

# Fenitoin Kullanımı Sonrasında Gelişen Antikonvülzan Hipersensitivite Sendromu ve Panhipogamaglobulinemi

## Development of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Hypogammaglobulinemia After Phenytoin Treatment: Case Report

Dr. Öner ÖZDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>3. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2011

*Bu çalışma, "The American Collage of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)" (ABD, Kaliforniya, 2005)'da ve XVII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi (3-7 Kasım 2009, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Öner ÖZDEMİR

S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi,  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
3. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozdemir\_oner@hotmail.com

**ÖZET** Literatürde bildirilen en küçük olgu olan üç yaşındaki hastamızda, fenitoin kullanımı sonrasında ürtiker, yüzde-ekstremitelerde şişme, servikal mikrolenfanopati ve eozinofili saptandı. Laboratuvar bulgularında lenfositlerin azalmış mitojen/antijen yanıtı ve hipogammaglobulinemi saptandı. Fenitoin kesildikten sonra döküntü ve şişliklerin kaybolması üzerine antikonvülzan (antiepileptik) hipersensitivite sendromu düşünüldü. Bu sendrom sık rastlanmamakla beraber, multi-organ yetmezliğine yol açması nedeni ile ağır seyredabilen bir idiosenkratik reaksiyon türüdür. Antikonvülzan hipersensitivite sendromunun patofizyolojisinde birçok tetikleyici veya predispozan faktörden bahsedilmekle birlikte, gerçek neden hâlâ saptanamamıştır. Genetik geçiş de bilinmemekle beraber, hastanın anne-baba, kardeş ve çocuklarında artmış oranda risk mevcuttur. Bundan dolayı; hastanın birinci derece yakınlarının bu sendroma yakınlıkları konusunda bilgilendirilmeleri tedavinin bir parçasıdır. Ayrıca, bu hastalarda vücutta aren-oksit metabolitlerine dönüşen antikonvülzanlar kullanılmamalıdır. Çocuk uzmanları ve allerjistlerin fenitoin ve antiepileptiklerin yan etkileri konusunda bilgilencmeleri de gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Antikonvülzanlar; fenitoin; agamaglobulinemi; IgA eksikliği; IgG eksikliği; ilaç aşırısı duyarlılığı

**ABSTRACT** A 3-year-old male patient, the youngest in the literature, developed urticaria, swelling on the extremities, cervical microlymphadenopathy and eosinophilia after phenytoin started. Laboratory evaluation revealed reduced lymphocyte mitogenic/antigenic responses and hypogammaglobulinemia. After phenytoin discontinued, symptoms/signs disappeared and anticonvulsant hypersensitivity syndrome was diagnosed. Although it is a kind of rare idiosyncratic reaction, it may have a severe prognosis thru causing multiorgan failure. The etiopathogenesis is still unknown while there are lots of presumed predisposing factors. There is an increased risk in the family members albeit that genetic trait is not well-known. The physicians should inform first-degree relatives of the patient on anti-epileptic use and the syndrome. Especially, the patients must avoid from arene-oxide generating anticonvulsants. Pediatricians/allergists should be aware of side effects of phenytoin and antiepileptics.

**Key Words:** Anticonvulsants; phenytoin; agammaglobulinemia; IgA deficiency; IgG deficiency; drug hypersensitivity

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2011;20(4):331-6

**A**ntikonvülzan (antiepileptik) hipersensitivite sendromu (AHS) daha önce 'Dilantin hipersensitivite sendromu' adıyla ilk olarak Chaiken ve ark. tarafından tanımlanmış bir ilaç reaksiyonudur.<sup>1</sup> İsim daha sonra benzer semptomların diğer birinci kuşak aromatik antiepileptik ilaç kullanımını sonrasında saptanması ile Shear ve Spielberg tarafından 1988 yılında AHS

