

Atipik İlaç Erüpsiyonları

Atypical Drug Eruptions: Review

Dr. Jale YÜKSEK,^a
Dr. Engin SEZER^b

^aDermatoloji Kliniği,
Ardahan Devlet Hastanesi, ARDAHAN
^bDermatoloji AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, TOKAT

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 10.01.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Jale YÜKSEK
Ardahan Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, ARDAHAN
jaleyukse@mynet.com

ÖZET Atipik ilaç erüpsiyonları, ender görülmeleri, püstüler psoriasis, viral ekzantem gibi dermatozlarla karışabilmeleri ve buna bağlı olarak gereksiz tedavi uygulamalarına neden olabilmeleri nedeniyle ayırıcı tanıda yer alması gereken cilt hastalıklarıdır. Bu makalemizde atipik ilaç erüpsiyonları arasında yer alan akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomların gözlemlendiği ilaç erüpsiyonu (DRESS) sendromu ve Baboon sendromu tartışılmaktadır. AGEP, eritemli zeminde gelişen akut başlangıçlı küçük, foliküler olmayan, steril püstüller ve ateşle klinik seyir gösterir. Etiyolojide en sık aminopenisilinler ve beta-laktam antibiyotikler suçlanır. DRESS sendromu, sıklıkla aromatik antikonvülzan ajanlara karşı gelişen şiddetli ilaç hipersensitivite reaksiyonudur. Deri bulguları, ilk önce gövdede ani başlayıp vücuda yayılan makulopapüler erüpsiyon, göz etrafında daha belirgin olan yüz ödemi ve şiddetli ekfoliyatif dermatittir. DRESS sendromu multiorgan yetmezliğine yol açarak hayati tehlikeye neden olabilmektedir. Baboon sendromu, karakteristik dağılım paterni gösteren sistemik allerjik dermatit formudur. Daha önce allerjene topikal olarak maruz kalıp duyarlanmış olgularda, aynı allerjene oral, parenteral veya inhalasyon yolu ile tekrar maruz kalındığında gelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç erüpsiyonu; akut hastalık

ABSTRACT Atypical drug eruptions are rare dermatological entities which should be differentiated from other dermatoses such as pustular psoriasis and viral exanthems so as to avoid unnecessary therapeutic approaches. We review acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome and Baboon syndrome as the components of the atypical drug eruptions in this article. AGEP is characterized by acute onset, small, non-follicular pustules on an erythematous background and fever. Aminopenicillin and beta-lactam antibiotics are the primary agents in the etiology of the disease. DRESS syndrome is a severe drug hypersensitivity reaction mainly caused by aromatic anticonvulsant agents. The clinical features consist of maculopapular eruption initiating at the trunk and spreading to extremities, facial edema with prominence of the periocular area and severe exfoliative dermatitis. Baboon syndrome is a form of allergic contact dermatitis with the characteristic distribution pattern. The entity is detected when the patients with previous sensitization of a topical allergen are exposed to oral, parenteral and inhalation form of the same allergen.

Key Words: Drug eruptions; acute disease

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008, 18:85-90

Atipik ilaç erüpsiyonları, ender görülmeleri nedeniyle tanıda zorluk yaratabilmektedirler. Ayrıca ciddi tedavi gerektiren hastalıklarla (püstüller psoriasis gibi) karışabilmeleri nedeniyle gereksiz tedavi uygulamalarına neden olabilmektedirler. Bu derlemede atipik ilaç erüpsiyonlarından akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), eozinofili ve sistemik

semptomların gözlemlendiği ilaç erüpsiyonu (DRESS) sendromu ve Baboon sendromundan bahsedilecektir.

