

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – zespół nadwrażliwości indukowany lekami

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – drug-induced hypersensitivity syndrome

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło, Beata Bergler-Czop

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 4: 297–302

Streszczenie

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) – zespół nadwrażliwości indukowany lekami (*drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS) należy do ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości na leki. Objawy kliniczne występują po 3–8 tyg. od rozpoczęcia terapii niektórymi lekami (karbamazepina, dapson, salazosulfapyrydyna, fenobarbital, fenytoina, alopurinol, meksyletyna, minocyklina). Zespół charakteryzuje się gorączką (co najmniej 38°C), zapaleniem skóry, zajęciem narządów wewnętrznych i zwykle przewlekłym, wielomiesięcznym przebiegiem. Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – zespół nadwrażliwości indukowany lekami jest rzadko rozpoznawana i prawdopodobnie część przypadków pozostaje w kręgu niewłaściwie zdiagnozowanych idiopatycznych schorzeń skóry, w tym erythrodermii. W 2006 r. ustalono następujące kryteria diagnostyczne: 1) osutka plamistogrudkowa występująca powyżej 3 tyg. od wprowadzenia terapii wybranymi lekami, 2) limfadenopatia, 3) gorączka (> 38°C), 4) leukocytoza (> 10 × 10⁹/l) – atypowa limfocytoza, eozynofilia, 5) zapalenie wątroby (AlAT > 100 U/l) i 6) reaktywacja HHV-6. Rozpoznanie typowego zespołu opiera się na stwierdzeniu 5 z 6 kryteriów. W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące etiopatogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia DRESS/DIHS.

Słowa kluczowe: osutka polekowa, zapalenie wątroby, reaktywacja HHV-6.

Abstract

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) – drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is one of the serious, potentially life-threatening reactions of hypersensitivity to drugs. The clinical symptoms occur after 3 to 8 weeks from beginning therapy with some drugs (carbamazepine, dapsone, salazosulfapyridine, phenobarbital, phenytoin, allopurinol, mexiletine, minocycline). The syndrome is characterized by fever of at least 38°C, dermatitis, internal organ involvement and usually prolonged course, lasting many months. DRESS/DIHS is identified seldom and probably a proportion of cases remain in the spectrum of misdiagnosed idiopathic skin disorders, including erythroderma. In 2006 diagnostic criteria were established: 1) maculopapular rash developing > 3 weeks after starting therapy with a limited number of drugs, 2) lymphadenopathy, 3) fever (> 38°C), 4) leukocytosis (> 10 × 10⁹/l) – atypical lymphocytosis, eosinophilia, 5) hepatitis (ALT > 100 U/l), 6) HHV-6 reactivation. Diagnosis of typical syndrome is based on confirmation of all six criteria. Current data concerning aetiopathogenesis, clinical picture, diagnostics and treatment of DRESS/DIHS are presented.

Key words: drug rash, hepatitis, HHV-6 reactivation.

Wprowadzenie

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) definiuje uboczną reakcję polekową (*adverse drug reaction* – ADR) jako odpowiedź o charakterze szkodliwym, niepożądanym lub nieoczekiwanym,

która występuje przy dawce leku zwykle stosowanej w danym schorzeniu w celu profilaktycznym, diagnostycznym lub leczniczym [1]. Ponad 80% wszystkich ADR to reakcje typu A – dające się przewidzieć działania niepożądane, zależne od dawki leku i związane z jego far-

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel./faks +48 32 256 11 82, e-mail: annadlis@neostrada.pl

makologią. Mechanizm reakcji idiosynkrazji (typ B) nie jest natomiast oparty na działaniu farmakologicznym i u większości pacjentów reakcje tego typu nie występują w związku z określoną dawką.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) – zespół nadwrażliwości indukowany lekami (*drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS) jest odrębną, ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu reakcją nadwrażliwości na lek. Jest definiowana jako kombinacja następujących objawów:

- gorączka co najmniej 38°C,
- zapalenie skóry,
- zajęcie narządów wewnętrznych.

