



SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

JESÚS FERNÁNDEZ HERRERA Y JAVIER PEDRAZ

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

RESUMEN

El término síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF) engloba diferentes entidades que describen como patrón común una reacción grave medicamentosa, caracterizada por la tríada consistente en fiebre, afectación cutánea y afectación multiorgánica. Ocasionalmente se ha considerado incluir dentro de esta entidad la linfadenopatía y la eosinofilia. Se estima que entre el 10 y el 20% de los pacientes hospitalizados y el 7% de la población general puede padecer una reacción medicamentosa, un tercio de las cuales corresponden a una reacción de hipersensibilidad. La causa más frecuente del SHF son los antiepilépticos aromáticos, principalmente la fenitoína y la carbamazepina, y a esta lista pueden añadirse múltiples fármacos, entre los que destacan la minociclina y los fármacos antirretrovirales. La etiopatogenia del SHF no es bien conocida, pero se han considerado como posibles mecanismos la producción de metabolitos reactivos por parte de los fármacos implicados, mecanismos inmunológicos como la hipersensibilidad retardada o la presencia de determinados virus (herpes, virus de la inmunodeficiencia humana). La presentación cutánea de estos pacientes es muy variable (exantema generalizado, dermatitis eczematosas, dermatitis exfoliativa, pseudolinfoma, etc.), al igual que la extracutánea (linfadenopatía, afectación hepática, alteraciones hematológicas, etc.). El pronóstico puede ser fatal hasta en el 10% de los pacientes, principalmente por fallo hepático. Los corticoides sistémicos a dosis altas (1-2 mg/kg/día) constituyen el tratamiento de elección para este tipo de pacientes.

Palabras clave: Anticonvulsiantes. Reacción medicamentosa. Síndrome de hipersensibilidad.

ABSTRACT

The term drug hypersensitivity syndrome (DHS) includes different entities which describe a common pattern consisting on a severe drug reaction, characterized by the triad fever, cutaneous affection and multiple organ affection. Occasionally, lymphadenopathy and eosinophilia have been considered to be included into this entity. It is estimated that between 10 and 20% of the hospitalized patients and 7% of people in general can suffer from a drug reaction, and that one third of them are severe. The most common cause of DHS are the aromatic antiepileptic drugs, mainly phenytoin and carbamazepine but we can add to this list a large number of drugs, among which we emphasize minocycline and the antiretroviral drugs. The etiopathogenic of DHS is not well-known but the production of reactive metabolites by involved drugs, immunologic mechanisms as retard hypersensitivity or the presence of specific virus (herpes virus, VIH) have been considered as possible etiopathogenic mechanisms. The clinical cutaneous presentation in these patients is very variable (generalized rash, eczematous dermatitis, exfoliative dermatitis, pseudolymphoma, etc.), the same as the clinical extracutaneous presentation (lymphadenopathy, hepatic affection, hematologic affection, etc.). In 10% of the patients, prognosis can be fatal, mainly caused by a hepatic failure. Nowadays, systemic corticosteroids in high doses (1-2 mg/kg a day) are the treatment of choice in this kind of patients.

Key words: Anticonvulsants drugs. Drug eruption. Hypersensitivity syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF) es el término más comúnmente empleado para describir un tipo de reacción grave medicamentosa, caracterizado por la tríada consistente en fiebre, afectación cutánea y afectación multiorgánica. Algunos autores extienden este concepto añadiendo la linfadenopatía y la eosinofilia al cuadro¹⁻⁴. Desde las descripciones iniciales hace 70

años, esta reacción medicamentosa ha recibido diversas denominaciones, lo que ha contribuido a crear confusión en torno a la misma. Entre los diversos sinónimos que ha recibido figuran los de reacción de hipersensibilidad a fenitoína, síndrome similar a la mononucleosis infecciosa, síndrome similar a Kawasaki, hipersensibilidad a agentes anticonvulsiantes aromáticos, síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsiantes, erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos



(DRESS), síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica inducida por fármacos (DID-MOHS), etc. En la actualidad los criterios que definen el SHF englobarían a todas estas entidades, incluidos los síndromes de hipersensibilidad a anticonvulsionantes y de DRESS, que siguen siendo muy utilizados.

Los fármacos principalmente implicados en esta rara pero potencialmente grave reacción son los antiepilépticos. Sin embargo, cada día se suman nuevos medicamentos capaces de inducir el SHF. La variable presentación clínica de las lesiones cutáneas, orgánicas, analíticas o histológicas del SHF, no siempre comunes a todos los pacientes, ha supuesto una seria dificultad para que este término se acepte de manera unánime. Además pueden existir casos diagnosticados de otras patologías, como son el síndrome de Stevens-Johnson (SS) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que en ocasiones también cumplen criterios de SHF^{4,5}. El síndrome puede simular otras patologías, como infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno o vasculitis, entre otros.

La incidencia del SHF es difícil de establecer, y únicamente en estudios de pacientes tratados con anticomieles aromáticos se estima que 1 entre 1.000 a 10.000 puede padecer este síndrome. Además, entre estos fármacos existe una elevada reactividad cruzada que alcanza el 75%, hecho que condiciona el tratamiento de estos pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos estiman que el 10-20% de los pacientes hospitalizados y el 7% de la población general pueden padecer una reacción medicamentosa⁶. Las reacciones de hipersensibilidad representan un tercio de todas las reacciones medicamentosas. Algunos trabajos en pacientes tratados con anticonvulsionantes refieren que 1 de cada 1.000 a 10.000 pueden padecer un SHF^{7,8}. Datos más recientes establecen la incidencia en 1 de cada 3.000 en este grupo de pacientes⁹. Sin embargo, la verdadera incidencia del SHF no se ha establecido y probablemente sea mayor de lo referido en la literatura, pero la falta de consenso en el diagnóstico y la variable presentación clínica dificultan el establecimiento de cifras más concretas¹⁰. El riesgo de desarrollar un SHF es semejante en varones y en

mujeres, y tampoco existen diferencias entre adultos y niños^{7,11,12}.

La causa más frecuente de SHF son los antiepilépticos aromáticos, entre los que existe una reactividad cruzada que alcanza el 75%. Los datos mejor conocidos sobre la incidencia de SHF están establecidos en este grupo de pacientes. En el caso de la fenitoína y de la carbamazepina se estima que de 2,3 a 4,5 por 10.000 y de 1 a 4,1 por 10.000, respectivamente, pueden desarrollar un SHF⁷. La administración de lamotrigina también se ha asociado con el SHF. Según Shear y Splieberg¹³, la posibilidad de que la lamotrigina produzca una reacción medicamentosa grave es del 19%, frente al 9% de la fenitoína, la carbamazepina o el fenobarbital. El impacto económico del SHF puede ser elevado, y en un estudio canadiense el coste del proceso se cifraba entre 1.149 y 21.293 dólares canadienses¹⁴.