olarak değiştirilmiştir.<sup>2</sup> AHS bir immüno-allerjik reaksiyon türü olan ilaca bağlı döküntü, eozinofili, sistemik belirtiler sendromu (DRESS) veya ilaca bağlı hipersensitivite sendromu grubuna dahil edilmektedir.<sup>3,4</sup> AHS, genelde anti epileptik ilaç başlandıktan sonraki 3 ay içinde oluşmakla beraber en sık 2.-4. haftalar arasında teşhis edilir. Daha çok fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin gibi birinci kuşak aromatik antikonvülzanların (aren oksit metaboliti oluşturanlar) kullanımı ile meydana gelmektedir. Fakat sitokrom P-450 sisteminde aren oksit ara ürünlerini oluşturabilen değişik antikonvülzanlar arasında çapraz reaktivite vardır. Bu yüzden; AHS'nin valproik asit gibi aromatik olmayan antikonvülzanlarla da oluşabileceği bilinmektedir.<sup>5</sup>

AHS sık görülmediği halde öldürücü olabilen (bazı yayınlarda vakaların  $\leq$  %38'inde); teşhisi esas olarak klinik bulgulara dayanan, bilinmesi zorunlu bir hastalık tablosudur. Antiepileptik ilaç kullanımı sonrasında klinik triad olarak adlandırılan ateş, döküntü ve iç organ tutulumu gibi (lenfadenopati ve hepatit vb.) bulgularla kendini gösterir.<sup>1-6</sup> Her bir hastalık bulgusunun başlangıç zamanı değişken olabilir ve hasta başlangıçta sadece bir ya da iki bulguya sahip olduğundan genellikle teşhis gecikir. Sıklığının da 1/1.000- 1/10.000 olgu arasında olduğu sanılmaktadır.<sup>1-6</sup> Yaş ve cinsiyete göre dağılımı tam bilinmemekle beraber, genel olarak siyahî ırkta daha sık görülmektedir ve ciddi reaksiyonlar daha çok yaşlı ve siyahî erkeklerde bildirilmiştir. Hastalığın ailesel özelliği bilinmekte ve otozomal geçiş paterni düşünülmektedir.<sup>7</sup>

AHS'nin patofizyolojisinde birçok tetikleyici veya predispozan faktörden söz edilmekle birlikte, gerçek neden hâlâ saptanamamıştır. Bu hastalık tablosu esnasında gelişen viral enfeksiyonlardan ya da viral reaktivasyon sırasında ilacın metabolizmasının bozulması sonucunda oluşan toksik metabolitlerin vücutta artmasının rolünden de söz edilmiştir.<sup>8,9</sup> Örneğin; viral enfeksiyon esnasında oluşan insan antisi-tokrom P450 antikorlarının oluşumu ve detoksifikasyonun bozulması da aromatik antikonvülzanlara bağlı hipersensitiviteden sorumlu tutulmuştur.<sup>5,10,11</sup> Hastalığın 3 aya kadar gecikmeli olarak başlaması ve klinik tablonun enfeksiyöz mononükleoza benzemesi; viral enfeksiyonların bu tabloda rolü olabileceği

görüşünü desteklemektedir. Literatürde de, DRESS vakalarında aynı anda gelişen özellikle herpesvirüs enfeksiyonlarının [human herpesvirus 6 (HHV-6); sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) vb] varlığı gösterilmiştir.<sup>6,11-15</sup> Ayrıca, bazı vakalarda alta yatan böbrek veya hepatik yetmezlik gibi durumların da ilaç metabolizmasını etkileyerek hastalıkların daha kolay gelişmesine yol açabileceği sanılmaktadır.<sup>16-18</sup>

Literatürde, Holland ve ark. tarafından 2 yaş kadar küçük bir çocukta fenitoin hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiş olmasına rağmen; bu hastada panhipogamaglobulinemi saptanamamıştır.<sup>2</sup> Bu çalışmada, ilk kez 3 yaşındaki bir çocukta fenitoin tedavisi esnasında gelişen AHS ile beraber geçici panhipogamaglobulinemi bildirilmektedir.