Zwykle występuje po 3–8 tyg. od wprowadzenia wybranych leków (tab. 1.) i ma przewlekły, wielomiesięczny przebieg. Termin DRESS został wprowadzony przez Bocqueta i wsp. [2] w 1996 r. W ostatnim 10-leciu zespół objawów klinicznych odpowiadających zmianom typowym dla DRESS został też zdefiniowany jako DIHS [3, 4]. Śmiertelność wynosi 10–38% i koreluje z nasileniem zmian wątrobowych i nerkowych [4]. Częstość występowania nie została dokładnie określona, ale prawdopodobnie zespół jest częstszy niż inne ciężkie reakcje polekowe typu zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórkowej (1,2–6 zachorowań na 1 mln osób na rok) [5]. Wydaje się, że częściej chorują Azjaci niż osoby rasy kaukaskiej, ale nie jest to pewne. Zachorowalność nie zależy od wieku i płci [6].

Etiopatogeneza

Patogeneza DRESS/DIHS jest mało poznana i prawdopodobnie wieloczynnikowa. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że w etiologii zespołu rolę mogą odgrywać wirusy z grupy opryszczki, paramyksowirusy i wirus zespołu nabytego braku odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). Dwa zespoły badawcze z Japonii niezależnie wykazały, że u większości chorych w ciągu 2–3 tyg. od pojawienia się osutki skórnej dochodzi do reaktywacji infekcji ludzkiego wirusa opryszczki typu 6 (*human herpesvirus 6* – HHV-6) [7, 8]. Mechanizm patogenetyczny tego zjawiska nie jest jednak znany. Kano i wsp. [9] postulują, że reaktywacja HHV-6 może być związana z przejściowym niedoborem odporności spowodowanym przez lek. U chorych z DRESS/DIHS w początkowym okresie choroby wykazano hipoalbuminemię, zmniejszenie stężenia immunoglobulin G (IgG) i liczby krążących lim-

focytów B [10, 11]. Istotne może być działanie immunomodulujące niektórych leków lub zaburzenie szlaków metabolicznych, na co wskazuje częstsze występowanie zespołu u osób ze zwolnioną acetylacją [12, 13]. Na zwiększenie ryzyka wystąpienia polekowych reakcji nadwrażliwości mogą wpłynąć także towarzyszące schorzenia związane z dysregulacją układu immunologicznego (np. choroby autoimmunologiczne) [14]. Do infekcji HHV-6 dochodzi zwykle we wczesnym dzieciństwie, co skutkuje przetrwaniem wirusa w formie utajonej infekcji w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej. Reaktywacja wirusa występuje czasami u chorych po przeszczepach narządów lub szpiku, kilka tygodni po transplantacji [9]. Objawy związane z reaktywacją HHV-6 w tych przypadkach, takie jak gorączka, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu, osutka skórna i zapalenie wątroby, są podobne do zmian spotykanych w DRESS/DIHS. Istnieją także opisy przypadków, w których stwierdzono reaktywację HHV-7, cytomegalowirusa (*cytomegalovirus* – CMV), wirusa Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV) [15–17].