AKUT JENERALİZE EKZANTEMATÖZ PÜSTÜLOZ (AGEP)

AGEP, ilk defa 1980'de Beylot tarafından psoriasis öyküsü olmayanlarda görülen akut başlangıçlı steril jeneralize püstüller erüpsiyon olarak tanımlanmıştır.¹ Deri belirtisi, ilk önce yüzden veya kıvrım bölgelerinden başlayan daha sonra diğer bölgelere yayılan ödemli, eritemli zemin üzerinde gelişen çok sayıda foliküler olmayan steril, küçük, yüzeysel püstüllerden oluşmaktadır. Purpura, veziküller, büller ve eritema multiforme benzeri lezyonlar da görülebilmektedir. Lezyonlara kaşıntı ve yanma eşlik edebilmektedir. Mukoza tutulum oranı yaklaşık %20'dir.²⁻⁴ Deri belirtilerine genellikle 38°C üzerinde ateş ve lökositöz eşlik eder. Hafif eozinofili olguların üçte birinde görülebilir. İç organ tutulumu nadirdir ve mortalite oranı yaklaşık %5'dir.^{2,3}

Lezyonların histopatolojisinde; spongiiform subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller, papiller dermiste ödem, polimorfik perivasküler infiltrasyon görülmektedir. Ayrıca lökositoklastik vaskülit ve fokal keratinosit nekrozu da izlenebilmektedir.^{5,6}

AGEP'in beş tanı kriteri vardır: 1) Akut başlangıçlı eritemli zemin üzerinde gelişen küçük, foliküler olmayan, steril püstüller 2) 38°C üzerinde ateş 3) 7x 10⁹/L üzerinde kan nötrofil sayısı 4) biyopside subkorneal veya intraepidermal püstüller 5) Püstüllerde 15 gün içerisinde kendiliğinden düzelme.⁷

Etyolojide %90 oranında ilaçlar rol oynamaktadır. İlaçlardan başlıca aminopenisilinler ve beta laktam antibiyotikler suçlanmaktadır.¹⁻³ Günümüzde AGEP'e neden olabilen pek çok ilaç bildirilmiştir. Bunlar arasında; sefalosporinler,⁸ doksisisiklin,⁹ piperasilin/tazobaktam,¹⁰ rifampisin,¹¹ psödoefedrin,¹² asetominofen,¹³ morfin,¹⁴ dalteparin,¹⁵ propafenon,¹⁶ simvastatin,¹⁷ talyum,⁴ terbinafin,¹⁸ itrakonazol,¹⁹ amfoterisin B,²⁰ hidroksiklorokin,²¹ azotiopürin,²² gefitinib,²³ bitkisel tedaviler²⁴ yer almaktadır. AGEP'de ilaç uygu-

lanması ile erüpsiyon gelişimi arasındaki süre genellikle kısadır; erüpsiyon 1-2 gün içerisinde başlar. Terbinafinde bu süre (2-44 gün) daha uzun olabilmektedir.¹⁸ Erüpsiyondan sorumlu ilacı tespit edebilmek için patch test uygulanmaktadır.

İlaçlara yönelik patch test her türlü ticari formla yapılabilir ve hastane yatışı gerektirmez. İlacın, yanlış pozitif sonuçtan kaçınmak için erüpsiyondan 6 ay sonra ve yanlış negatif sonuçtan kaçınmak için de yüksek konsantrasyonda (%30 konsantrasyonda vazelin ve/veya suda dilüe edilmesi) test edilmesi önerilmektedir.²⁵ Test sırtın üst kısmına veya erüpsiyonun ilk başladığı bölgeye uygulanabilmektedir. İlaça yönelik patch testin spesifitesi günümüzde tam olarak tespit edilememiştir. AGEP'de % 50 oranında patch test pozitifliği bildirilmiştir. Patch testin negatif çıkması durumunda prick test, intradermal test, lenfosit transformasyon testi yapılabilir.^{26,27}

Etyolojide yer alan diğer nedenler; akut enterovirüs enfeksiyonları, parvovirus B19, akut klamidya pnömoni enfeksiyonu, civa hipersensitivitesi, örümcek ısırığıdır.^{2,28,29,30}

