

# سندرم حساسیت به داروهای ضد تشنج: معرفی دو بیمار و بررسی مقالات

دکتر علی مؤمنی، دکتر علی اصلیان، دکتر مرتضی مقدادی، دکتر شهلا انشائیه، دکتر فضل الله شریعتی، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده، دکتر فریبا ایرجی، دکتر فرحناز فاطمی، دکتر ملیح السادات امین جواهری

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - بخش پوست

گرفتاری سایر احساسات می‌گردد. این مجموعه را قبل از نام سندرم Dilantin Hypersensitivity حساسیت به دیلاتین نامیدند زیرا در تعقیب مصرف Phenytoin Syndrome می‌نمودند! بعد از مشخص شدن که این عوارض در Sodium ایجاد می‌شد<sup>۱-۲</sup>، دنبال مصرف داروهای ضد تشنج دیگری از قبیل فنوباربیتال (Phenobarbital) و کاربامازپین (Carbamazepin) نیز ایجاد می‌گردد. به همین دلیل این مجموعه علائم و عوارض به سندرم حساسیت به داروهای ضد تشنج (Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome) تغییر پیدا کرد<sup>۳-۴</sup>.

این سندرم برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ توسط Chaifeen و همکارانشان شرح داده شده و از مشخصات مهم آن تؤام بودن تب - ضایعات پوستی و بزرگی غدد لنفاوی است.<sup>۵</sup> این سندرم با علائم مشخصی که دارد از سایر علائم و عوارض پوستی داروهای ضد تشنجی مجزا می‌گردد و از مشخصات آن شدت و حدت عوارض و مخاطره‌آمیز بودن آنهاست، بطوری که اگر در تشخیص تأثیری رخ بدهد ممکن است منجر به مرگ بیمار گردد<sup>۶</sup>. لذا تشخیص به موقع آن برای متخصصین پوست حائز اهمیت است. زیرا با وجود علائم ثانوی ممکن است با سایر بیماریها از قبیل عفونت‌ها و یا لتفوم و یا هپاتیت اشتباه گردد. این سندرم در یک در هزار تا یک در ده هزار افرادی که این دارو را مصرف می‌کنند گزارش شده ولی به نظر می‌رسد شیوع آن بیشتر از این حد باشد.

در چند ماه قبل، دو بیمار که مبتلا به این سندرم بودند، در

## چکیده

حساسیت در تعقیب مصرف داروهای ضد تشنج زیاد گزارش شده ولی یک سندرم اختصاصی به دنبال مصرف فنوباربیتال، کاربامازپین و فنیترین اتفاق می‌افتد که خطرناک بوده و باعث مرگ و میر زیادی شده است. تشخیص به موقع این سندرم از بروز عوارض ثانوی جلوگیری می‌کند. این سندرم مشخص می‌شود با سه علامت اصلی تب، بزرگی غدد لنفاوی و بثرات جلدی. علت اصلی این سندرم را بروز حساسیت به این داروها می‌دانند.

بعضی عقیده دارند کمبود آنزیم اپوکسیدهیدرولاز (Epoxide hydrolase) در افراد باعث بروز این سندرم می‌شود و به همین دلیل موارد فامیلی آن نیز گزارش شده است. از عوارض مهم این حساسیت اختلالات کبدی است که ممکن است منجر به نارسائی کبد و مرگ بیمار گردد. علائم کلینیکی این سندرم اغلب با عفونت‌ها اشتباہ می‌گردد و عدم تشخیص به موقع ممکن است باعث بروز عوارض شدیدگردد.

با تشخیص به موقع، قطع سریع دارو و درمانهای کمکی می‌توان جان مریض را نجات داد.

در این گزارش ضمن معرفی دو بیمار مبتلا به این سندرم درباره علائم پوستی و علائم عمومی این سندرم بحث خواهد شد.