Zdaniem Kano i Shiohara [18] u części chorych reaktywacja może dotyczyć kilku wirusów i odbywać się w różnym czasie, stopniowo w przebiegu choroby korelując z zaostrzeniami objawów chorobowych. Zależność taką obserwowano odnośnie do HHV-6 i HHV-7, natomiast reaktywacja CMV i EBV może być bezobjawowa [18]. Wirus opryszczki typu 6 jest wirusem o różnorodnych właściwościach immunomodulujących, takich jak indukcja cytokin i chemokin, co skutkuje wpływem na układ immunologiczny oraz reakcje alergiczne i zapalne [19]. Przypuszcza się, że przyczyną rozwoju zmian wielonarządowych jest masowna ekspansja HHV-6 – swoistych i nieswoistych komórek CD8+ i CD4+ [20]. Przemawia za tym obecność dużych stężeń HHV-6 IgG u chorych, u których choroba przebiega w sposób ciężki i przewlekły [20]. Znaczenie patogenetyczne mogą mieć także paramyksowirusy. Naniwa i wsp. [21] opisał pacjenta z twardziną układową (*systemic sclerosis* – SSc) typu *diffuse*, u którego po 3 tyg. stosowania sulfametoksazolu/trimetoprimu doszło do rozwoju DRESS/DIHS z towarzyszącym znaczącym zwiększeniem miana przeciwciał przeciwko wirusowi świnki i paragrypy typu 2. Shiohara i wsp. [4] podają, że obustronne powiększenie ślinianek i nasilona suchość w jamie ustnej, sugerujące infekcję wirusem świnki, są często obecne we wczesnej fazie DRESS/DIHS. Konsekwencją reaktywacji wirusów i towarzyszących zaburzeń immunologicznych może być rozwój chorób autoimmunologicznych. Zauważono, że u chorych z DRESS/DIHS dość często (ok. 10%) występują cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zapalenia tarczycy oraz toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [22]. Schorzenia te rozpoznaje się po wielu miesiącach lub latach od ustąpienia objawów DRESS/DIHS i często mogą nie być kojarzone z tym zespołem. W wielu przypadkach zaburzenia immunologiczne (prolifерacja limfocytów T-efektorowych, defekt komórek T-regulatorowych, zwiększenie miana przeciwciał)

Tab. 1. Leki często wywołujące DRESS/DIHS wg Shiohara i wsp. [4]

karbamazepina	dapson
fenytoina	salazosulfapirydyna
fenobarbital	alopurinol
meksyletyna	minocyklina

prawdopodobnie pozostają bezobjawowe [23]. Do leków najczęściej odpowiedzialnych za wywołanie zespołu należą aromatyczne leki przeciwdrgawkowe (fenylohydantoina, fenobarbital, karbamazepina) i sulfonamidy (sulfametoksazol/trimetoprim, salazosulfapyrydyna), dapson, meksyletyna, alopurinol oraz minocyklina [4, 24]. Jako czynniki etiologiczne opisano również wiele innych leków, takich jak lamotrygina, antagoniści kanatu wapniowego, neuroleptyki, kaptopril, leki przeciwdepresyjne, tuberkulostatyki (zonisamid), leki antyretrowirusowe, wankomycyna i mitoksantron [24, 25]. Częstość prowokowania DRESS/DIHS przez poszczególne leki zależy także od rasy człowieka. W Japonii zespół jest często powodowany przez meksyletynę, a rzadko przez minocyklinę, odwrotnie niż u osób rasy kaukaskiej [6, 26]. Niezwykłą cechą DRESS/DIHS, dotychczas niewyjaśnioną, jest występowanie reakcji krzyżowych między wieloma lekami o budowie odmiennej od leku wywołującego, które stosuje się po ujawnieniu choroby [13, 27].

Objawy kliniczne

Schorzenie zwykle zaczyna się gorączką (38–40°C), wkrótce dotychczas objawy dermatologiczne i różnego

stopnia powiększenie węzłów chłonnych. Zwyżki temperatury mogą utrzymywać się kilka tygodni, mimo odstawienia leku wywołującego. Zająęcie skóry, typowe dla DRESS/DIHS, może mieć różnorodną morfologię kliniczną. Początkowo w postaci swędzącej osutki plamistogrudkowej, następnie zmian złuszczających z tendencją do erytrodermii (ryc. 1., 2.). W pierwszej kolejności zmiany dotyczą górnej części tułowia, twarzy i kończyn górnych, następnie obejmują także kończyny dolne. We wczesnej fazie charakterystyczny jest obrzęk powiek, twarzy lub szyi z obecnością drobnych krost. Rzadko spotyka się przypadki DRESS z ciężkimi reakcjami skórными (DRESS syndrome with severe cutaneous reactions), gdzie manifestacja skórna przybiera obraz zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórkowej [28]. Stanowią one jednak podstawę do dyskusji, czy wymienione jednostki chorobowe należy włączyć do definicji DRESS. Pomocny w różnicowaniu jest fakt, że DRESS/DIHS zwykle przebiega bez zmian na błonach śluzowych. Limfadenopatia (średnica węzła chłonnego co najmniej 2 cm) występuje często (> 70%), zwykle ma charakter uogólniony, towarzyszy jej tkliwość, ale może dotyczyć głównie węzłów szyjnych [4]. W diagnostyce różnicowej nale-