AGEP patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Patch test ve lenfosit transformasyon testlerinin pozitif saptanması immunolojik olayların patogenezi de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Schmid ve ark., T hücre - nötrofil etkileşim modelini ileri sürmüşlerdir. İlaç spesifik T hücrelerin, nötrofil atraksiyon kemokini olan interlökin-8 (IL-8) ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) sekrete ederek püstüller erüpsiyon gelişimine neden olduklarını tespit etmişlerdir.³¹ Ayrıca AGEP'li hastaların pozitif patch test bölgelerindeki keratinositlerde yüksek oranda IL-8 ekspresyonu tespit edilmesi, lokal IL-8 üretiminin AGEP gelişiminde anahtar rol oynadığını düşündürmektedir.³² Davidovici ve ark. 3 olguda bir örümcek türü olan *Loxosceles reclusa*'nın AGEP'i tetiklediğini belirtmişlerdir ve *Loxosceles venonun* içerdiği sifingomiyelinazın IL-8, GM-CSF sitokinlerinin salınımını uyarak erüpsiyona neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.²

AGEP'in ayırıcı tanısında jeneralize püstüller psoriasis (von Zumbusch tip) ve subkorneal püstü-

ler dermatoz yer almaktadır¹³. Klinik ayırımının zor olduğu durumlarda histopatoloji yardımcı olabilmektedir. AGEP'in özellikle çocuk olgularda, gereksiz ve yan etki potansiyeli yüksek tedavilerden kaçınmak amacıyla psoriasisten ayırımını yapmak önem taşımaktadır.

AGEP kendini sınırlayan bir seyir gösterdiği için tedavisinde sorumlu ilacın kesilmesi, topikal steroid tedavisi ve semptomatik tedavi genellikle yeterlidir.^{3,13}

EOZİNOFİLİ VE SİSTEMİK SEMPTOMLARIN GÖZLENDİĞİ İLAÇ ERÜPSİYONU (DRESS) SENDROMU

DRESS sendromu ilk defa Bocquet ve ark. tarafından aromatik antikonvülzan ajanlara karşı gelişen şiddetli ilaç hipersensitivite reaksiyonu için kullanılmıştır.³³ Sendrom yüksek ateş (39-41°C) ve deri erüpsiyonu ile başlamaktadır. Deri bulguları; ilk önce gövdede ani başlayıp vücuda yayılan makulopapüler erüpsiyon, göz etrafında daha belirgin olan yüz ödemi ve şiddetli ekfoliyatif dermatittir. Bulgular ilaç uygulanmasından 2-6 hafta sonra başlangıç göstermektedir. Histopatolojik bulgular nonspesifiktir; yüzeysel dermiste veya perivasküler alanda lenfositik infiltrat bazen eozinofiller ve dermal ödem görülebilmektedir.^{34,35}

Sendromun diğer bulguları arasında, hipereozinofili, atipik lenfositler ve iç organ tutulumu yer almaktadır. İç organ tutulumu sonucu hepatit, miyokardit, intersitisyel nefrit, intersitisyel pnömoni, lenfadenopati, hepatosplenomegali, artrit ve sinovit gelişebilmektedir.³⁴⁻³⁶

Tanı klinikle ve laboratuvar bulguları ile konur. Patch test tanıda yardımcı olabilmektedir.²⁹

DRESS sendromu multiorgan yetmezliğine yol açarak hayati tehlikeye neden olabilmektedir. Mortalite oranı yaklaşık %10'dur ve en sık karaciğer yetmezliği sonucu gerçekleşmektedir.^{33,35}

Etyolojide en sık fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi antikonvülzanlar ve sulfonamidler suçlanmaktadır.³⁶⁻³⁸ Antikonvülzan kullananların 1/5000-10.000'inde DRESS sendromu geliştiği bildirilmiştir.³⁹ Suçlanan diğer ilaçlar arasında; kalsiyum kanal blokörleri, allopurinol, ranitidin,

talidomid, ibuprofen, altın tuzları, minosiklin, D-penisilamin, hidroklorotiazid, siklosporin, sulfasalazin,^{3,34,35,40} nevirapin,⁴¹ teikoplanin ve vankomisin⁴² yer almaktadır.