## OLGU SUNUMU

Üç yaşındaki, gelişme geriliği (nöromotor retarde) ve sık konvülsiyon geçirme öyküsü olan bir hastada fenobarbital ve karbamazepin ile konvülsiyon kontrol edilemeyince; 3 ay önce fenitoin başlandı. Hastada son zamanlarda gelişen yaygın ürtikeryal döküntü ile beraber yüzde, ekstremitelerde ve özellikle el ve ayaklarda şişme saptandı. Bu arada kaşıntılı döküntü birkaç gün içinde tüm vücuda yayıldı ve fizik muayenede döküntüye ek olarak iki taraflı servikal mikrolenfadenopati saptandı. Fakat organomegali ya da başka bir patolojik bulgu yoktu. Fenitoin kesildikten hemen sonra döküntü ve şişlikler kayboldu ve hastaya AHS teşhisi konuldu; steroid ya da diğer tedavilerin uygulanmasına gerek kalmadı.

Yapılan laboratuvar incelemeleri aşağıdaki sonuçları ortaya koydu: Tam kan sayımında lökosit: 10.600/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 11.2 g/dL, trombosit: 274.000/mm<sup>3</sup>. Formülde; %9 çomak, %14 parçalı, %47 lenfosit, %9 monosit, %21 eozinofil saptandı. Akciğer filmi (P-A) sağ retrokardiyak alanda hafif konsolidasyonu gösterdi. Sedimentasyon: 7 mm/saat idi. Strep test (A grubu streptokoklar için), monospot ve respiratuvar viral ajanlar için bakılan panel negatifti. CMV ve human herpes simpleks virüs 6 enfeksiyonları için bakılan antikor titreleri de negatifti. Serum immünoglobulin (Ig) düzeyi ve lenfositlerin mitojen/antijen olan yanıtları düşüktü. IgG: 295 mg/dL, IgA: < 6 mg/dL, IgM: 23 mg/dL, ve IgE: <

4.8 mg/dL idi. Flow sitometrik inceleme ile lenfosit alt grupları da, olgunun yaşına göre normal limitler içinde olup CD2<sup>+</sup>:%72 (2.900/mm<sup>3</sup>), CD3<sup>+</sup>:%70 (2.820/mm<sup>3</sup>), CD3<sup>+</sup>/DR<sup>+</sup>: %30 (850/mm<sup>3</sup>), CD4<sup>+</sup>:%42 (1.690/mm<sup>3</sup>), CD8<sup>+</sup>: %25 (1.010/mm<sup>3</sup>), CD19<sup>+</sup>: %24 (970/mm<sup>3</sup>), CD20<sup>+</sup>: %23 (930/mm<sup>3</sup>), CD56<sup>+</sup>/16<sup>+</sup>: %2 (80/mm<sup>3</sup>), CD4/CD8: 1.7 idi. Hastamızın IgA düzeyi dışında diğer Ig'leri fenitoin kesildikten 1 hafta sonra normal düzeylere erişti. Bir hafta sonra IgG: 1.165 mg/dL, IgA: 7 mg/dL, IgM: 79 mg/dL ve IgE: 153 mg/dL değerlerine kadar yükseldi. Yaklaşık 1 ay sonra IgA düzeyi de normale döndü. Geçici panhipogamaglobulinemi ve IgE yüksekliği saptanması üzerine allerji-immünoloji bölümünden konsültasyon da istendi. Geçici panhipogamaglobulinemi ve IgE yüksekliği bulgularının AHS ile uyumlu olduğu, fakat literatürde bu kadar küçük yaşta daha önce bildirilmediğine dikkat çekildi. Ayrıca, hastada ileride gelişebilecek immün yetmezlikler açısından dikkatli olunması ve belli aralarla Ig düzeylerinin izlemi önerildi (Hastamızdan "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.)