Distintos medicamentos, tanto la sulfona con un anillo aromático como los antiepilépticos, pueden provocar SHF. En un reciente artículo se describen 26 pacientes, de los cuales 24 padecían alguna forma de lepra, tratados con este fármaco, que desarrollaron SHF¹⁵. En estos pacientes la proporción era superior en varones que en mujeres (2,2:1), y la edad de aparición era semejante a la descrita con anticomieles. En la actualidad existen otros medicamentos emergentes, como el abacavir y la nevirapina, capaces de inducir casos de hipersensibilidad graves. Estos fármacos están desplazando a los anticonvulsionantes clásicos en cuanto al porcentaje de pacientes afectados de SHF. Peyrière et al¹⁶, en un estudio sobre 216 casos recogidos durante 15 años en Francia, vieron que 90 estaban inducidos por abacavir y nevirapina, frente a 38 provocados por antiepilépticos clásicos.

Otros factores como el antígeno plaquetario humano (HLA), la raza o la radioterapia han sido valorados como predisponentes para padecer un SHF. El HLA-B*5701 está claramente relacionado con el abacavir¹⁷. La raza no parece tan determinante, aunque algunos autores consideran que es más predisponente en negros, posiblemente debido a una mayor incidencia de epilepsia^{18,19}. La radioterapia se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad grave, predominantemente en las zonas radiadas²⁰, pero su incidencia es escasa para sacar conclusiones.

ETIOPATOGENIA

El SHF, como su propia definición indica, está inducido por diversos fármacos. Éstos tendrían capacidad para producir una acumulación de metabolitos reactivos, que se comportarían como haptenos e inducirían una respuesta inmune^{13,21-23}. Sin embargo, la exposición al medicamento no sería suficiente, y además debería existir una susceptibilidad individual añadida²⁴.

Fármacos implicados

En la actualidad la lista de medicamentos capaces de provocar el SHF es cada vez mayor. Los primeros casos se describieron con los antiepilépticos aromáticos, y de hecho en numerosas revisiones y artículos se denomina síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivos. La difenilhidantoína, el fenobarbital y la carbamazepina son los anticonvulsivos clásicos que con más frecuencia se han asociado a SHF junto con las sulfonamidas²⁵⁻³⁰. La reactividad cruzada entre estos fármacos es muy elevada, y no es infrecuente la sensibilización simultánea o consecutiva de alguno de ellos^{31,32}. Otros antiepilépticos aromáticos más recientes, como la lamotrigina, también se han incriminado en el SHF³³⁻³⁵. Existen otros medicamentos con anillo aromático que pueden desencadenar un SHF, y son los derivados de las sulfamidas (diaminodifenil-sulfona [dapsona], sulfasalazina, sulfametoxazol) y el alopurinol^{15,36-39}. Este último provoca reacciones cutáneas en el 2% de los pacientes que lo toman, pero sólo 1 de 260 pacientes en tratamiento con alopurinol desarrolló un SHF⁴⁰. En este grupo la mortalidad es muy elevada; Arellano y Sacristan⁴¹, en una revisión de 101 casos, describen una mortalidad del 26,7% como consecuencia, principalmente, de las lesiones cutáneas y sepsis.

A estos medicamentos, que podemos considerar clásicos en el desencadenamiento del SHF, habría que añadir una larga lista. Dentro de ésta, hay algunos fármacos en los que la asociación parece meramente fortuita, mientras que en otros tiene un valor estadístico superior a la pura coincidencia. En el primer grupo se encuentran medicamentos como la amoxicilina-ácido clavulánico⁴², la fenilbutazona⁴³, la isoniazida, el enalapril, la mequitazina, la hidroclorotiazida⁴⁴, la aza-

tioprina⁴⁵, la terbinafina⁴⁶, el diltiazem⁴⁷, el sorbital⁴⁸, el metimazol⁴⁹, el tinidazol⁵⁰, el copridrogel^{51,52}, la clomipramina⁵³, la ziprasidona⁵⁴, el paracetamol⁵⁵, la mexiletina⁵⁶ y la vancomicina⁵⁷. En el segundo grupo se encuentran la minociclina y los antirretrovirales. La minociclina es un antibiótico ampliamente utilizado hace 10 años en el tratamiento del acné, y diversas publicaciones lo implican en el desencadenamiento de numerosos efectos adversos, entre ellos el SHF^{44,58-61}. En el grupo de los antirretrovirales, el SHF se ha descrito con diversos fármacos: abacavir, nevirapina y zalcitabina⁶². Sin embargo, el abacavir es el principal de todos ellos, y se estima que hasta el 18% de los pacientes pueden padecer algún tipo de reacción adversa, y que < 5% desarrollan un cuadro de hipersensibilidad grave⁶³. Recientemente, Phillips et al⁶⁴ han demostrado la relación entre el HLA-B*5701 y la positividad de las pruebas de contacto al abacavir.

Patogenia

En el desencadenamiento del SHF se han valorado diversos mecanismos etiopatogénicos que explicarían parcialmente la aparición del cuadro. Estos mecanismos pivotan sobre 3 aspectos fundamentalmente: metabolitos tóxicos, mecanismos inmunológicos y virus.

Metabolitos tóxicos

Algunos medicamentos asociados con SHF son metabolizados por detoxificación a productos intermedios con capacidad tóxica (óxidos arene), o bien pueden ligarse de manera covalente a macromoléculas que actúan como neoantígenos con capacidad de respuesta inmunológica^{10,22,23}. En circunstancias normales la epóxido hidroxilasa microsomal es capaz de detoxificar estos fármacos, pero un déficit de esta enzima o una disminución de la capacidad de metabolización de la misma conducirían a la acumulación de metabolitos tóxicos^{13,65}. Algunos autores proponen que este mecanismo tendría un carácter fenotípico semejante al que muestran 2 grupos de población diferentes, que se comportan como acetiladores rápidos y lentos²³. Por tanto, es muy posible que el medicamento por sí solo no sea suficiente para desencadenar el SHF y debería existir una predisposición genéti-

ca acompañante^{23,24,66}. En el caso de los anticonvulsivos aromáticos, el citocromo P450 (CYP 450) metaboliza el anillo aromático y produce óxidos arene que son detoxificados por la epóxido hidroxilasa. Leeder et al⁶⁷ han identificado anticuerpos contra el CYP450 3A1 en ratas y en un paciente. Los metabolitos tóxicos se ligarían de manera covalente con el CYP450 y provocarían directamente la muerte celular o apoptosis, o bien formarían neoantígenos y, secundariamente, darían lugar a la consiguiente respuesta inmunológica. Otra vía metabólica menor la constituye el glutatión²².