DRESS sendromunun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Antikonvülzanların tetiklediği DRESS sendromunda, genetik yatkınlığın rol oynadığı düşünülmektedir. Hipoteze göre, ailesinde DRESS sendromu öyküsü olan olgularda antikonvülzanların metabolik ürünü olan toksik arena-okstitin metabolizmasında rol oynayan epoksit hidrolazın fonksiyonunda yetersizlik gelişmekte, toksik metabolit birikimi sonucunda hücre fonksiyonunda bozulma ve/veya immün yanıt başlangıcı gerçekleşmektedir.⁴³ Başka bir hipotez de, human herpes virus-6 (HHV-6) infeksiyonunun DRESS sendromu gelişiminde kofaktör olarak rol oynadığı yönündedir. Primer HHV6 infeksiyonun veya infeksiyonun reaktivasyonunun ilaçların detoksifikasyonundan sorumlu enzimleri engelleyebileceği ve hatta deri lezyonlarına ve iç organ tutulumuna neden olabileceği düşünülmektedir.^{34,35,42,44}

Ayrıca interlökin 5 (IL-5) seviyesindeki artışın sendrom ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁴⁵ IL-5 eozinofil yaşam faktörüdür. Steroidlerin, eozinofil apoptozisini uyarıp dolaşımdaki eozinofil sayısını azaltarak DRESS sendromunda etkili oldukları düşünülmektedir.³⁸

DRESS sendromu ayırıcı tanısında akut viral infeksiyonlar (EBV, HIV, CMV, influenza virusu), Kawasaki sendromu, serum hastalığı, vaskülit, idiyopatik hipereozinofilik sendrom, lenfoma, ilacın indüklediği psödolenfoma yer almaktadır.^{35,46}

DRESS sendromu için standart bir tedavi yoktur. Sorumlu ilacın hemen kesilmesi prognoz açısından hayati önem taşımaktadır. En sık kullanılan tedaviler arasında yüksek doz glukokortikoidler yer almaktadır ve dramatik düzelme sağlayabilmektedirler. Antikonvülzanların tetiklediği DRESS sendromunda yüksek doz intravenöz N-asetil-sistein (NAC) kullanılmaktadır. NAC glutatyon prekürsörüdür, glutatyon antikonvülzanların detoksifikasyonunda rol oynamaktadır.^{34,35,47,48}

Sonuç olarak, DRESS sendromu geç başlangıç ve yavaş seyir göstermesi, birçok infeksiyöz hasta-

lıkla klinik benzerlik göstermesi nedeniyle zor tanı konulabilecek bir durumdur. Fakat hayati tehlikesi nedeniyle gözden kaçırılmamalıdır.

BABOON SENDROMU

Baboon sendromu, karakteristik dağılım paterni gösteren sistemik allerjik dermatit formudur. Daha önce allerjene topikal olarak maruz kalıp duyarlanmış olgularda, aynı allerjene oral, parenteral veya inhalasyon yolu ile tekrar maruz kalındığında görülmektedir.⁴⁹ Anderson ve ark. 1984'de nikel, civa ve ampisilin sistemik uygulanması veya absorpsiyonu sonucu 3 olguda, kalça ve fleksural bölgelerde eritem tespit etmişler ve bu tabloyu maymunun kırmızı kalçasına benzemesi nedeniyle "baboon sendromu" olarak adlandırmışlardır.⁵⁰

Sendromun klinik paterni allerjene maruziyetten sonraki 1-2 gün içinde gelişen, uyluk ön-iç kısmında v şeklinde, kalçalarda, anogenital ve fleksural bölgelerde ise keskin sınırlı, diffüz, simetrik eritem şeklindedir. Bazı olgularda püstül ve bül izlenebilmektedir. Sendroma sistemik semptom ve bulgular eşlik etmez.^{51,52}

Baboon sendromu en sık çocuklarda izlenmektedir.⁵² Sendromun ana tetikleyici nedeni kıvrılan termometrelerden inhale edilen civa buharıdır.^{49,50,52,53} Topikal antiseptiklerde kullanılan civakromu ve aşılarda koruyucu olarak kulla-

nılan thimerosal civaya karşı duyarlanma gelişmesine neden olmaktadır.^{54,55} Diğer tetikleyici metaller arasında nikel, kobalt ve altın tuzları yer almaktadır.⁵⁶⁻⁵⁸ Ampisilin,⁵⁰ amoksisilin,⁵⁹ roksitromisin,⁶⁰ terbinafin⁶¹ ve 5-aminosalisilik asitin⁶² sistemik uygulanması diğer tetikleyici faktörlerdir. Baboon sendromunda patch test uygulaması allerjini tespit edebilmektedir.