## TARTIŞMA

Fenitoin humoral kadar hücresele bağışıklığa bariz etkisi ile tanınan bir ilaçtır. En bilinen etkisi reversibl selektif IgA eksikliği olmakla birlikte, geçici ya da kalıcı olabilecek panhipogamaglobulinemik etkisi de bilinmektedir.<sup>12,15</sup> Olgumuzda da geçici panhipogamaglobulinemi görülmüştür. Literatürde birkaç olgu hariç, ilacın kesilmesinden sonra kaybolduğu tespit edilmiştir. Yüz seksen dört hastalık bir seride, düşük IgA düzeylerine erişkin hastaların %21'inde; çocukların ise %4'ünde rastlanmıştır.<sup>19</sup> IgA eksikliği saptanan hastaların çoğunun HLA-A2 haplotipine sahip olduğu tespit edilmiştir.<sup>20</sup> Seager ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 32 hastanın 14'ünde tedaviden 6 ay sonra serum IgA düzeyinde azalma saptanmıştır.<sup>21</sup> Ayrıca, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)'i taklit eden panhipogamaglobulinemi tabloları da erişkin bazı hastalarda nadiren bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Yukarıda söz edildiği üzere ve vakamızda da olduğu gibi hipogamaglobulinemi geçici ve düzelebilir görünmekle birlikte, bu tür hastaların Ig düzeylerinin muhtemel diğer komplikasyonlar için izlenmesi önemlidir. Yani, bu hastalarda ileride selektif IgA yet-

mezliği ve CVID gelişimi ihtimali olduğu için dikkatli olunmalıdır.<sup>12,15,22</sup> Literatürde IgM düzeyinin 2 ay gibi daha kısa süre içinde; total IgG ve IgG subgruplarının ise 3 aya doğru normal seviyelere geldiği bildirilmiştir.<sup>22,23</sup> IgA düzeylerinin ise daha geç -9 ay gibi- normale geldiği bildirilmiştir. Bu veriler ile uygun olarak, ama daha hızlı şekilde; olgumuzda IgA düzeyi dışındaki diğer Ig'leri fenitoin kesildikten 1 hafta sonra normal düzeylere geldi. Aynı şekilde; yaklaşık 1 ay kadar sonra, vakamızda en son IgA düzeyi de normal değerine erişti. Olgumuzda olduğu gibi yüksek IgE düzeyleri yanında, bazı vakalarda düşük IgE seviyeleri de saptanmıştır.<sup>24</sup> Fakat bu durum olgumuzda olduğu gibi immünregülasyonun bozulması ve tetkikin ne zaman yapıldığı ile ilgili görünmektedir. Çünkü, bu dönemde herhangi bir allerji saptanmadı. İlavenen; olgumuzda olduğu gibi; literatürde değişik antijenlere (PHA, Konkanavilin A, ve PWM) karşı zayıf antikor yanıtı ve PPD, Candida gibi antijenlere karşı da zayıf gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Hipogamaglobulinemi bazen B-lenfositlerde azalmayla da beraber olabilmektedir. Olgumuzun aksine; literatürde genelde lenfopeniyle beraber bazı hastalarda düşük B-hücre sayısı saptanmıştır.<sup>26</sup> Fakat nadir de olsa, T- hücre sayısında artışa (T- lenfositoz) da bazı vakalarda rastlanmıştır.<sup>27</sup> CVID' dekine benzer şekilde artmış süpresör hücre sayısı ve aktivitesi de bildirilmektedir.<sup>28</sup> Tedavi sonlandıktan 2 ay kadar sonra, B- ve T- hücreleri, ayrıca T- hücre alt gruplarının normal değerlere ulaştığı bilinmektedir.