En otros medicamentos la vía metabólica también podría explicar la aparición de SHF. En el caso de la primidona se metaboliza a fenobarbital, y la oxcarbazepina es estructuralmente semejante a la carbamazepina, lo que explicaría un comportamiento semejante al descrito anteriormente. El SHF por lamotrigina también podría tener una causa metabólica, con formación de metabolitos 2-N óxidos y 2-N metilados de su principio activo¹¹. El alopurinol mediante oxidación se metaboliza a oxipurinol, que sería el responsable del SHF^{38,41,68}; su mecanismo no es bien conocido, a pesar de que se han barajado diversas hipótesis inmunológicas, genéticas y metabólicas.

Mecanismos inmunológicos

Diversos mecanismos inmunológicos se han implicado en el desencadenamiento del SHF, pero son poco conocidos²³. La hipersensibilidad retardada parece la más plausible, como demuestran las pruebas epicutáneas positivas a diferentes fármacos implicados en la SHF^{69,70}. También se ha valorado el papel de los inmunocomplejos en la patogenia de la SHF. Se ha detectado la presencia de anticuerpos frente a diferentes antígenos. Cribb et al⁷¹ hallan en ratas la existencia de anticuerpos frente a proteínas del retículo endoplásmico en SHF inducido por sulfonamidas. Además se han descrito anticuerpos IgG antisulfametoxazol en un paciente con SHF⁷². Por otro lado, se han encontrado anticuerpos IgG frente al CYP450 3A1⁶⁷.

Diferentes teorías sugieren la idea de que el SHF es una forma de enfermedad injerto contra huésped^{11,22,73}. La similitud entre las manifestaciones de ambas enfermedades, la exposición inicial, el pe-

ríodo de inducción y la respuesta ha llevado a plantear esta hipótesis.

Virus

El papel de los virus en la patogenia del SHF parece tener cada día más fuerza, y en la actualidad son numerosos los artículos publicados que así lo demuestran^{24,28,74-81}. La interacción entre medicamentos e infección viral activa es evidente en algunos casos, principalmente con los virus de la familia de los herpes y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La incidencia de toxicodermias en el sida se encuentra aumentada 100 veces respecto a la población general^{82,83}. Los fármacos implicados son principalmente los antibióticos, los antiepilépticos y los antirretrovirales. La causa de una mayor incidencia de reacciones medicamentosas en este grupo de pacientes no está bien establecida, y podría ser una mayor sensibilidad a los metabolitos oxidativos de los medicamentos o una pronunciada disminución de los linfocitos CD4. En cualquier caso, el SHF puede aparecer en estos pacientes⁸⁴⁻⁸⁶ asociado con los mismos fármacos descritos en la literatura y además con antirretrovirales como el abacavir.

Dentro de la familia de los herpes, el virus herpes humano 6 (VHH6), el virus herpes humano 7 (VHH7), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB) se han relacionado con el SHF⁸¹. La reactivación de infecciones provocadas por estos virus y los medicamentos aumenta el riesgo de padecer un SHF. En los numerosos artículos aparecidos en los últimos años el VHH6 es el más relacionado con reacciones cutáneas graves, seguido del CMV, el VHH7 y el VEB. Los títulos de anticuerpos IgG contra VHH6, VHH7, CMV y VEB se encuentran elevados en el período de actividad del SHF⁷⁸⁻⁸¹. Además, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede detectar la presencia de estos virus en el suero, el líquido cefalorraquídeo⁷⁸⁻⁸¹ y, en ocasiones, con inmunohistoquímica en tejidos⁷⁹. Los fármacos implicados en la infección vírica y en el SHF son múltiples y similares a los descritos en otros grupos de población^{80,81,85,87-90}. En cuanto al perfil clínico, no muestra diferencias con respecto a los pacientes que no asocian infección, aunque algunos presenten ciertas peculiaridades^{86,89,90}.

Posiblemente el SHF sea un proceso dinámico multifactorial en el que intervienen diferentes factores que desencadenan una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, como ocurre en otros procesos cutáneos.

CLÍNICA

La clínica que pueden presentar estos pacientes es muy abigarrada y variable, de aquí la gran cantidad de sinónimos que ha recibido. La tríada de afectación cutánea, multiorgánica y fiebre es la más comúnmente aceptada, aunque en ocasiones puede describirse como unseudolinfoma.

Originalmente se asoció con los tratamientos antiepilépticos, lo que llevó a denominarlo síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivos, pero posteriormente son numerosos los medicamentos que se han implicado en el desencadenamiento del SHF. Clásicamente se refiere que el cuadro se desarrolla entre las 2 y 6 semanas de iniciar la ingesta del fármaco responsable. Sin embargo, la aparición de los primeros síntomas suele ser más precoz, y no es raro observar que entre los 7 y 15 días ya se ha desarrollado el SHF^{10,12,29,91}. La fenitoína presenta un tiempo medio de aparición de 17 a 21 días, mientras que la carbamazepina aparece generalmente entre los 21 a 28 días⁴³. La lamotrigina, el abacavir y la nevirapina tienen un intervalo más corto de aparición que otros fármacos⁴⁶. En pacientes previamente sensibilizados este período es mucho más corto. El cuadro puede aparecer a cualquier edad, e incluso se ha descrito en prematuros⁹².

La fiebre a menudo es el primer síntoma, es elevada (38-40 °C) y persistente, y se acompaña de malestar general y en ocasiones de faringitis. La mayoría de las publicaciones refieren que la fiebre afecta prácticamente al 100% de los pacientes¹⁰, pero Peyrière et al¹⁶ la sitúan entre el 23 y el 100% para el grupo de pacientes estudiado y entre el 78 y el 100% para los descritos en la literatura.

Clínica cutánea

La clínica cutánea es la principal característica que lleva al diagnóstico de esta enfermedad, pero su presentación es muy variable. Dentro de este síndrome

existen diversas formas de afectación cutánea: exantema generalizado, dermatitis eccematosa, dermatitis exfoliativa, eritrodermia, pustulosis exantemática aguda generalizada, lesiones similares a lupus eritematoso, SS, NET yseudolinfoma. Esta complejidad en la presentación del SHF contribuye a incrementar la dificultad de su diagnóstico^{91,93}.

