

Síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) por sulfonamidas

Sulphonamides DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Iván Cervigón González, Sandra Sandín Sánchez, Cristina Pérez Hortet, Constanza Bahillo Monné, Cristina Vélez Pérez^a, Domingo García Almagro.

Servicio de Dermatología y de ^aMedicina Interna. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Correspondencia:

Iván Cervigón González

Avda. de Barber 30.

CP 45004 Toledo. España.

Tel: (+34) 925 25 92 05

e-mail: icervigon@telepolis.com

Resumen

El síndrome de DRESS es una toxicodermia grave caracterizada por exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas (eosinofilia, linfocitos atípicos) y afectación de órganos internos.

Los anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas son los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad clínica.

El diagnóstico se establece por la exposición al fármaco, los hallazgos clínicos y de laboratorio y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

El manejo terapéutico incluye la rápida retirada del fármaco responsable, el tratamiento de soporte y la prevención de la sepsis. El uso de corticosteroides sistémicos resulta controvertido.

Presentamos un caso de síndrome de DRESS por sulfonamidas con grave afectación multiorgánica. Con la corticoterapia sistémica se obtuvo una importante mejoría clínica y analítica, por lo que recomendamos su uso cuando existe afectación importante de órganos internos.

(Cervigón González I, Sandín Sanchez S, Pérez Hortet C, Bahillo Monné C, Vélez Pérez C, García Almagro D. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;34:120-126)

Palabras clave: síndrome de DRESS, síndrome de hipersensibilidad a drogas, sulfonamidas, toxicodermias graves.

Summary

DRESS syndrome is a severe drug reaction characterised by rash, fever, lymph nodes enlargement, hematologic abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytes) and internal organ involvement.

Aromatic anticonvulsivants and sulphonamides are the most common drugs associated with this clinical entity.

The diagnosis is established by the drug exposition, the clinical and laboratory features and the differential diagnosis with another diseases.

The therapeutic management includes the prompt withdrawal of the offending drug, the supportive therapy and the prevention of sepsis. The use of systemic corticosteroids remains controversial.

We report a sulphonamides DRESS syndrome with severe multiorgan involvement. Clinical and analytic improvement has been obtained after systemic corticotherapy. We suggest their use when internal organs are severely affected.

Key words: DRESS syndrome, drug hypersensitivity syndrome, sulphonamides, severe drug cutaneous eruptions.

El Síndrome de DRESS es una toxicodermia grave de tipo idiosincrásico caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral.

Los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan este síndrome son los anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas.

La patogenia de este cuadro no se conoce con exactitud. Se cree que es debido a una alteración de la vía metabólica de detoxificación farmacológica, influida por factores constitucionales y/o adquiridos. Se ha implicado a la reactivación de la infección por VHH6 en la patogenia del síndrome, sobre todo en la persistencia de la clínica y en las recurrencias sin reexposición al fármaco.

La clínica suele comenzar a las 2-8 semanas del contacto con la droga responsable, y se inicia con fiebre, adenopatías reactivas y exantema morbiliforme. Las lesiones maculopapulosas se van tornando más infiltradas y aparece edema dérmico, a veces tan intenso que origina ampollas. Otras posibles manifestaciones cutáneas son la eritrodermia, la dermatitis exfoliativa con afectación mucosa y la pustulosis.

Las alteraciones hematológicas características son la eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos similares a los de la mononucleosis. La afectación visceral más frecuente es la hepática; otras manifestaciones orgánicas son la neumonitis, carditis, nefritis y tiroiditis.

La mortalidad del síndrome de DRESS es de aproximadamente el 10%. Las lesiones regresan en días-semanas aunque, en ocasiones, el exantema y la hepatitis son más persistentes.

Caso clínico

Paciente mujer de 20 años de edad que ingresa por un cuadro de fiebre, adenopatías y exantema.