Yukarıda AHS'nin patofizyolojisi anlatılırken değinildiği gibi; birçok tetikleyici veya predispozan faktörden söz edilmekle beraber, AHS'nin gerçek nedeni hâlâ bilinmemektedir. Bu hastalık tablosu esnasında gelişen viral enfeksiyonların ilacın metabolizmasının bozulmasına yol açarak toksik metabolitlerin vücutta artmasının da rolünden bahsedilmiştir.<sup>5,8,9,10,11</sup> Olgumuzda da akciğer filminde görülen sağ retrokardiyak alandaki hafif konsolidasyon muhtemel bir viral alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündürmüştür. Normal lökosit sayısı, periferik yaymada lenfosit hâkimiyeti, sedimentasyon normalliği, strep test (A grubu streptokoklar için) testinin negatif bulunması bunu doğrulamıştır. Fakat testlerde sık rastlanan bazı viral ajanlar da saptanamamıştır.

Kısaca, olgumuzda ispatlanmamakla beraber, muhtemel bir viral enfeksiyonun tetikleyici rolünden söz edilebilir.

AHS'nin bazı bulguları diğer hastalıklara benzediğinden ve değişken klinik tablosundan dolayı teşhisi çoğu zaman zordur.<sup>29</sup> Genellikle de hastaların yarısına yakınında önceden bir viral hastalık geçirdiği teşhisi konur. Fakat AHS'nin zamanında tanınması çok önemlidir. Bu şekilde potansiyel ölümcül olabilecek benzeri ilaçlara maruz kalma önleneceği gibi, bir sonraki tedavi seçeneği de belirlenmiş olur. AHS'nin teşhisi, esas olarak klinik bulgulara dayanmakla beraber literatürde faydalı bulunmuş, şüpheli durumlarda ve bazen ayırıcı teşhis için önerilen bazı laboratuvar yöntemleri (lenfosit transformasyon ve deri prick/yama testleri vb.) de mevcuttur.<sup>3,13,30,31</sup> İn vitro lenfosit transformasyon testi bunların en değerlisi olup, antikonvülzan ilaçlara duyarlaşmayı gösterir. Bu da hastanın lenfositlerinin kullanılan antiepileptik ilaçla inkübasyonundan sonra saptanan lenfosit sayısındaki artışla gösterilir.<sup>31</sup> Lenfosit transformasyon testlerinde Pichler'in tarif ettiği metot kullanılır. Buna göre test edilecek ilaçlar hücrelerin üremesi için uygun olan medyuma 1-200 µg/mL oranlarında ve fitohemaglutinin (PHA) de kontrol medyumuna mitojen olarak konulur. Altı günlük bir inkübasyon sonrasında hücre proliferasyonu ilaç bulunmayan kontrol medyumundaki üreyle kıyaslanarak değerlendirilir. Ayrıca, her test üçlü set halinde tekrarlanır. Stimülasyon indeksine bakılır ve 3'ün üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir.<sup>32</sup> Yama (patch) testi şüphelenilen ilaçların petrolatum gibi maddelerin içinde belli oranlarda (%10) çözündürülmesi ve cilde uygulanmasının 48-96 saat sonrasında deride meydana gelen reaksiyonun okunması ile yapılır. Meydana gelen eritem ve endürasyon okunarak test değerlendirilir. Deri yama testinin beta-laktam antibiyotiklere bağlı gecikmiş deri döküntüleri gibi bazı tür hipersensitivite reaksiyonlarının teşhis ve tahmininde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu testin yararlılığı halen tartışmalı olup, negatif prediktif ve pozitif prediktif değerleri iyi bilinmemektedir. Yama testinin test edilen ilaca bağlı pozitif prediktif değeri negatif prediktif değerinden daha yüksek olup, %10-90 arasında değişmektedir. Bu da, negatif test sonucu durumunda yukarıda söz edilen lenfosit

transformasyon testi ve sistemik "challenge" gibi diğer doğrulayıcı testlerin kullanımını zorunlu kılar. Karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçların testinde ve güçlü spesifik klinik belirtiler olduğunda yama testi daha yararlı olabilir. İyi sonuç alınması için testler ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonundan 2-6 ay sonra testler yapılmalıdır.<sup>30</sup> Kawasaki sendromu ve benzeri hastalıklar AHS/DRESS sendromu ile çok karışabildiğinden bu tür testlere ihtiyaç duyulabilir.<sup>18,33</sup>