Las lesiones cutáneas generalmente consisten en un exantema morbiliforme o maculopapuloso confluyente que aparece uno o 2 días después de iniciarse la fiebre (fig. 1). El exantema afecta predominantemente a la cara, el tronco y las extremidades, y en estas últimas regiones es más intenso en áreas proximales. En la cara es frecuente el edema y la presencia ocasional de pequeñas pústulas, principalmente periorales y en escaso número, y además puede existir una conjuntivitis (fig. 2). En algunos casos el exantema evoluciona a una eritrodermia o incluso a una dermatitis descamativa generalizada, o puede iniciarse como tal. La presentación de inicio con una clínica de urticaria o similar a eritema exudativo multiforme es más rara (fig. 3). Las lesiones son eritematosas y simétricas, y el prurito de moderado a intenso es constante en los pacientes. Inicialmente la cara y el tronco son las primeras zonas afectas, para extenderse con posterioridad a las extremidades inferiores. A veces aparecen pústulas foliculares y no foliculares estériles en otras localizaciones diferentes a la cara, dando un aspecto de pustulosis exantemática aguda generalizada. También se han descrito lesiones ampollosas aisladas⁵ o en el seno de formas más graves, como el SS o la NET (fig. 4). La afectación de mucosas es rara, si se exceptúa el SS y la NET (fig. 5). Las dosis parecen independientes de la intensidad de la reacción cutánea, aunque valores elevados en sangre pueden provocar síntomas generales por toxicidad^{94,95}. Al regresar el cuadro, las lesiones cutáneas adoptan un aspecto descamativo que puede durar varias semanas.

La histopatología de las lesiones cutáneas mencionadas con anterioridad no es específica y depende fundamentalmente del tipo de lesión biopsiada y de la fase evolutiva en la que se encuentre. Como características más comunes aparecen queratinocitos necróticos y un infiltrado inflamatorio de linfocitos con disposición perivascular en la dermis papilar. En ocasiones este infiltrado adopta una distribución liquenoide, con exocitosis y edema en la dermis papilar. Las lesiones de cuadros más es-



Figura 1>

Exantema maculopapuloso confluyente en el tronco.



Figura 3>

Lesiones erosivas en la mucosa oral.



Figura 2>

Eritema y edema facial intensos, acompañados de algunas pústulas periorales.

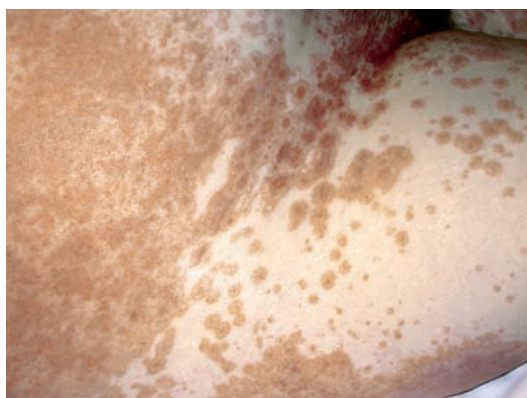


Figura 4>

Eritema con lesiones en diana tipo eritema exudativo multiforme.



Figura 5>

Lesiones ampollosas sobre el exantema generalizado.

pecíficos, como la pustulosis exantemática aguda generalizada, el SS o la NET, dan unos hallazgos que son los descritos clásicamente en estas enfermedades.

Clínica extracutánea

La afectación multiorgánica es tan abigarrada como la cutánea, y son numerosos los órganos potencialmente alterados. Las lesiones cutáneas preceden a las sistémicas, que pueden incluso ser asintomáticas. Las linfadenopatías son habituales en el SHF, y cerca del 70% de los pacientes las presentan^{2,10}; son predominantemente cervicales, pero pueden generalizarse y afectar a axilas e ingles. Histológicamente las adenopatías presentan una hiperplasia linfoide benigna reactiva (linfadenopatía dermatopática), aunque excepcionalmente se ha descrito linfadenitis necrosante⁹⁶.

El hígado y las alteraciones hematológicas son casi tan frecuentes como las adenopatías. La afectación hepática alcanza al 50-60% de los pacientes⁹⁷, y casi siempre se trata de una elevación transitoria de las transaminasas que alcanza cifras de hasta 10 a 20 veces las normales⁹⁸. Rara vez se han descrito casos de fallo hepático agudo que han requerido un trasplante, y casos con desenlace fatal⁹⁹⁻¹⁰¹. Las vías biliares pueden afectarse secundariamente con la presencia de colestasis intra y extrahepática⁹⁸. Una colestasis anictérica con elevación de la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltransferasa es posible, pero es infrecuente la ictericia⁹⁸. La biopsia hepática demuestra un infiltrado de eosinófilos o granulomas, y esta alteración se acompaña de necrosis de los hepatocitos y colestasis. En los casos más graves puede existir una necrosis hepática focal múltiple diseminada o masiva¹⁰². En el caso del abacavir las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) son frecuentes, pero no la afectación hepática⁶³.

La afectación hematológica global es un poco inferior a la hepática, con porcentajes aproximados del 50%^{2,10}. Sin embargo, la eosinofilia, que es la alteración más frecuente, puede presentarse hasta en el 70-80% de los pacientes con cifras de entre 2.000-5.000/mm³, asociada o no a linfocitosis¹⁰³. No obstante, los porcentajes de eosinofilia varían en relación al fármaco responsable del SHF. La carbamazepina, el fenobarbital, la hidantoína, el alopurinol, la minociclina y la nevirapina alcanzan porcentajes de eosinofilia hasta del 100% de los pacientes. Por contraste, el abacavir y la lamotrigina sólo alcanzan el 9 y el 21% de eosinofilia, respectivamente¹⁶. Dentro de las alteraciones hematológicas también se han descrito linfocitosis atípica,

esplenomegalia, trombocitopenia, anemia, neutropenia y anemia aplásica^{22,52}. Los linfocitos grandes atípicos circulantes en sangre periférica similares a las células de Sézary aparecen en el 50-70% de los pacientes^{10,103}. Los casos de complicaciones hematológicas graves, como anemia aplásica, agranulocitosis o síndrome hemofagocítico, son excepcionales pero están recogidos en la literatura médica^{28,51,104,105}. La hipogammaglobulinemia es otro de los efectos secundarios que pueden aparecer en el SHF^{106,107}. Recientemente, Kano et al⁷⁶ han valorado la disminución de los linfocitos B circulantes como posible causa de la hipogammaglobulinemia. Otros autores han encontrado infección activa por VHH6 y elevación de la IgE asociada con la hipogammaglobulinemia¹⁰⁸. Las alteraciones de la coagulación se han descrito principalmente en pacientes con fallo hepático agudo^{28,98}.