## مقدمه

یکی از عوارض مهم داروهای ضد تشنج ضایعات پوستی است. گاهی عوارض پوستی همراه با عوارض عمومی و

۶۰ میلی گرم پردنیزولون روزانه قرار گرفت. فنی توانی بیمار قطع شد و بجای آن فنتوباربیتال تجویز شد. در طول سه روز پس از بستری شدن حال عمومی بیمار بدتر شد. تب افزایش یافت و مریض دچار ایکتر شد. ضایعات پوستی منتشر گردید و در کف دست و پا نیز ضایعات پاسچولی و تاولی ظاهر گردید. آزمایشات کبدی افزایش آنزیمهای کبدی را نشان می‌داد. سطح هوشیاری بیمار کاهش یافت. مایع نخاع بیمار آزمایش شد، کشت خون مجدد انجام شده همگی طبیعی گزارش شد. تمام داروهای بیمار قطع شد و فقط پردنیزولون ۶۰ میلی گرم روزانه ادامه یافت و بیمار تحت مراقبت ویژه قرار گرفت. سه روز پس از قطع دارو، تب بیمار شروع به کاهش گذاشت و در عرض یک هفته ضایعات پوستی بیمار کم شد. حال عمومی بیمار بهتر شد، آنزیمهای کبدی کاهش یافت ایکتر مریض از بین رفت و سطح هوشیاری بیمار به وضع عادی بازگشت. در عرض سه هفته کوتتن بیمار کاهش داده شد و بیمار با بهبودی نسبی مخصوص گردید.

#### بیمار شماره ۲

آقای ۴۰ ساله به علت بثورات پوستی منتشر به درمانگاه مراجعه کرده و بستری شده بود. ناراحتی پوستی از ۱۴ روز پیش از بستری شدن به صورت بثورات قرمز رنگ گزارش دار از روی سینه به پشت دستها شروع شده و پس از ۳ روز به تمام بدن منتشر شده است. بیمار ۴۰ روز پیش در تعقیب ضربه مغزی ۱۲ روز بستری گردیده و برای ایشان فنی توانی شروع شده است. سه هفته پس از مصرف فنی توانی دچار تب، بی‌حالی، و استفراغ می‌شود. به پزشک مراجعه کرده و با تشخیص احتمالی بیماری عفونی تحت درمان با آنتی‌هیستامینیک و آمپی‌سیلین قرار می‌گیرد. دو روز پس از شروع علائم جدید بثورات جلدی شروع شده که به تدریج شدیدتر گردیده و گسترش یافته است، تب بیمار به تدریج شدیدتر شده و ضایعات تشیدی یافته است. از دو روز قبل از بستری شدن دچار ادم سر و صورت می‌شود که با تشخیص احتمالی حساسیت دارویی به درمانگاه ارجاع داده شده و بستری گردیده است.

در معاینه بیمار دچار اریترودرمی منتشر همراه با ورم سر و صورت و پوسته‌زی منتشر بود. غدد لنفاوی در زیریغفل و اطراف گردن و کشاله ران بزرگ و حساس بودند. کبد بزرگتر از معمول بود و زخم‌های مخاطی در مخاط دهان دیده می‌شد. چشمها متورم و مخاط چشم قرمز رنگ بود. درجه حرارت بیمار ۳۸/۵ درجه سانتیگراد و آزمایشات پاراکلینیکی لکوسیتوز ۱۲۴۰۰ در سانتی‌متر مکعب را نشان می‌داد. سایر آزمایشات پاراکلینیکی به جز آنزیمهای کبدی (جدول شماره ۲)

بخش پوست بیمارستان الزهرا اصفهان بستری شدند. در این مقاله ضمن معرفی این دو بیمار مرواری خواهیم داشت بر علامت و درمان این سندروم.