Tedavide; şüphelenilen ilaç hemen kesilmelidir. Destekleyici/semptomatik yaklaşım ve yakın gözlem tedavinin ana unsurudur.<sup>6</sup> Sistemik steroidlerin yeri iyi bilinmemekle beraber; ciltteki bulgulara iyi geldiği, ama sistemik bulguları etkilemediği/değiştirmedeği düşünülmektedir.<sup>1-9</sup> AHS sonucu ciltte meydana gelen ciddi yan etkilerin intravenöz Ig ile tedavi edilebildiği de son zamanlarda bildirilmiştir.<sup>34</sup> En önemli noktalardan biri de, bu tür hastaların aren-oksit metaboliti üreten antikonvülzanlarla tedavi edilmemesi gerektiğidir. Bazı araştırmacıları konvülziyon kontrolünde valproik asiti hâlâ önerse de, hepatik metabolizmasından ötürü, bu hastalığın akut ve konvülsan fazında güvenilir değildir.<sup>5,6</sup> Fakat benzodiazepinler konvülziyon kontrolünde kullanılabilir.<sup>6,35</sup> Erişkinlerde görülen parsiyel konvülziyonlarda, aren oksit yapısı içermeyen ve hepatik metabolizması olmayan, daha yeni bir ilaç olan gabapentin destekleyici olarak kullanılabilir. Lamotrijin de sitokrom P450 yoluyla değil, konjugasyonla metabolize edilir ve diğer ilaçlarla çapraz reaksiyona girmez. Aynı şekilde, erişkinlerde görülen parsiyel konvülziyonlarda da kullanılabilir. Gabapentin ve lamotrijini tek tercih ilaç olarak kullanmaya çalışan araştırmacılar olsa da,<sup>31</sup> son zamanlarda bunlarla da AHS gelişiminden bahsedilmekte<sup>36,37</sup> olduğundan dikkatli olunmalıdır.

AHS'nin genetik geçişi net olarak bilinmemekle birlikte, hastanın anne-baba, kardeş ve çocuklarında artmış oranda risk mevcuttur. Bundan dolayı; hastanın birinci derece yakınlarının AHS'ye yakınlıkları konusunda bilgilendirilmeleri tedavinin bir parçasıdır. Yine, çocuk sağlığı/hastalıkları uzmanları ve allerjistlerin fenitoinin bu nadir de olsa ölümcül olabilen yan etkileri konusunda bilgilendirilmeleri ve hasta yakınlarını bilgilendirmeleri de önemlidir.

Sonuç olarak; bu tür hastaların Ig düzeylerinin izlemi ileride muhtemel diğer komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Ayrıca, birinci derece yakınlarının AHS'ye yatkınlıkları ve hastanın uygun antiepileptik