Entre sus antecedentes médicos cabe destacar una reactivación de toxoplasmosis vítrea congénita diagnosticada hacía un mes y tratada con Sulfadiazina y Pirimetamina hasta los dos días previos al ingreso. Otros antecedentes reseñables eran una parálisis facial secundaria a otitis en la infancia y la enfermedad del heno. Además, había iniciado la anticoncepción oral desde hacía varios meses.

Acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de cuatro días de evolución de odinofagia, fiebre, adenopatías y exantema pruriginoso que había sido tratado con antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y esteroides intramusculares sin clara mejoría. En la exploración física de la paciente se apreciaba febrícula de 37,3° C, faringe hiperémica con placas pultáceas, adenopatías laterocervicales y axilares rodaderas, exantema morbiliforme con petequias en la zona de los pliegues, edema palpebral bilateral y descamación

perioral fina. No existía afectación palmoplantar ni enantema mucoso. Tampoco se palpaban visceromegalias. La analítica realizada en Urgencias mostraba una discreta eosinofilia (13300 leucocitos con un 8% de eosinófilos), presencia de células cianófilas y linfomonocitoides y una elevación de las transaminasas (GOT 263, GPT 686). El resto de analíticas y la radiología torácica realizada entraban dentro de los parámetros de normalidad. Se decidió el ingreso de la paciente para control sintomático (se pautó Paracetamol y antihistamínicos) y completar estudio etiológico. A las horas de iniciar el tratamiento mejoraron los síntomas y desapareció la febrícula.

Al tercer día del ingreso la paciente comenzó con disnea intensa y edemas importantes a nivel de las extremidades superiores. La auscultación pulmonar era patológica, escuchándose crepitantes en ambas bases pulmonares. En la analítica destacaba hipoalbuminemia y había hipoxemia en la gasometría arterial. En la radiografía de tórax aparecía un infiltrado intersticial bilateral. Se pautó tratamiento con albúmina, diuréticos, esteroides, oxigenoterapia y se inició cobertura antibiótica con Ceftriaxona.

En las 24 horas siguientes hubo empeoramiento radiológico y gasométrico, con derrame pleural bilateral y condensación alveolar en lóbulo inferior derecho, por lo que se añadió Levofloxacino para cubrir gérmenes atípicos. El exantema se iba tornando más edematoso e infiltrado (Figura 1 y 2) y evolucionó a eritrodermia (Figura 3) con descamación acral e hiperpigmentación secundaria (Figura 4). No había afectación mucosa ni signos de despegamiento epidérmico.

Al sexto día del ingreso reapareció la fiebre, con temperatura de 40° C, tiritona, coloración cianótica de la piel y gran afectación del estado general. En sangre periférica se objetivó una marcada eosinofilia (21400 leucocitos con 20% de eosinófilos). Debido al empeoramiento de la paciente se modificó el tratamiento antibiótico, pautándose Meropenem.

En los tres días sucesivos hubo deterioro progresivo y fracaso multiorgánico. La paciente permanecía febril, continuaba el eritema generalizado y había insuficiencia respiratoria severa, ascitis, hepatoesplenomegalia dolorosa, hepatitis aguda con gran elevación de las cifras de transaminasas, anemización y coagulopatía. En tres ocasiones precisó valoración por el Servicio de Cuidados Intensivos.

Ante la sospecha de síndrome de DRESS con afectación grave a nivel hepático y pulmonar se reajusta el tratamiento, iniciando perfusión de metilprednisolona a dosis de 250 mg/día. También se pautó vitamina K, fibrinógeno, diuréticos, suero y se mantuvo la cobertura antibiótica. A partir del décimo día comienza una mejoría progresiva de los parámetros clínicos y analíticos, que se normalizan al alta, persistiendo únicamente cifras moderadamente elevadas de las enzimas



Figura 1. Exantema maculopapular infiltrado e indurado.



Figura 2. Detalle del extantema.

hepáticas. A nivel cutáneo sólo queda hiperpigmentación residual a nivel acral de miembros superiores y cambios ungueales secundarios a la inflamación cutánea.