Ryc. 1. Osutka plamistogrudkowa w początkowej fazie choroby



Ryc. 2. Zmiany rumieniowo-złuszczające z tendencją do erytrodermii

ży uwzględnić chłoniaki. Przy pierwszym badaniu często obserwuje się także obustronny obrzęk ślinianek i suchość błon śluzowych jamy ustnej. Do najczęstszych manifestacji narządowych należą zmiany wątrobowe. Powiększeniu wątroby często towarzyszy powiększenie śledziony. Zapalenie wątroby zwykle przebiega bez żółtaczki. Mogą wystąpić także śródmiąższowe zapalenie nerek, płuc, zakrzepica naczyń wieńcowych, zapalenie mięśnia sercowego, tarczycy, rhabdomyoliza, zapalenie mózgu i cukrzyca typu 1 [29–32]. Śmiertelność koreluje z nasileniem zmian wątrobowych i nerkowych [4]. Zauważono, że zajęcie poszczególnych narządów zależy od wywołującego leku. W DRESS/DIHS spowodowanym alopurinolem częstsze są zaburzenia nerkowe, podczas gdy w zespole wywołanym fenytoiną większe ryzyko dotyczy zajęcia wątroby [26]. Odchylenia hematologiczne – leukocytoza z obecnością atypowych limfocytów, są głównymi zaburzeniami występującymi w DRESS/DIHS. Tym niemniej opisano przypadki, w których leukopenia z limfopenią poprzedzały wystąpienie leukocytozy [33].

Badania wskazują, że atypowymi limfocytami są głównie aktywowane komórki T CD8+ [33]. Eozynofilia ($> 1,5 \times 10^9/l$) może pojawiać się 1–2 tyg. później. Ponieważ stwierdza się ją u 60–70% chorych prezentujących charakterystyczne cechy zespołu, zdaniem niektórych autorów określenie DIHS wydaje się bardziej odpowiednie [4]. W piśmiennictwie nie ma jednak nadal konsensusu w sprawie nazwy. Zaburzenia wątrobowe wykrywa się u ok. 70% pacjentów, zwykle jako znaczące zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej [4]. Do normalizacji stężenia enzymów wątrobowych bez dalszych zaburzeń dochodzi najczęściej w ciągu 3 tyg. [4]. U niektórych chorych można jednak obserwować ponowne zwiększenie stężenia tych parametrów [20]. Stężenie bilirubiny może być prawidłowe we wstępnej fazie choroby, ale hiperbilirubinemia może wystąpić nawet po odstawieniu leku [34]. Główną trudnością w rozpoznawaniu schorzenia był do niedawna brak swoistego i czułego testu laboratoryjnego. Obecnie uważa się, że znaczenie diagnostyczne ma wykazanie zwiększenia miana