#### بیمار شماره ۱

آقای ۳۰ ساله‌ای به علت تب شدید و بثورات جلدی به اورژانس آورده شده بود و برای بررسی در بخش پوست بستری گردید. بیمار از سن ده سالگی به علت صرع تحت درمان با سدیم والپرات بوده از حدود یکماه قبل از بستری شدن داروی بیمار به فنی توانی ۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز تغییر پیدا کرده بود. سه هفته پس از شروع درمان جدید، تب پیدا کرده که به تدریج شدیدتر شده و همراه با لرز، خستگی و ضعف عضلانی شده است و به تدریج بثورات جلدی در تمام بدن ظاهر گرده است. بثورات ابتدا از سر و گردن شروع شده و به تدریج به تن و اندامها انتشار یافته است. به پزشک مراجعه کرده و احتمالاً با تشخیص بیماریهای عفونی و بثورات ناشی از بیماری عفونی (احتمالاً مخلک) تحت درمان با پنی‌سیلین قرار گرفته که به درمان جواب نداده و به تدریج ضایعات پوستی شدیدتر شده است. دو روز قبل از بستری شدن ضایعات پوستی تمام بدن را فراگرفته، حال عمومی بدتر شده، تب افزایش یافته و تهوع، استفراغ و دل درد پیدا کرده، به اورژانس آورده شده و بستری گردیده است. سابقه حساسیت قبلی دارویی نداشته و در سابقه فامیلی نکته مهمی را متذکر نبود. در معاینه بیمار تب شدید ۳/۹ درجه سانتی‌گراد داشت. بثورات قرمز رنگ منتشر در تن و اندامها دیده می‌شد که اغلب متورم و حساس بودند. اندامها متورم بود و در روی زمینه قرمز رنگ پاپاول‌ها و پلاکهای برجسته‌ای به چشم می‌خورد. پاسچولهای محدودی به طور پراکنده در روی پوست وجود داشت. در معاینات عمومی، بزرگی غدد لنفاوی منتشر مخصوصاً در اطراف گردن و بزرگی کبد نمایان بود. حلق متورم و قرمز رنگ همراه با مختصر ترشحات بود، ولی زخم مشخص در مخاط وجود نداشت، در چشمها مختصر قرمزی دیده می‌شد. معاینه ناخنها و موها طبیعی بود. در آزمایشات پاراکلینیکی انجام شده نکات مثبت عبارت بودند از گلبول سفید ۱۵۵۰۰ در سانتی‌متر مکعب، با ۷۰ درصد نوتروفیل. آزمایشات کبدی در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. آزمایشات قند خون و الکترولیتها در حدود طبیعی بود. آزمایش کشت خون منفی بود. آزمایشات رایت و ویدال منفی بود و آزمایش کامل ادرار طبیعی گزارش شده بود. رادیوگرافی جمعجمه و قفسه صدری طبیعی بود، سونوگرافی از شکم مؤید بزرگی کبد به اندازه یک سانتی‌متر بود. بیمار با تشخیص احتمالی حساسیت دارویی بستری شد و تحت درمان

ممکن است ضایعات به صورت اریترودرمی بروز کند<sup>۱۳-۷-۲</sup>. برخلاف سایر ضایعات دارویی، معمولاً گرفتاری صورت در این سندروم خودنمایی می‌کند، به طوریکه تورم صورت و پلکها و گرفتاری شدید صورت ممکن است باعث تغییر شکل بیمار گردد. پاسچولهای متعدد استریل منتشر ممکن است بروز نماید<sup>۷</sup>، این پاسچولها استریل بوده و پس از پاره شدن منجر به پوسته ریزی می‌شوند. بروز تاول و زخم‌های سطحی نیز در این سندروم نادر نیست. با گذشت زمان ضایعات پوستی منجر به پوسته ریزی تمامی سطح بدن شده، این پوسته ریزی در کف دست و پا ممکن است به صورت ورقه‌ای نمایان گردد.

علائم پوستی شبیه به اریتمالولی فورم و یا حتی سندروم توکسیک اپیدرمال نکرولیز (T.E.N) نیز همراه با این سندروم گزارش شده است. البته بروز این علائم وقتی اتفاق می‌افتد که به علت تشخیص ندادن، مصرف داروهای ضدتشنج ادامه یابد. در بررسی پاتولوژی از پوست ارتشاج شدید در درم فوقانی و اطراف عروق همراه با ادم و اسپوئیزوز اپیدرم دیده می‌شود که اختصاصی نبوده و فقط کمک تشخیص برای رد سایر بیماریها محسوب می‌گردد.