Durante el periodo en que la paciente estuvo ingresada se realizaron, además de las analíticas y radiografías rutinarias, múltiples cultivos y serologías para bacterias, virus y hongos. Todos los estudios microbiológicos fueron negativos, incluyendo los virus hepatotropos, el VIH y el VHH6.

La biopsia cutánea muestra un infiltrado histiocitario en el plexo vascular superficial que se acompaña de componente linfocitario mixto. La epidermis presenta algún disqueratinocito en capas altas y no se evidencian granulomas ni agentes infecciosos. Es informada como dermatitis histiocitaria asociada a cambios epidérmicos secundaria a fármacos (Figuras 5 y 6).

También se realizó punción de médula ósea donde se objetivó marcada eosinofilia (4%) sin alteraciones morfológicas en los núcleos ni en la granulación, y se observaron algunos linfocitos estimulados de fenotipo CD3+ y CD8+, grandes y con basofilia.

La punción de una adenopatía mostró un ganglio reactivo con abundantes polimorfonucleares y macrófagos con fragmentos linfoides intracitoplasmáticos.

Comentario

A partir de los años 30, y debido al uso terapéutico de los anticonvulsivantes aromáticos, empezaron a describirse cuadros de toxicodermias graves caracterizados por fiebre, adenopatías, exantema, alteraciones hematológicas y afectación de órganos internos. Este tipo de reacciones han recibido múltiples denominaciones a lo largo de los años,

siendo la más habitual la de Síndrome de Hipersensibilidad por Fármacos, término poco preciso, ya que la mayoría de las reacciones adversas a drogas se producen por un mecanismo de hipersensibilidad. Con el objeto de aclarar una terminología tan confusa Bocquet et al.[1], en 1996, proponen el acrónimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) para denominar a este tipo de reacción de hipersensibilidad idiosincrática y grave. Este acrónimo resume las principales características del síndrome, eliminando la imprecisión de la terminología anterior. En 1998, Sontheimer et al.[2], proponen otra denominación: Drug Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome (DIDMOHS), aunque no ha tenido la difusión ni la aceptación del acrónimo acuñado por Bocquet.



Figura 3. Eritrodermia.



Figura 4. Descamación acral e hiperpigmentación postinflamatoria.

Aunque son los anticonvulsivantes aromáticos los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan el síndrome, con una incidencia aproximada de 1/100-10.000[3], otros fármacos, especialmente las Sulfonamidas[4,5], se han relacionado con esta grave toxicodermia.

La patogenia del síndrome de DRESS no se conoce con exactitud, aunque se cree que intervienen factores metabólicos, inmunológicos e inflamatorios, tanto constitucionales como adquiridos[3]. Parece deberse a un exceso de metabolitos tóxicos originado por alteraciones genéticas o ambientales, en la vía de detoxificación farmacológica[6]. Estos reactivos tóxicos desencadenan una respuesta inmune celular al actuar como haptenos (teoría del hapteno), o al ocasionar un daño oxidativo a las células, que se convierten en señales que activan la producción de citocinas (teoría de las señales de peligro)[6].

Enfermedades intercurrentes de naturaleza infecciosa, oncológica, nutricional o inmunológica también juegan un papel en la patogenia del síndrome[6]. Se ha encontrado una asociación entre la reactivación de la infección por virus herpes humano 6 y el síndrome de DRESS, aunque no se ha podido demostrar el mecanismo patogénico del virus[7]. En nuestra paciente la serología para VHH6, así como para otros agentes infecciosos, resultó negativa.

Los acetiladores lentos y los pacientes con hipersensibilidad *in vitro* a metabolitos de hidroxilamina tienen una mayor predisposición a padecer un síndrome de DRESS inducido por sulfonamidas[6].

Las manifestaciones clínicas del síndrome de DRESS suelen aparecer a las 2-8 semanas de la exposición al fármaco responsable, lo que supone un periodo de latencia

mucho más largo que el observado en otras toxicodermias agudas[6]. En pacientes sensibilizados o que ya han padecido un síndrome de DRESS, la instauración del cuadro es mucho más precoz[6].