przeciwciał IgG przeciwko HHV-6 i stężenia DNA HHV-6 [35]. W przypadkach o łagodniejszym przebiegu wyniki te mogą być jednak negatywne. Mianem atypowego DRESS/DIHS określa się zespół o typowym obrazie klinicznym, w którym nie wykryto reaktywacji HHV-6, prawdopodobnie ze względu na wykonanie oznaczeń w niewłaściwym czasie. Wyniki dodatnie uzyskuje się nie wcześniej niż w 3.–4. tyg. od początku wystąpienia objawów chorobowych [35]. Wskazane wydają się także badania w kierunku potwierdzenia reaktywacji innych infekcji wirusowych. Do markerów diagnostycznych pomocnych w ustaleniu rozpoznania należy duże stężenie 2',5-syntetazy oligoadenylowej (2-5AS) związane z przejściową dysfunkcją immunologiczną w następstwie reaktywacji HHV-6 [36]. Wczesna diagnostyka DRESS/DIHS może się opierać także na oznaczeniu stężenia immunoglobulin i liczby komórek B. Wyraźne zmniejszenie stężenia immunoglobulin G, A i M (IgG, IgA i IgM) widoczne jest na początku choroby i może się pogłębiać mimo odstawienia podejrzanego leku [10, 11]. Biopsja skóry daje zwykle obraz niecharakterystyczny – nieswoiste nacieki limfocytarne w warstwie brodawkowej, z obecnością eozynofiliów, bardziej nasilone niż w innych osutkach polekowych [37]. Gęsty, pasmowaty naciek limfocyтарny z epidermotropizmem może sugerować rozpoznanie chłoniaka. Barwienia immunohistochemiczne wykazują dominację komórek T. Obraz histopatologiczny węzła chłonnego może odpowiadać łagodnej hiperplazji z zachowaniem prawidłowej architektury, można też uzyskać obraz typu *pseudolymphoma*. Część autorów jest jednak zdania, że DRESS/DIHS i polekowy *pseudolymphoma* to dwie różne jednostki chorobowe o różnych cechach klinicznych i biologicznych oraz rokowaniu [38]. Do potwierdzenia etiologii DRESS/DIHS służą skórne testy płatkowe i test transformacji limfocytów (*lymphocyte transformation test – LTT*) jako uznane metody diagnostyczne stosowane przy nadwrażliwości na leki [39]. Pozytywne reakcje uzyskuje się, jeżeli testy wykonuje się w okresie remisji, zwykle 4–6 tyg. od początku choroby. Test transformacji limfocytów jest uważany za bardziej wiarygodny i wybitnie dodatnie reakcje można obserwować nawet powyżej roku od wycofania leku odpowiedzialnego za wywołanie zespołu [40, 41].

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne DRESS/DIHS wg Shiohara i wsp. [4]

1. Osutka plamistogrudkowa występująca powyżej 3 tyg. od wprowadzenia terapii wybranymi lekami
2. Limfadenopatia
3. Gorączka ($> 38^\circ\text{C}$)
4. Leukocytoza ($> 10 \times 10^9/l$):
• atypowa limfocytoza
• eozynofilia
5. Zapalenie wątroby (AIAT > 100 U/l)
6. Reaktywacja HHV-6

DRESS/DIHS rozpoznaje się przy obecności 5 z 6 powyższych kryteriów

Leczenie

Postępowanie w DRESS/DIHS polega na odstawieniu podejrzanego leku. Należy jednak pamiętać, że zaostrzenie objawów klinicznych, takich jak gorączka, osutka i zapalenie wątroby, często występuje wiele tygodni po odstawieniu leku odpowiedzialnego za wywołanie zespołu. Empiryczne podawanie antybiotyków lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie jest wskazane w ostrym okresie choroby, ponieważ na skutek niewyjaśnionych reakcji krzyżowych może dojść do zamazania lub pogorszenia obrazu klinicznego [27]. Powszechnie sto-

suje się kortykosteroidy ogólnie, ale ze względu na działanie immunosupresyjne, które może przyczynić się do reaktywacji wirusów, terapia taka budzi kontrowersje [42].

Za słuszością prowadzenia kortykosteroidoterapii przemawiają jednak obserwacje nawrotu zmian chorobowych w trakcie zmniejszenia dawki lub po zakończeniu leczenia. Zwykle zaleca się prednizonon w dawce 40–60 mg/dobę i terapię prowadzi się 6–8 tyg., stopniowo zmniejszając dawkę. W razie braku reakcji na leczenie doustnymi kortykosteroidami można zastosować dożylnie pulsy metyloprednizononu (30 mg/kg m.c. przez 3 dni), dożylnie immunoglobuliny IgG (IVIg) lub plazmaferezę [43].

Doniesienia dotyczące stosowania tych metod są jednak nieliczne i istnieje ryzyko związane z immunosupresją (infekcje, sepsa). W przypadkach o łagodnym przebiegu objawy ustępują po kilku tygodniach i kortykosteroidoterapia nie jest konieczna. Należy natomiast monitorować parametry wątrobowe i nerkowe oraz przeprowadzić diagnostykę pod kątem zajęcia pozostałych narządów, takich jak płuca, serce, tarczyca itd.