Otros órganos, como el riñón, el pulmón, el corazón o el SNC pueden estar afectados en el SHF, pero su incidencia es mucho menor. Las manifestaciones renales del SHF aparecen hasta en el 30% de los pacientes¹⁰³. Las más frecuentes son hematuria microscópica, proteinuria ligera, leucocituria aséptica y elevación de la creatinina. Las formas más graves de alteraciones renales, como la nefritis intersticial y el fallo renal agudo, son mucho más raras^{109,110}. La mayoría de los pacientes con problemas renales graves están en relación con la ingesta de alopurinol, y habitualmente suelen ser pacientes con cifras de creatinina previamente elevadas^{38,111}. El tratamiento precoz con glucocorticoides, e incluso con inmunosupresores y hemodiálisis, es fundamental para evitar un daño renal permanente^{39,110,111}. En el aparato respiratorio pueden aparecer efectos secundarios hasta en el 15% de los pacientes con SHF, y muchos de éstos están relacionados con la minociclina y el abacavir. La neumonía intersticial, el síndrome de distrés respiratorio o incluso la vasculitis están referidas en algunas publicaciones^{32,44,55,112}. La minociclina provoca un cuadro de neumopatía intersticial eosinofílica con disnea y tos seca, mientras que el abacavir da un cuadro de taquipnea y de faringitis principalmente^{16,63}. La afectación cardíaca es muy poco frecuente y en general pobremente documentada¹⁶. La pericarditis, la miocarditis, las necrosis miocárdicas, la trombosis de la arteria coronaria y la taquicardia se han descrito en diversos casos de SHF^{2,44,113,114}. En la literatura se han documentado alteraciones del SNC (encefalitis, meningitis aséptica), rabdomioli-



sis, diabetes mellitus tipo 1, vasculitis, enfermedad autoinmune e hipotiroidismo transitorio relacionados con el SHF^{12,24,27,30,49,89,115}. Muchas de estas últimas asociaciones son meramente fortuitas o su significado estadístico no es destacable.

Seudolinfoma

Los anticonvulsivos pueden dar una clínica semejante a la descrita en algunos linfomas cutáneos. De hecho, muchas de las descripciones originales con antiepilépticos lo fueron como pseudolinfomas^{116,117}. En realidad se trata de una dualidad de los anticomiciales, que pueden presentar una clínica abigarrada, como la referida con anterioridad en forma de SHF, o pueden simular un linfoma cutáneo T o B. Entre el SHF y los pseudolinfomas existen claras diferencias clinicopatológicas que permiten separarlos la mayoría de las veces. En ocasiones aparecen casos de superposición con un cuadro agudo idéntico al SHF e histología de linfoma, lo que dificulta el diagnóstico^{44,118}. Algunos autores asocian el SHF con los cuadros de pseudolinfoma²⁹, cuando en realidad son entidades diferentes que comparten el fármaco que las induce y que pueden compartir algunas características comunes^{44,102}.

Los pseudolinfomas inducidos por fármacos pueden ser T o B, pero son mucho más frecuentes los primeros¹⁰². La mayoría de los casos simulan un linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide (MF). La clínica puede ser orientativa pero no específica, y en realidad es la histopatología la que permite el diagnóstico. En los pseudolinfomas T el período de iniciación de las lesiones es habitualmente mucho más tardío e insidioso que el referido en el SHF. La iniciación de los síntomas puede ser de hasta 2 años, y es frecuente un período de latencia de meses antes de aparecer las lesiones cutáneas¹¹⁷. Por otra parte, la afectación multiorgánica, las adenopatías y la fiebre están ausentes en los pseudolinfomas. Las lesiones cutáneas aparecen de manera solitaria o en escaso número, principalmente en forma de placas o nódulos, y aunque éstos son más típicos de pseudolinfomas B, también existen casos de eritrodermia que recuerdan a una MF. Los hallazgos histológicos son superponibles a los de una MF con epidermotropismo, microabscesos de Pautrier e infiltrado linfocitario en banda en dermis papilar (fig. 6). Además, los linfocitos pre-

sentan atipia citológica con hábito cerebriforme semejante a las células de Sézary. Sin embargo, como hecho diferenciador, en los pseudolinfomas aparece espongiosis, queratinocitos necróticos, infiltrado de eosinófilos, edema de la dermis papilar y extravasación de linfocitos¹¹⁹. Los estudios con reordenamiento clonal son generalmente negativos y rara vez positivos, pero tampoco ayudan a establecer el diagnóstico diferencial^{118,119}. Los fármacos que pueden inducir la aparición de los pseudolinfomas son fundamentalmente los anticonvulsivos (hidantoína y carbamazepina), pero también se han descrito casos con otros medicamentos⁴⁴. La evolución es semejante al SHF; en la mayoría de los casos el cuadro se resuelve con la retirada del fármaco responsable, pero a diferencia de éstos, los pseudolinfomas no necesitan habitualmente tratamiento¹².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del SHF es fundamentalmente clínico, si bien existen una serie de pruebas que permiten confirmar el fármaco responsable, sobre todo en los casos en que hay evidencia de ingesta de más de un medicamento o la relación temporal no es clara. Los ensayos de linfotoxicidad (LTA) y las pruebas de contacto ayudan a poner de manifiesto el papel del fármaco al que se imputa la reacción.

Los ensayos in vitro de LTA demuestran el porcentaje de linfocitos muertos al enfrentarlos a concen-

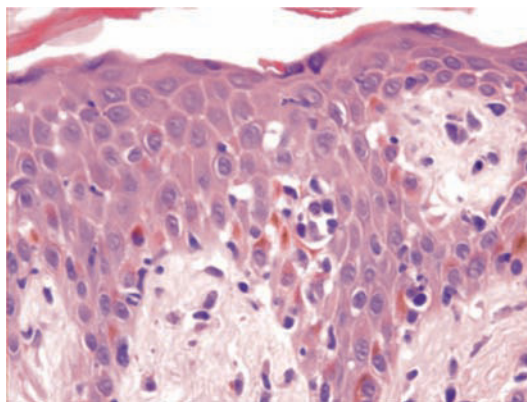


Figura 6>

Aspecto histopatológico de pseudolinfoma con microabscesos de Pautrier y linfocitos atípicos.

tracciones crecientes del medicamento, y se comparan con controles^{22,120,121}. Las pruebas epicutáneas de contacto pueden realizarse 2-3 meses después de la reacción en concentraciones variables del 1-10% en petrolatum o vaselina. La negatividad de las mismas no excluye la implicación del fármaco responsable, mientras que la positividad apoya el diagnóstico^{69,70}.