La fiebre suele ser el primer signo clínico del síndrome[6]. A las 24-48 horas aparece el exantema, las adenopatías y, en ocasiones, como ocurría en nuestra paciente, una faringitis[6]. La afectación visceral es más tardía, a los días de iniciado el proceso[6].

La clínica dermatológica habitual del síndrome de DRESS consiste en un exantema maculopapuloso que se inicia en la parte superior del cuerpo para luego extenderse caudalmente[1]. El exantema se va tornando más indurado e infiltrado y aparece edema dérmico, sobre todo a nivel facial y periorbitario[1]. La intensidad del edema es variable, desde una acentuación de los orificios foliculares hasta la formación de ampollas que pueden hacer confundir el cuadro con el complejo SSJ/NET (las ampollas son secundarias al edema dérmico y no hay necrosis epidérmica, por lo que la diferenciación histológica es sencilla)[1]. En ocasiones hay pústulas foliculares y no foliculares, eritrodermia, dermatitis exfoliativa y afectación mucosa[1]. La presencia de dianas atípicas es infrecuente, pero si aparecen se dificulta el diagnóstico diferencial con el complejo SSJ/NET[1].

Entre las manifestaciones no dermatológicas del síndrome de DRESS destacan, además de la fiebre y las adenopatías, las alteraciones hematológicas y el daño visceral[1].

Las adenopatías, localizadas o generalizadas, son una manifestación clínica muy frecuente[6]. El examen patológico de las mismas suele mostrar una hiperplasia linfoide benigna con cambios reactivos aunque, en ocasiones, los hallazgos histológicos son idénticos a los de un linfoma (pseudolinfoma inducido por fármacos)[8].

Las alteraciones hematológicas pueden ser tóxicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) o reactivas (linfocitosis atípica, eosinofilia). Lo más frecuente y característico es la presencia de leucocitosis con linfocitos atípicos y eosinofilia (1). Cuando la cifra de eosinófilos es elevada ($>1,5 \times 10^9/L$) puede producirse un efecto tóxico en el endotelio vascular con alteraciones a nivel cardíaco, gastrointestinal, neurológico, pulmonar y renal[6].

El hígado es el órgano interno que con mayor frecuencia se afecta en el síndrome de DRESS y es la principal causa de mortalidad[1]. En la mayoría de los casos se limita a una elevación de las enzimas hepáticas sin repercusión clínica evidente pero, en ocasiones, hay hepatitis tóxica aguda que puede evolucionar a la necrosis masiva del órgano[6].

La afectación pulmonar es poco frecuente, aunque fue una de las principales complicaciones que sufrió nuestra paciente[9]. Se caracteriza por disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales[9]. También se han descrito casos

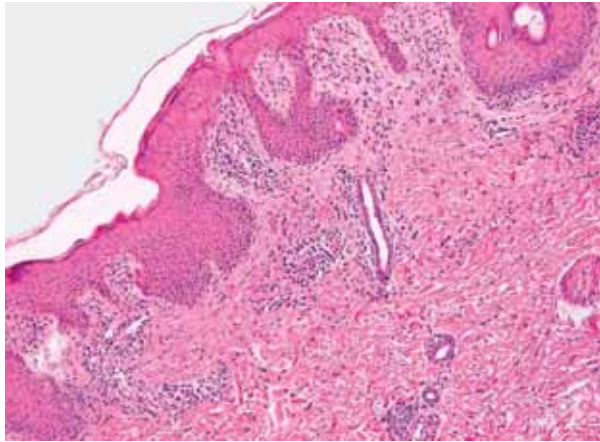


Figura 5. Infiltrado linfohistiocitario en plexo vascular superficial.