Podsumowanie

Wydaje się, że u części osób z gorączką, osutką, limfadenopatią i zapaleniem wątroby w diagnostyce różnicowej nadal nie uwzględnia się DRESS/DIHS. Zespół ten jest rzadko rozpoznawany i pozostaje w kręgu niewłaściwie zdiagnozowanych idiopatycznych schorzeń skóry, w tym erythrodermii. W 2006 r. ustalono kryteria diagnostyczne (tab. 2.). Rozpoznanie typowego zespołu opiera się na stwierdzeniu 5 z 6 kryteriów. Poszczególne objawy kliniczne nie występują jednocześnie i w celu ustalenia rozpoznania wymagana jest często dłuższa obserwacja. Zwykle początkowo obecne są 2 lub 3 cechy zespołu, następnie stopniowo rozwijają się dalsze zmiany. W przypadkach o ciężkim przebiegu objawy ulegają wielokrotnym zaostrzeniom wiele tygodni po przerwaniu terapii wywołującym je lekiem. Typowe jest pogorszenie stanu klinicznego po 3–4 dniach od odstawienia czynnika odpowiedzialnego za rozwój choroby. Zespół może być przyczyną poważnych, długotrwałych powikłań, np. cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, nawet po dłuższym okresie bezobjawowym – miesięcy lub lat.

Piśmiennictwo

1. Safety of Medicines – A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions – Why Health Professionals Need to Take Action. WHO, Geneva 2002.
2. 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.
3. Schnyder B, Zanni MP, Pichler WJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome. A review and presentation of 2 personal cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 355-9.
4. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8.
5. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5.
6. Maoz KB, Brenner S. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: sex and the causative agent. *Skinmed* 2007; 6: 271-3.
7. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-12.
8. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7.
9. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006; 155: 301-6.
10. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 183-8.
11. Boccara O, Valeyrie-Allanore L, Crickx B, Descamps V. Association of hypogammaglobulinemia with DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). *Eur J Dermatol* 2006; 16: 666-8.
12. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 229-38.
13. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 268-72.
14. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182: 8071-9.
15. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1231-4.
16. Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1032-4.
17. Yagami A, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine hydrochloride associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology* 2006; 213: 341-4.
18. Kano Y, Shiohara T. Sequential reactivation of herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 484-5.
19. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol* 2006; 37 Suppl 1: S4-10.
20. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157: 934-40.
21. Naniwa T, Maeda S, Sawada H, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with a marked increase in anti-paramyxovirus antibody titers in a scleroderma patient. *Allergol Int* 2007; 56: 303-8.
22. Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 488-94.

23. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182: 8071-9.
24. Tohyama M, Hashimoto K. Drug-induced hypersensitivity syndrome. *Nippon Rinsho* 2007; 65 Suppl 8: 341-3.
25. Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. *Pharmacology* 2008; 82: 138-41.
26. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 481-501.
27. Voltolini S, Bignardi D, Minale P, et al. Phenobarbital-induced DiHS and ceftriaxone hypersensitivity reaction: a case of multiple drug allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 62-3.
28. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005; 23: 311-4.
29. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 287-90.
30. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 131-40.
31. Son CH, Kim HI, Kim KN, et al. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 72-3.
32. Zaidi AN. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome leading to reversible myocarditis. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: e33-40.
33. Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 25-33.
34. Bushardt RL. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and drug-induced hepatic injury. *South Med J* 2009; 102: 16.
35. Watanabe T, Nakashima H, Ohmatsu H, et al. Detection of human herpesvirus-6 transcripts in carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome by in situ hybridization. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 134-6.
36. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 146-9.
37. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol* 2009; 62: 493-504.
38. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1315-21.
39. Elzagallai AA, Knowles SR, Rieder MJ, et al. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 391-408.
40. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007; 62: 1439-44.
41. Jenerowicz D. Trudności diagnostyczne niepożądanych reakcji na leki. *Post Dermatol Alergol* 2005; 22, 5: 233-8.
42. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami – aktualny stan wiedzy, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę wirusów opryszczki w etiopatogenezie zespołu. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25: 169-74.
43. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005; 209: 165-7.