kullanımı konusunda uyarılması zorunludur. Önceden teşhisi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, lenfosit transformasyon ve deri prick/yama testleri gibi testlerin de kullanılabilceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950;242(23):897-8.
2. Shear NH, Spielberg SP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82(6):1826-32.
3. Holland P, Mauer AM. Diphenylhydantoin-induced hypersensitivity reaction. *J Pediatr* 1965; 66:322-32.
4. Karadağ AS, Güngör E, Gönültaş M, Ekşioğlu M. [Carbamazepine hypersensitivity syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14(3): 166-71.
5. Yun SJ, Lee JB, Kim EJ, Quan G, Kim SJ, Won YH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by valproate and carbamazepine: formation of circulating auto-antibody against 190-kDa antigen. *Acta Derm Venereol* 2006;86(3):241-4.
6. Vittorio CC, Muglia JJ. Antiepileptic hypersensitivity syndrome. *Intern Med* 1995; 155(21):2285-90.
7. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91(6):631-4.
8. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137(3):357-64.
9. Wong GA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004;140(2):226-30.
10. Leeder JS, Riley RJ, Cook VA, Spielberg SP. Human anti-cytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(1):360-7.
11. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grosse M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137(3):301-4.
12. Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 149(1):165-9.
13. Aouam K, Bel Hadj Ali H, Youssef M, Chaabane A, Amri M, Boughattas NA, et al. Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: the importance of skin tests. *Epilepsia* 2008;49(9):1630-3.
14. Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci* 2000;22(3):169-80.
15. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140(2):183-8.
16. Garnier A, El Marabet el H, Kwon T, Peuchmaur M, Mourier O, Baudouin V, et al. Acute renal failure in a 3-year-old child as part of the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome following hepatitis A. *Pediatr Nephrol* 2008;23(4):667-9.
17. Armin S, Chavoshzadeh Z, Mohkam M, Rezaei N. Antiepileptic hypersensitivity and DRESS syndrome due to phenytoin in two pediatric cases. *Turk J Pediatr* 2009;51(1):76-7.
18. Ozdemir O. Development of antiepileptic hypersensitivity syndrome after phenytoin treatment. *Turk J Pediatr* 2010;52(1):111-2.
19. Aarli JA. Drug-induced IgA deficiency in epileptic patients. *Arch Neurol* 1976;33(4):296-9.
20. Shakir RA, Behan PO, Dick H, Lambie DG. Metabolism of immunoglobulin A, lymphocyte function and histocompatibility antigens in patients on anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41(4):307-11.
21. Seager J, Jamison DL, Wilson J, Hayward AR, Soothill JF. IgA deficiency, epilepsy and phenytoin treatment. *Lancet* 1975;2(7936): 632-5.
22. Travin M, Macris NT, Block JM, Schwimmer D. Reversible common variable immunodeficiency syndrome induced by phenytoin. *Arch Intern Med* 1989;149(6):1421-2.
23. Marcoli M, Gatti G, Ippoliti G, Lombardi M, Crema A, Zocchi MT, et al. Effect of chronic anticonvulsant monotherapy on lymphocyte subpopulations in adult epileptic patients. *Hum Exp Toxicol* 1985;4(2):147-57.
24. Lillie MA, Yang LC, Honig PJ, August CS. Erythroderma, hypogammaglobulinemia, and T-cell lymphocytosis. Occurrence following therapy with phenytoin. *Arch Dermatol* 1983; 119(5):415-8.
25. Blijham GH, Blaauw I, Schutte B, Mendes de Leon DE. Increased numbers of suppressor-cytotoxic cells in a patient with carbamazepine hypersensitivity. *J Immunopharmacol* 1984;6(1-2):79-85.
26. Aarli JA. Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1976;54(5):423-30.
27. Nakashima H, Yamane K, Ihn H, Nakamura K, Watanabe R, Kuwano Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinemia and increase in serum IgE level. *Dermatology* 2005; 210(4):349-52.
28. Sorrell TC, Forbes IJ, Burness FR, Rischbieth RH. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet* 1971;2(7736): 1233-5.
29. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, 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(2):422-8.
30. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(5):391-408.
31. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. 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(12):1439-44.
32. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59(8):809-20.

33. Chinen J, Piecuch S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome vs Kawasaki disease: a challenging clinical diagnosis with therapeutic implications. *Clin Pediatr* 2000;39(2):109-11.
34. Demirsoy EO, Bayramgürler D, Dizdar T, Aslan N, Kiran R. [Intravenous immunoglobulin treatment in Lamotrigine induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome: case report]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18(1):59-62.
35. Mansur AT, Pekcan Yaşar S, Göktaş F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2008;47(11):1184-9.
36. Veyrac G, Marcade G, Chiffolleau A, Bourin M, Joliet P. Characteristics of hypersensitivity syndrome to lamotrigine: review of one case reported in the Regional Center of Pharmacovigilance of Nantes. *Therapie* 2002;57(3):289-96.
37. Goldman J, Duval-Modeste AB, Musette P, Joly P, Massy N, Courville C, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to gabapentin. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135(3):230-2.