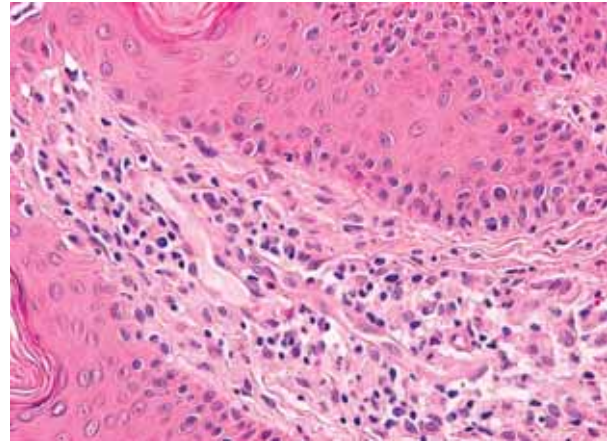


Figura 6. Detalle del infiltrado en la pieza histopatológica.

de neumonitis[10,11], bronquiolitis obliterante y neumonía secundaria[12].

La afectación de otros órganos es rara pero posible. Puede haber nefritis, alteraciones gastrointestinales, alteraciones neurológicas y alteraciones tiroideas[1]. También se han descrito asociaciones con vasculitis granulomatosa, meningoencefalitis, colitis y síndrome mononucleósido[6].

La evolución del síndrome de DRESS, una vez retirado el fármaco responsable, suele ser favorable, aunque el rash y las alteraciones de la bioquímica hepática pueden persistir varias semanas[13]. En los casos graves con afectación multiorgánica el pronóstico es menos favorable y la mortalidad es elevada.

Uno de los principales problemas que plantea el síndrome de DRESS es su diagnóstico precoz, ya que es la retirada inmediata del fármaco la principal medida terapéutica para evitar la progresión del daño orgánico[14]. El diagnóstico de esta entidad puede resultar complejo, ya que no existen unos criterios diagnósticos definidos y aceptados; además, hay que realizar diagnóstico diferencial con múltiples procesos que pueden ocasionar una clínica similar[14].

El diagnóstico del síndrome de DRESS es fundamentalmente clínico, y debe sospecharse en pacientes con fiebre, exantema y adenopatías que estén en tratamiento con anticonvulsivantes o sulfonamidas[6]. Bocquet et al.[1] han propuesto unos criterios diagnósticos basados en la clínica cutánea, las alteraciones hematológicas y la afectación sistémica. Estos criterios, aunque no han sido consensuados, pueden ser útiles para identificar el síndrome.

Las pruebas complementarias obligatorias ante la sospecha de un síndrome de DRESS incluyen el hemograma, la bioquímica con perfil hepático y renal, el análisis de orina,

la radiografía torácica y los cultivos y serologías necesarios para descartar causas infecciosas[6].

La biopsia cutánea no es específica. Muestra un infiltrado linfohistiocitario denso en dermis papilar y perivascular. El infiltrado es más prominente que el observado en otras toxicodermias. En ocasiones hay algún eosinófilo y puede existir epidermotropismo con linfocitos atípicos simulando un linfoma cutáneo de células T[7].

El diagnóstico diferencial del síndrome de DRESS incluye numerosos procesos como infecciones virales, otras toxicodermias, síndrome de shock tóxico, sepsis, linfomas, leucemias, colagenosis, vasculitis, Kawasaki, síndrome hipereosinófilo y enfermedad de Still[1,6,14,15].

La primoinfección por VIH, los síndromes mononucleósidos y la infección por VHH6 pueden producir una clínica cutánea y sistémica semejante a la del síndrome de DRESS[15]. En ocasiones las manifestaciones cutáneas del síndrome de DRESS simulan a las de otras toxicodermias graves, como el complejo SSJ/NET y las pustulosis generalizadas[1,6,14,15].

Los linfomas y leucemias también plantean diagnóstico diferencial, ya que pueden producir eritrodermia, adenopatías y alteraciones sistémicas[15]. La Linfadenopatía Angioinmunoblástica, que se considera un subtipo de linfoma T periférico, tiene una clínica muy similar a la del síndrome de DRESS, siendo necesaria la biopsia ganglionar para diferenciar ambas entidades[15].