Algunas enfermedades pueden simular un SHF, principalmente otras reacciones medicamentosas, infecciones víricas (VEB, virus de la hepatitis, influenza, CMV y VIH), linfomas, seudolinfomas, linfadenopatía angioinmunoblástica, enfermedad del suero, conectivopatías y vasculitis. Sin embargo, el cuadro clínico y las pruebas complementarias de laboratorio, las pruebas de imagen, el electrocardiograma, el ecocardiograma, los LTA y las pruebas de contacto pueden ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El pronóstico de estos pacientes puede ser fatal hasta en el 10% de los casos, y la principal causa de muerte es el fallo hepático^{1,122}. La primera medida es la retirada del o de los medicamentos sospechosos del SHF, evitando los fármacos que puedan tener reactividad cruzada en lo sucesivo. Considerando que la reactividad cruzada de los anticonvulsivos aromáticos es de hasta el 75%, es imprescindible considerar otras alternativas para el control de las crisis epilépticas. La administración de otros anticonvulsivos, como las benzodiazepinas, la gabapentina o el ácido valproico, puede ser valorada, teniendo en cuenta que este último es hepatotóxico, especialmente en niños menores de 2 años. Otros medicamentos, como la tiagabina, el topiramato o la zonisamida, que presentan una estructura química diferente a la de los anticonvulsivos aromáticos, puede ser viable¹⁰.

Los corticoides sistémicos constituyen el tratamiento de elección, con dosis de prednisona de 1-2 mg/kg/día, que deben mantenerse durante 10-14 días para disminuir con posterioridad de manera progresiva. Los antihistamínicos y corticoides tópicos representan un complemento en los casos con prurito intenso o afectación epidérmica y descamación, respectivamente. Los pacientes con SS/NET deben ser tratados como quemados con reposición

de fluidos y medidas locales, que incluyen el uso de apósitos con suero fisiológico y antibióticos tópicos y/o sistémicos. El empleo de corticoides sistémicos en los pacientes que evolucionen a una NET es controvertido. En la actualidad se aboga por tratamientos con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), ciclosporina o ciclofosfamida¹¹⁰. Las IGIV en monoterapia o asociadas a esteroides sistémicos se han empleado con buenos resultados^{100,123,124}. Aunque algunos autores refieren el uso en monoterapia de las IGIV, está lejos de convertirse en un tratamiento estándar^{125,126}. En los casos con afectación multiorgánica grave es necesario complementar el tratamiento esteroideo con los específicos del órgano afectado: hemodiálisis, trasplante hepático, etc.

Otras alternativas a estos tratamientos se han utilizado ocasionalmente con buenos resultados. La N-acetilcisteína es un precursor del glutatión y está implicado en la detoxificación de algunos medicamentos, entre ellos los anticonvulsivos, e inhibe la inmunorrespuesta del SHF. Además, la N-acetilcisteína es considerada un medicamento seguro, aunque puede provocar algunos efectos secundarios como angioedema, vómitos, dolor de cabeza y crisis epilépticas¹²⁷⁻¹²⁹. La plasmaféresis se ha usado en un caso de SHF con afectación multiorgánica grave resistente al tratamiento con corticoides¹³⁰.

CONCLUSIONES

El SHF es un cuadro complejo desde el punto de vista clínico que ha recibido numerosas denominaciones en la literatura médica. En la actualidad los criterios que definen el SHF englobarían a todas estas entidades, incluido el DRESS.

Los primeros casos se describieron con los antiepilépticos aromáticos, y de hecho en numerosas revisiones y artículos se denomina síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivos. Hoy en día la lista de medicamentos capaces de provocar el SHF es numerosísima. La tríada de afectación cutánea, multiorgánica y fiebre es la más comúnmente aceptada, aunque en ocasiones puede describirse como un seudolinfoma. El SHF es un proceso dinámico de patogenia multifactorial en el que intervienen diferentes factores: genéticos, metabolitos tóxicos y virus principalmente, que desencadenan

una respuesta inflamatoria mediada por citocinas semejante a la de otras patologías cutáneas inflamatorias.

El diagnóstico del SHF es fundamentalmente clínico, y la importancia del mismo radica en el potencial riesgo de padecer alguna complicación grave.

Existen una serie de pruebas de laboratorio que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Los corticoides sistémicos constituyen el tratamiento de elección, y el empleo en pacientes que evolucionen a una NET es controvertido. Las IGIIV en monoterapia o asociadas a esteroides sistémicos puede ser una alternativa.

Bibliografía

1. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 1995;13:56-68.
2. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 1995;155:2285-90.
3. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:561-72.
4. Pérez Pimiento AJ, Calvo Manuel E, Lozano Tonkin C, et al. Síndrome de hipersensibilidad retardada a fármacos. *Rev Clin Esp.* 2002;202:339-46.
5. Fernández Herrera J, Hernández Núñez A. Anticonvulsivos. En: *Erupciones Cutáneas Medicamentosas*. Barcelona: Signament Edicions, S.L.; 2003. p. 239-48.
6. Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5:309-16.
7. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: record linkage study. *Neurology.* 1997;49: 542-6.
8. Licata AL, Louis ED. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Comprehens Ther.* 1996;22:152-5.
9. Schlienger RG, Neil HS. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia.* 1998;39 Suppl 7:53-7.
10. Bessmertny O, Trinh P. Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2:34-9.
11. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome in children. *CNS Drugs.* 2002;16:197-205.
12. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21:489-50.
13. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988; 82:1826-32.
14. Schlienger R, Oh P, Knowles S, et al. Quantifying the costs of serious adverse drug reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1998;39 Suppl 7:527-32.
15. Agrawal S, Agarwalla A. Dapsone hypersensitivity syndrome: A clinic-epidemiological review. *J Dermatol.* 2005; 32:883-9.
16. Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2006;155:422-8.
17. Martín AM, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:4180-5.
18. Cowan L, Bodensteiner JB, Leviton A, et al. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia.* 1989;30:94-106.
19. Shapiro L, Neumann M, Malkiewicz I, et al. Black RACE may predict increased severe cutaneous adverse reactions in patients with phenytoin hypersensitivity reactions. *Clin Invest Med.* 1998;21:515.
20. Pérez-Hortet C, García-Almagro D, Urrutia S, et al. Dos casos de necrólisis epidérmica tóxica localizada asociada a radioterapia. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:475-8.
21. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, et al. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;217:386-9.
22. Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:571-81.
23. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? *Arch Dermatol.* 2001;137: 357-64.
24. Gavin WA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol.* 2004; 140:226-30.
25. Haruda F. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology.* 1993;187:84-5.
26. Tomsick RS. The phenytoin syndrome. *Cutis.* 1983;32:535-41.
27. Amato A, Marlowe KF. Severe case of phenytoin-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:2295-7.
28. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic. *Br J Dermatol.* 1997;137:605-8.
29. De Vriese SP, Philippe J, van Renterghem DM, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine.* 1995;74: 144-51.
30. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J.* 2006;47:237-9.
31. Moyano Sierra N, García B, Marco J, et al. Cross hypersensitivity syndrome between phenytoin and carbamazepine. *Pharm World Sci.* 2005;27:170-4.
32. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to anticonvulsants in two-year-old boy. *J Dermatol.* 2004;31: 1009-13.
33. Schaub N, Bircher AJ. Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Allergy.* 2000;55:191-3.
34. Brown TS, Appel JE, Kasteler JS, et al. Hypersensitivity reaction in a child due to a lamotrigine. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:46-9.