Histopatolojik bulgular spesifik olmamakla birlikte genellikle mononükleer hücrelerin bazen de nötrofil ve eozinofillerin oluşturduğu perivasküler infiltrat izlenmektedir.^{51,63}

Baboon sendromunun patogenezi halen net olarak açıklanamamıştır. Sistemik allerjik reaksiyon ile HLA tipleri arasında ilişki olabileceğine dair sınırlı da olsa veriler mevcuttur.^{64,65} Wen ve ark. civaya bağlı fleksural bölgelerde gelişen baboon sendromunda, civa buharının, sistemik absorpsiyona uğradıktan sonra vücuttan ter bezleri yolu ile atıldığını ve bu bölgelerde topikal inflamasyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴⁹ Patogeneizde, HLA tipleri, metabolizma, ter bezi sayısı ve dağılımı gibi bireysel faktörlerin önemli olabileceği üzerinde durulmaktadır.⁵³

Sonuç olarak, baboon sendromu kolay tanı konabilen bir durumdur. Çocuklarda viral ekzantem ile karışık yanlış tanıya neden olabileceği için akılda tutulması gereken bir antitedir.⁵²

KAYNAKLAR

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. [Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl)] *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107:37-48.
2. Davidovici BB, Pavel D, Cagnano E, Rozenman D, Halevy S; EuroSCAR; et al. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:525-9.
3. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
4. Aziz Jalali MH, Mirzazadeh Javaheri S, Salehian P. Acute generalized exanthematous pustulosis due to thallium. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:321-3.
5. Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology* 1993;22:569-73.
6. Spencer JM, Silvers DN, Grossman ME. Pustular eruption after drug exposure: is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994;130:514-9.
7. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
8. Jackson H, Vion B, Levy PM. Generalized eruptive pustular drug rash due to cephalixin. *Dermatologica* 1988;177:292-4.
9. Trüeb RM, Burg G. Acute generalized exanthematous pustulosis due to doxycycline. *Dermatology* 1993;186:75-8.
10. Grieco T, Cantisani C, Innocenzi D, Bottoni U, Calvieri S. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by piperacillin/tazobactam. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:732-3.
11. Azad A, Connelly N. Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Intern Med J* 2006;36:619-20.
12. Padial MA, Alvarez-Ferreira J, Tapia B, Blanco R, Mañas C, Blanca M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with pseudoephedrine. *Br J Dermatol* 2004;150:139-42.
13. Sezer E, Sezer T, Koseoglu D, Filiz NO. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2007;24:93-5.
14. Kardaun SH, de Monchy JG. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by morphine, confirmed by positive patch test and lymphocyte transformation test. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2 Suppl): 21-3.