Si el diagnóstico del síndrome de DRESS puede resultar problemático, el manejo terapéutico del mismo es mucho más controvertido. En lo que están de acuerdo todos los autores es en la retirada precoz del fármaco responsable como medida terapéutica fundamental para evitar la progre-

sión del daño orgánico[14]. El tratamiento de soporte y la prevención de las complicaciones tampoco ofrecen motivos de controversia. Para el manejo de las lesiones cutáneas suelen emplearse corticoides tópicos y emolientes.

El uso de glucocorticoides sistémicos es el principal motivo de discusión en el tratamiento de este síndrome. Se han publicado mejorías espectaculares tras iniciar la corticoterapia sistémica y, en nuestro caso, fue la medida terapéutica que logró remontar la situación de fallo multiorgánico de la paciente[16-18]. Distintos autores, entre los que nos incluimos, defienden su uso cuando existe una afectación orgánica grave[13,18-20].

Puede que el efecto beneficioso de los glucocorticoides se deba a la inhibición de la IL5 en el proceso de acumulación de eosinófilos, como se ha demostrado en el síndrome hipereosinófilo[21 y 22].

Los detractores del uso de glucocorticoides postulan que su empleo en otras toxicodermias graves, como en el complejo SSJ/NET, aumentan la mortalidad[23,24]. Sin embargo, parece que este aumento de mortalidad es secundario a complicaciones sépticas en pacientes con grandes áreas de epidermis denudada. El uso de glucocorticoides sí que podría reactivar infecciones virales latentes, como la del VHH6, con lo que podría aumentar el daño tisular y prolongarse la duración del cuadro[14]. Se ha sugerido que el Interferón alfa, fármaco usado en el síndrome hipereosinófilo, podría ser útil en el tratamiento de síndrome de DRESS de larga evolución corticodependiente[14].

También se ha propuesto que altas dosis de N-acetilcisteína son eficaces en toxicodermias secundarias a anticonvulsivantes[25-27]. La N-acetilcisteína es un precursor del glutatión[28], molécula implicada en la vía de detoxificación de múltiples fármacos y, además, tiene un efecto inmunomodulador al inhibir la producción de citocinas inflamatorias y la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos[25]. La N-acetilcisteína es un fármaco bastante seguro; entre sus efectos adversos destacan las náuseas, vómitos y cefalea. Se ha publicado un caso de angioedema por N-acetilcisteína en un paciente con síndrome de DRESS por anticonvulsivantes[29].

Otros tratamientos empleados de forma anecdótica son las inmunoglobulinas humanas, la ciclosporina, la ciclofosfamida y la talidomida[6].

Debido a la ausencia de un tratamiento específico para el síndrome de DRESS, la prevención primaria y secundaria juega un papel importante en el manejo de esta entidad, sobre todo cuando deban emplearse fármacos que induzcan este síndrome con relativa frecuencia: anticonvulsivantes y sulfonamidas.

Hay estudios que demuestran que el riesgo de toxicodermia por Lamotrigina está en relación con la velocidad de dosificación del fármaco, y que dicho riesgo disminuye si se parte de una dosis inicial menor y se realiza una escala de dosificación más gradual[30]. Aunque este hecho no ha sido probado en otros fármacos, parece lógico pensar que una dosificación más gradual pueda disminuir la incidencia de algunas reacciones adversas farmacológicas y, quizás, del síndrome de DRESS.

Aunque no existe ninguna prueba clínica que permita determinar si un fármaco va a desencadenar un síndrome de DRESS, se ha sugerido la utilidad de las pruebas epicutáneas, sobre todo si el fármaco tiene metabolismo cutáneo[6]. La exposición in vitro de linfocitos del paciente al fármaco susceptible para predecir el grado de sensibilización ya se está empezando a utilizar de forma experimental[14]. Estas técnicas podrían ser útiles para la prevención primaria (sobre todo en familiares de primer grado de pacientes que hayan padecido un síndrome de DRESS, ya que hay factores genéticos implicados en la patogenia del cuadro) y para la prevención secundaria, al determinar si distintas sustancias tienen reacciones cruzadas[14].