35. Jeandel PY, Traissac T, Rainfray M, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la lamotrigine. *Presse Med.* 2005;34:516-8.
36. Bucarety F, Vicente DC, Pereira RM, et al. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2004;46:331-4.
37. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005;72:82-5.
38. Markeld A. Allopurinol induced DRESS syndrome. *IMAJ.* 2005;7:656-60.
39. Gutiérrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ.* 2005;331:623-4.
40. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. *Ann Rheum Dis.* 1981;40:245-9.
41. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother.* 1993;27:337-43.
42. Haddad A, Marek O, Noguerra ME, et al. Pseudo T-cell Lymphoma with clonal expansion related to hypersensitivity to amoxicillin? *Haematologica.* 2005;90:(ERC)03.
43. Maberly DJ, Greenhalgh RM. Jaundice and exfoliative dermatitis due to phenylbutazone. *Br J Dermatol.* 1970;82: 618-9.
44. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol.* 1996;132:1315-21.
45. Compton MR, Crosby DL. Rhabdomyolysis associated with azathioprine hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1996;132:1254-5.
46. Gupta AK, Porges AJ. Hypersensitivity syndrome reaction to oral terbinafine. *Australas J Dermatol.* 1998;39:171-2.
47. Knowles S, Gupta AK, Shear NH. The spectrum of cutaneous reactions associated with diltiazem: three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38: 201-6.
48. Spielberg SP, Shear NH, Cannon M, et al. In vitro assessment of a hypersensitivity syndrome associated with sorbitol. *Ann Intern Med.* 1991;114:720-4.
49. Ozaki N, Miura Y, Sakakibara A, et al. A case of hypersensitivity syndrome induced by methimazole for Graves disease. *Thyroid.* 2005;15:12:1333-6.
50. Singbal SS, Rataboli PV. Anaphylaxis and hypersensitivity syndrome reactions in increasing severity following repeated exposure to tinidazole. *J Postgrad Med.* 2005;51:243-4.
51. Cormet A, Akgun S, Civelek A, et al. Clopidogrel induced hypersensitivity syndrome associated with febrile pancytopenia. *Int J Dermatol.* 2005;44:882-4.
52. Doogue MP, Begg EJ, Bridgman P. Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever and neutropenia. *Mayo Clinic Proceedings.* 2005;80:1368-70.
53. Nishimura Y, Kitoh A, Yoshida Y, et al. Clomipramine induced hypersensitivity syndrome with unusual clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S231-3.
54. Tsai CF, Tsai SJ, Hwang JP. Ziprasidone induced hypersensitivity syndrome in a aged schizophrenia patient. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:796-9.
55. Masuzawa A, Moriguchi M, Tsuda T, et al. Churg-Strauss syndrome associated with hypersensitivity to acetaminophen. *Intern Med.* 2005;44:496-8.
56. Higa K, Hirata K, Dan K. Mexiletine induced severe skin eruption, fever eosinophilia, atypical lymphocytosis and liver dysfunction. *Pain.* 1997;73:97-9.
57. Yazganoglu KD, Ozkaya E, Ergin-Ozcan P, et al. Vancomycin-induced drug hypersensitivity syndrome. *J EADV.* 2005; 19:648-50.
58. Davies MG, Kersey PJW. Acute hepatitis and exfoliative dermatitis associated with minocycline. *BMJ.* 1989;298: 1523-4.
59. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1996;132:934-9.
60. MacNeil M, Haase DA, Tremaine R, et al. Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis, and dermatitis: a severe adverse reaction to minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:347-50.
61. Trivin C, Brion JP, Bourrain JC, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la minocycline avec atteinte hépatique. *Thérapie.* 2005;60:590-3.
62. Herranz Pinto P, DeLucas R. Toxicodermias por fármacos antirretrovirales. En: *Erupciones Cutáneas Medicamentosas.* Barcelona: Signament Edicions, S.L.; 2003. p. 303-11.
63. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther.* 2002;24:1502-14.
64. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS.* 2005; 19:979-87.
65. Riley F, Leeder S. In vitro analysis of metabolic predisposition to drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Immunol.* 1995;99:1-6.
66. Gaedigk A, Spielberg SP, Grant DM. Characterization of the microsomal epoxide hydrolase gene in patients with anticonvulsant adverse drug reaction. *Pharmacogenetics.* 1994;4:142-53.
67. Leeder J, Riley R, Cook V, et al. Human anti-cytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;263: 360-7.
68. Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23:32-4.
69. Jones M, Fernández-Herrera J, Dorado JM, et al. Epicutaneous test in carbamazepine cutaneous reactions. *Dermatology.* 1994;188:18-20.
70. Puig L, Nadal C, Fernández-Figueras MT, et al. Carbamazepine-induced drug rashes: diagnostic value of patch tests depends on clinico-pathologic presentation. *Contact Dermatitis.* 1996;34:435-7.
71. Cribb AE, Pohl LR, Spielberg SP, et al. Patients with delayed-onset sulfonamide hypersensitivity reactions have antibodies recognizing endoplasmic reticulum luminal proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282:1064-71.
72. Bedard K, Smith S, Cribb A. Sequential assessment of an antidrug antibody response in a patient with a systemic delayed-onset sulfonamide hypersensitivity syndrome reaction. *Br J Dermatol.* 2000;142:253-8.
73. Gleichmann H. Studies on the mechanism of drug sensitization: T cell dependent popliteal lymph node reaction to diphenylhydantoin. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981;18: 203-11.
74. Zeller A, Schaub N, Steffen I, et al. Drug hypersensitivity syndrome to carbamazepine and human herpes virus 6 infection: case report and literature review. *Infection.* 2003;31:254-6.
75. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998;134:108-12.
76. Kano Y, Inakoa M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpes virus 6 infection reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004;140:183-8.
77. Inaoka M. Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology.* 2005;209:161-3.
78. Hara H, Kobayashi M, Yokoyama A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpes virus 7. *Dermatology.* 2005;211:159-61.
79. Komura K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with human herpes

- virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 2005;32:976-81.
80. Debarbieux S, Deroo-Berger MC, Grande S, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associé à une primo-infection VHH6. *Ann Dermatol Venerol.* 2006;133: 145-7.
 81. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpes virus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2006;155:344-9.
 82. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
 83. Coopman MA, Johnson RA, Platt R, et al. Cutaneous disease and drug reactions in VIH infection. *N Engl J Med.* 1993;328:1670-4.
 84. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother.* 2000;34:247-9.
 85. Beller TC, Boyce JA. Prolonged anticonvulsant hypersensitivity syndrome related to lamotrigine in a patient with human immunodeficiency virus. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23:415-9.
 86. Bedimo RJ, Geisler WM. Phenytoin hypersensitivity syndrome masquerading as fever and systemic illness of unknown origin in an VIH-infected patient. *Int J STD AIDS.* 2005;16:178-9.
 87. Hashizume H, Takigawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation: immunological characterization of pathogenic T cells. *Acta Derm Venerol.* 2005;85:47-50.
 88. Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 2005;32:278-81.
 89. Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S14-7.
 90. Takahashi H, Tanaka M, Tanikawa A, et al. A case drug-induced hypersensitivity syndrome showing transient immunodepression before viral reactivation during treatment for pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol.* 2005;31:33-5.
 91. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209:123-9.
 92. Yigit S, Korkmaz A, Sekerel B. Drug-induced hypersensitivity syndrome in a premature infant. *Pediatric Dermatology.* 2005;22:71-4.
 93. Wolf R, Matz H, Marcos B, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol.* 2005;23:311-4.
 94. Hyson C, Sadler M. Cross sensitivity of skin rashes with antiepileptic drugs. *Can J Neurol Sci.* 1997;24:245-9.
 95. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:721-41.
 96. Subbannan K, Gujral JS. Necrotizing lymphadenitis associated with the phenytoin-induced hypersensitivity syndrome. *South Med J.* 2005;98:936-8.
 97. Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother.* 2001;35:533-8.
 98. Condant B, Zandinetas D, Collot V, et al. Une nouvelle cause de cholangite intra et extra-hépatique: le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:142-6.
 99. Descloux E, Argaud L, Dumortier J, et al. Favourable issue of a fulminant hepatitis associated with sulfasalazine DRESS syndrome without liver transplantation. *Intensive Care Med.* 2005;31:1727-8.
 100. Li AM, Nelson E, Hon E, et al. Hepatic failure in a child with anti-epileptic hypersensitivity syndrome. *J Paediatric Child Health.* 2005;41:218-20.
 101. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, et al. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS. *Int J Clin Pract.* 2005;59:988-91.
 102. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
 103. Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). *Ann Dermatol Venerol.* 2004;131:293-7.
 104. Chao SC, Yang CC, Lee JYY. Hypersensitivity syndrome and pure red cell aplasia following allopurinol therapy in a patient with kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1552-6.
 105. Laad G, Miranda MF. Eosinophilic leukemoid reaction associated with carbamazepine hypersensitivity. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2005;71:35-7.
 106. Garcia Rodriguez MC, de la Concha EG, Fontán G, et al. Transient hypogammaglobulinemia in the adult. Functional assessment of T and B lymphocytes. *J Clin Lab Immunol.* 1983;11:55-8.
 107. Escudero Sereno V, Aparicio Alvarez FJ, Fernández Herrera J, et al. Hipogammaglobulinemia adquirida transitoria y eritrodermia por carbamazepina. *An Med Intern.* 1985;2:254-5.
 108. Nakashima H, Yamane K, Ihn H, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinemia and increase serum IgE level. *Dermatology.* 2005;210:349-52.
 109. Pastor-Milan E, Rubert-Gómez MA, Vázquez-Gutiérrez F, et al. Nefritis intersticial inducida por oxcarbacepina en un paciente con síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Rev Neurol.* 2003;37:948-50.
 110. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, et al. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol.* 2005;64:155-8.
 111. Chen IH, Kuo MC, Hwang SJ, et al. Allopurinol induced severe hypersensitivity with acute renal failure. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005;21:228-31.
 112. Tröger U, Brandt W, Rose W. Development of a pulmonary phenytoin-associated hypersensitivity reaction despite concomitant dexametasone and prednisolone administration. *Int J Clin Pharma Ther.* 2000;38:452-6.
 113. Zaidi AN. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome leading to reversible myocarditis. *Can J Clin Pharmacol.* 2005;12:e33-40.
 114. Parneix Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, et al. Minocycline as a possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction. *Arch Dermatol.* 1995;131:490-1.
 115. Kaplan J, Anand P, Frieri M. Rash, drug hypersensitivity, and autoimmunity in a 20-year-old woman. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:111-4.
 116. Saltzstein S, Ackerman L. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer.* 1959;12:164-82.
 117. Schreiber M, McGregor J. Pseudolymphoma syndrome. A sensitivity to anticonvulsant drugs. *Arch Dermatol.* 1968;97:297-300.
 118. Alvarez-Ruiz S, Delgado Y, Aragües M, et al. Erupciones de tipo micosis fungoide inducidas por carbamazepina. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:43-7.
 119. Choi TS, Doh KS, Kim SH, et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148: 730-6.
 120. Schaub N, Bircher AJ. Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Allergy.* 2000;55:191-3.
 121. Karande S, Gogtay NJ, Kanchan S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by



- lymphocyte stimulation in vitro. *Indian J Med Sci.* 2006;60:59-63.
122. Pohle T, Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:560-1.
123. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, et al. Virus reactivation and immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology.* 2005;209:165-7.
124. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
125. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulins treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139:33-6.
126. Bachot N, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulins in the treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:269-74.
127. Redondo P, de Felipe I, de la Pena Aramendia JM, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol.* 1997;136:645-6.
128. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology.* 2003;206:353-6.
129. Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, et al. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 1998;138:553.
130. Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2005;9:412-6.