15. Komericki P, Grims R, Kränke B, Aberer W. Acute generalized exanthematous pustulosis from dalteparin. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:718-21.
16. Huang YM, Lee WR, Hu CH, Cheng KL. Propafenone-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Int J Dermatol* 2005; 44:256-7.
17. Oskay T, Kutluay L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by simvastatin. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:558-9.
18. Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Bircher AJ, Haeusermann P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005;152:780-3.
19. Heymann WR, Manders SM. Itraconazole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:130-1.
20. Heinemann C, Wiesend CL, Hipler C, Norgauer J, Ziemer M. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) after oral use of amphotericin B. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2 Suppl):61-3.
21. Evans CC, Bergstresser PR. Acute generalized exanthematous pustulosis precipitated by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:650-1.
22. Elston GE, Johnston GA, Mortimer NJ, Harman KE. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with azathioprine hypersensitivity. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:52-3.
23. Shih HC, Hsiao YP, Wu MF, Yang JH. Gefitinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis in two patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Dermatol* 2006;155:1101-2.
24. Manzur A, Kiyani KA. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by intake of herbal medications. *Int J Dermatol*. 2006;45: 1247-8.
25. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
26. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209: 209-16.
27. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
28. Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol* 2007;34:121-3.
29. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: first case associated with a Chlamydia pneumoniae infection. *Arch Pediatr* 2006;13:1230-2.
30. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127: 1333-8.
31. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, Baltensperger K, Braathen L, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol* 2002; 161:2079-86.
32. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41.
33. 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.
34. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003;14:498-500.
35. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5.
36. Mendiratta V, Bhushan P. Phenytoin-induced DRESS with cross-reactivity to carbamazepine in a 10-year-old Indian child. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:720-1.
37. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, Pirmohamed M, Mutimer DJ. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract* 2005;59:988-91.
38. Valencak J, Ortiz-Urda S, Heere-Ress E, Kunstfeld R, Base W. Carbamazepine-induced DRESS syndrome with recurrent fever and exanthema. *Int J Dermatol* 2004;43:51-4.
39. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49:542-6.
40. Bejia I, Ben Hammouda S, Riahi K, Zinelabidine F, Mediouni B, Touzi M, et al. DRESS syndrome induced by sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:764-5.
41. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, Trevenzoli M, Turazzini M, Parrinello A. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001;33:475-6.
42. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol* 2007; 46:654-5.
43. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
44. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamashita K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108-12.
45. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139:1026-32.
46. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996;132:1315-21.
47. Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, de Dobbeleer G, Heenen M. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anti-convulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;138:553.
48. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136: 323-7.
49. Wen L, Yin J, Ma DL, Lanier B. Baboon syndrome induced by mercury - first case report in China. *Contact Dermatitis* 2007;56:356-7.
50. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297-310.
51. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297-310.
52. Moreno-Ramírez D, García-Bravo B, Pichardo AR, Rubio FP, Martínez FC. Baboon syndrome in childhood: easy to avoid, easy to diagnose, but the problem continues. *Pediatr Dermatol* 2004;21:250-3.
53. Lerch M, Bircher AJ. Systemically induced allergic exanthem from mercury. *Contact Dermatitis* 2004;50:349-53.
54. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6-10.
55. Dou X, Liu LL, Zhu XJ. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48:126-9.

56. Lacy SA, Merritt K, Brown SA, Puryear A. Distribution of nickel and cobalt following dermal and systemic administration with in vitro and in vivo studies. *J Biomed Mater Res* 1996;32: 279-83.
57. Möller H, Ohlsson K, Linder C, Björkner B, Bruze M. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis* 1999;40:200-4.
58. van 't Veen AJ, van Joost T. Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact Dermatitis* 1994;31:293-8.
59. Jankowska-Konsur A, Kolodziej T, Szepietowski J, Sikora J, Maj J, Baran E. The baboon syndrome--report of two first cases in Poland. *Contact Dermatitis* 2005;52:289-90.
60. Amichai B, Grunwald MH. Baboon syndrome following oral roxithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:523.
61. Weiss JM, Mockenhaupt M, Schöpf E, Simon JC. Reproducible drug exanthema to terbinafine with characteristic distribution of baboon syndrome. *Hautarzt* 2001;52: 1104-6.
62. Gallo R, Parodi A. Baboon syndrome from 5-aminosalicylic acid. *Contact Dermatitis* 2002;46:110.
63. Kick G, Przybilla B. Delayed prick test reaction identifies amoxicillin as elicitor of baboon syndrome. *Contact Dermatitis* 2000;43:366-7.
64. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, et al. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1191-4.
65. Sato K, Kusaka Y, Zhang Q, Yanagihara M, Ueda K, Morihiro H, et al. Investigation of the association between mercury sensitization and HLA-DR6. *Contact Dermatitis* 1996; 34:295.