Entre las medidas de prevención secundaria destaca el evitar la reexposición al fármaco y a sustancias relacionadas químicamente (reacciones cruzadas). La desensibilización farmacológica podría ser planteada en pacientes en los que no exista una alternativa terapéutica al fármaco responsable[14]. Aunque una desensibilización nunca se ha probado en un síndrome de DRESS, debido a la gravedad del cuadro, se ha realizado con éxito en toxicodermias en pacientes VIH que, probablemente, tengan un mecanismo patogénico similar[31].

Conclusión

El síndrome de DRESS es una toxicodermia grave, potencialmente mortal, que tiene unas características clínicas y analíticas propias que lo distinguen de otras reacciones adversas a drogas. Es importante saber diagnosticar este cuadro ya que la retirada precoz del fármaco responsable es la medida terapéutica más eficaz para evitar la progresión del daño orgánico.

Aunque el uso de glucocorticoides sistémicos no está aceptado por todos los autores, nosotros defendemos su empleo cuando hay afectación visceral grave.

Creemos necesaria la creación de un documento de consenso acerca de este síndrome, para unificar su nomenclatura, sus criterios diagnósticos y su manejo terapéutico.

Bibliografía

1. Bouquet 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;1: 250-7.
2. Sontheimer R, Houtp K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:874-5.
3. Sullivan J, Shear N. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.
4. Tomecki K, Catalano C. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981;117:38-39.
5. Queyrel V, Cateau B, Michon-Pasture U, et al. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine: à propos de deux cas. *Rev Med Interne* 2001;22:582-6.
6. Fernández-Chico N, Bielsa Marsol I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003;18:252-8.
7. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137:301-4.
8. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132:1315-21.
9. Wolkenstein P, Chosidow O. Toxidermies avec atteinte pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2003;20:719-26.
10. King G, Barnes D, Hayes M. Carbamazepine-induced pneumonitis. *Med J Aust* 1994;160: 126-7.
11. Toyoshima M, Sato A, Hayakawa H, Taniguchi M, Imokawa S, Chida K. A clinical study of minocycline-induced pneumonitis. *Intern Med* 1996;35:176-9.
12. Angle P, Thomas P, Chiu B, Freedman J. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome. *Chest* 1997;112:1697-9.
13. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online* 2002;8:5.
14. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
15. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
16. Michael JR, Mitch WE. Reversible renal failure and myositis caused by phenytoin hypersensitivity. *JAMA* 1976;236:2773-4.
17. Kleier R, Breneman D, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:1361-4.
18. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJH. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;1334:1109-12.
19. Rojeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-22.
20. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, vuz J. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome: Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996;132:1315-21.
21. Hellman C, Lonkvist K, Hedlin G, Hallden G, Lundahl J. Down-regulated IL-5 receptor expression on peripheral blood eosinophils from butesonide-treated children with asthma. *Allergy* 2002;54:323-28.
22. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hyperosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83: 2759-79.
23. Rojeau JC, Stern RS. Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331: 1272-85.
24. Hallebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
25. Redondo P, de Felipe I, de la Pena A, Aramendia JM, Vanaclocha V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997;136: 645-6.
26. Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, De Dobbeler G, Heenen M. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;138:553.
27. Vélez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J AM Acad Dermatol* 2002;46:469-70.
28. Moldeus P, Quangan J. Importance of the glutathione cycle in drug metabolism. *Pharmacol Ther* 1987;33:37-40.
29. Tas S, Simonart, Heene M. Angio-oedema caused by high doses of N-acetylcysteine in patients with hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2001;145:856-7.
30. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691-713.
31. Moreno-Ancillo A, López-Serrano MC. Hypersensitivity reactions to drugs in HIV-infected patients: Allergic evaluation and desensitization. *Clin Exp Allergy* 1998;28: 57-60.