL-5, IL-6 i IL-10 [20]. Interleukinom-10 posredovana supresija Th-1 limfocita je ekstremno interesantan koncept u ovim uslovima jer tolerancija na antigene može biti izgubljena u slučaju njegovog odsustva, što može rezultirati hipersenzitivnošću na antigene. Antigen, u ovom slučaju, može biti već prisutan polimer antibiotika [14].

Ovoj teoriji govori u prilog istraživanje Webstera i Thompsona koji su kultivisali leukocite periferne krvi sa polimerom ampicilina i pokazali da ovakvi leukociti inkorporišu radioaktivno obeležen timidin brže nego leukociti koji nisu stimulisani dodatkom ampicilinskog polimera [21]. Iz navedenog proizilazi da, ukoliko postoji povećana populacija aktivisanih Th-1 ćelija kod pacijenata sa akutnom EBV infekcijom, koja dovodi do

smanjenja nivoa IL-10, u slučaju da postoji dalja stimulacija solubilnim visokomolekularnim antigenom antibiotika, u ovom slučaju ceftriaksona, može doći do hiperreaktivnog stanja zbog gubitka IL-10 posredovane tolerancije. Ovo može izazvati tranzitornu Th-1 limfocitima posredovanu hipersenzitivnu reakciju kasnog tipa, koja se klinički manifestuje pojavom kožnih erupcija.

U prilog navedenoj teoriji govori i istraživanje Lunda i Bergana koji su primetili privremeni porast u intradermalnoj kožnoj reakciji na penicilin tokom akutne faze infektivne mononukleoze. Tokom akutne infekcije, 84% njihovih pacijenata je imalo pozitivnu kutanu reakciju na penicilin koja se klinički manifestovala morbiliformnim osipom [22].

Nazareth i saradnici su pokazali da ampicilin može bezbedno biti propisan pacijentima koji su imali prethodnu kožnu reakciju prilikom primene leka tokom IM [23]. Po izlečenju akutne virusne infekcije neće se održavati povećana populacija abnormalnih Th-1 limfocita, pa će „down” regulacija Th-2 limfocita biti izgubljena. U tom slučaju će biti moguć regulatorni IL-10 odgovor koji rezultira tolerancijom na antigen.

Najzanimljivija činjenica koja govori u prilog ovoj teoriji je mehanizam kojim EBV izbegava humani imunološki sistem pomoću sopstvene manipulacije citokinima. Naime, Epstein-Barr virus, tokom kasne faze virusnog

ciklusa, enkodira genski produkt BCRF1, koji ima više od 80% homolognih sekvenci, sa humanim IL-10. Tokom akutne EBV infekcije dolazi do ekspresije ograničenog broja virusnih gena, što može dovesti do kratke prevage Th-1 citokina, što može rezultirati kožnim promenama. Tolerancija na antigene će zatim biti uspostavljena kada letentni genom EBV poveća sintezu BCRF1/IL-10-like genskog produkta. Ovaj BCRF1 odgovor može biti pokušaj virusa da poremeti sposobnost imunskog sistema da eliminiše virus. Ukoliko virus može da izbegne indukciju imunološkog Th-1 odgovora, onda će moći izbeći i antivirusni efekat IFN-gama [24].

ZAKLJUČAK

Antibioticima indukovane kožne erupcije kod pacijenata sa EBV infekcijom su dobro dokumentovane. Najčešće pominjani antibiotik je penicilini, ali pojava kožnih erupcija je opisana i nakon primene eritromicina, azitromicina i cefaleksina. Interakcija između izmenjenog imunološkog statusa i antibiotika, koja rezultira kožnim erupcijama, nije u potpunosti objašnjena. Ovo je prvi prikaz slučaja kožnih erupcija nakon primene ceftriaksona kod pacijenta obolelog od infektivne mononukleoze. Uzimajući u obzir da je nastanak kožnih erupcija nakon primene antibiotika opisan za veliki broj antibiotika, možda i ne postoje antibiotici čija je upotreba sigurna kod pacijenata obolelih od IM. Veoma je značajno da lekari uzmu u obzir patofiziologiju antibioticima indukovano kožnog osipa kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom, da bi se izbeglo proglašavanje ovih osipa alergijskim reakcijama.

Takođe, u ovom slučaju su evidentni propusti u inicijalnoj dijagnostici što ide u prilog činjenici da lekari ne treba da leče ni sebe, ni sebi bliske osobe, jer se time gubi objektivnost koja je krucijalna za kvalitet kliničkog rada.

LITERATURA

- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*, 2004; 70: 1279-87.
- Smart P. *Everything You Need to Know about Mononucleosis*. The Rosen Publishing Group; 1998; p. 11.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, Reif S. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*; 2013, 131: e1424-e1427.
- Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infections, Including Infectious Mononucleosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008; p. 380-91.
- Shapiro S, Slone D, Siskind V, Lewis GP. Drug rash with ampicillin and other penicillins. *Lancet*. 1969; 8: 969-72.
- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan; 24 (1): 193-209.
- Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 363 (15): 1486.
- Huang Y, Katz BZ, Mears C, Kielhofner GW, Taylor R. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010. Sep; 164 (9): 803-9.
- Macswen K, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 131-140.
- Straus SE, Cohen JL, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med*. 1993; 118:45-58.
- Gonzalez-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2006; 34:76-78.
- McCloskey GL, Massa MC. Cephalexin rash in infectious mononucleosis. *Cutis*, 1997; 59: 251-54.
- Lupton JR, Figueroa P, Tamjidi P, Berberian BJ, Sulica VI. An infectious mononucleosis-like syndrome induced by minocycline: a third pattern of adverse drug reaction. *Cutis*, 1999; 64: 91-96.
- Banerjee I, Mondal S, Sen S, Tripathi SK, Banerjee G. Azithromycin-Induced Rash in a Patient of Infectious Mononucleosis - A Case Report with Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2014 Aug; 8 (8).
- Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34 (12): 939-41.
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, et al. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol*. 2002 Dec; 147 (6): 1166-70.
- Timár L, Baló-Banga JM, Budai J. Infectious mononucleosis and drug exanthema. *Orv Hetil*. 1987 Aug 30; 128 (36): 1871-4.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30: 239-45.
- Huston DP. The biology of the immune system. *JAMA*. 1997; 278: 1804-14.
- Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis*. 2000; 65: 163-67.
- Webster AW, Thompson RA. The ampicillin rash: lymphocyte transformation by ampicillin polymer. *Clin Exp Immunol*. 1974; 18: 553-64.
- Andersen Lund BM, Bergan T. Temporary skin reactions to penicillins during the acute stage of infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis*. 1975; 7 (1): 21-8.
- Nazareth I, Mortimer P, McKendrick GD. Ampicillin sensitivity in infectious mononucleosis - temporary or permanent? *Scand J Infect Dis*. 1972; 4 (3): 229-30.
- Salek-Ardakani S, Arrand JR, Mackett M. Epstein-Barr Virus Encoded Interleukin-10 Inhibits HLA-Class I, ICAM-1, and B7 Expression on Human Monocytes: Implications for Immune Evasion by EBV. *Virology*, 2002; 304, 342-351.