#### علائم دیگر سندروم عبارتند از:

۱- هپاتیت: از خطروناک‌ترین عوارض این سندروم گرفتاری کبدی و اختلال در عمل کبد است که ممکن است باعث نارسایی کبد شده و منجر به مرگ بیمار گردد. در گزارشات مختلف ۱۸ تا ۴۰ درصد علت مرگ و میر این بیماران را به نارسایی کبد نسبت داده‌اند<sup>۱۴-۱۵</sup>.

آنژیمهای کبدی به سرعت بالا می‌رود و در صورتی که مصرف دارو قطع نشود، افزایش میزان آنژیمهای مرتب‌آدامه خواهد داشت و با قطع دارو به تدریج رو به کاهش می‌گذارد. این افزایش آنژیمهای گاهی به ۵۰ تا صد برابر میزان طبیعی می‌رسد. به دنبال این افزایش آنژیمهای اعمال کبدی مختلط شده و اشکالات انعقادی ظاهر خواهد کرد. ایکتر به ندرت اتفاق می‌افتد ولی پیدایش ایکترنشانه پیش‌آگهی بد این سندروم است. در لمس معمولاً کبد بزرگتر از معمول شده و حساس خواهد بود. شدت هپاتیت بستگی به زمان پیدایش علائم و قطع دارو دارد. به همین دلیل تشخیص سریع و به موقع و قطع فوری دارو از بروز هپاتیت و عوارض ثانوی ناشی از آن جلوگیری خواهد گرد.

۲- اختلالات خونی: در اغلب بیماران لکوسپیتوز دیده می‌شود، به ندرت ممکن است لکوپنی ایجاد گردد. غالباً اثوزیتوفیلی وجود دارد و اثوزیتوفیلی شدید (بیشتر از  $10^6 \times 1/5$  در لیتر) معمولاً خطرناک بوده و ممکن است بر

طبیعی بود. بیمار با تشخیص سندروم حساسیت به داروهای ضد تشنج تحت درمان قرار گرفت. فنی توئین بیمار قطع شد، پردنیزولون ۴۰ میلی‌گرم روزانه برای بیمار شروع شد. دو روز پس از قطع دارو تب بیمار کاهش یافت و پس از ۱۰ روز بیمار با بهبودی نسبی مرخص گردید.

#### بحث

سندروم حساسیت به داروهای ضد تشنج از جمله حساسیت‌های دارویی است که در آن اعضا مختلفی از بدن گرفتار می‌گردند. این سندروم در تعقیب مصرف فنی توئین، کاربامازپین و یا فنوباربیتال پیدا می‌شود<sup>۷-۸</sup>. گرچه بیشترین گزارشات همراه با مصرف فنی توئین بوده است<sup>۹</sup> ولی به نظر نمی‌رسد، بروز و شدت علائم بستگی به نوع دارو داشته باشد و احتمالاً چون فنی توئین بیشتر مصرف می‌شود، موارد بیشتری گزارش شده است. علائم اصلی سندروم عبارتند از پیدایش تب و بثورات جلدی، همراه با بزرگ شدن غدد لنفاوی. بروز علائم بستگی به جنس نداشته ولی شدت ضایعات در پیرمردان و سیاه‌پوستان بیشتر گزارش شده است.<sup>۷</sup>

علائم حساسیت معمولاً ۲ تا ۳ هفته پس از شروع دارو آشکار می‌گردد ولی ممکن است تا سه ماه پس از شروع دارو بروز کند (جدول شماره ۱). اگر بیمار یک بار دچار حساسیت شده باشد، با مصرف مجدد دارو علائم زودتر و حتی پس از یک تا دو روز ظاهر خواهد شد. تب مهمترین علامت بیماری و اولین علامت سندروم است که معمولاً چند روز قبل از بروز ضایعات جلدی پیدا می‌شود. تب معمولاً شدید بوده و بین ۳۸ تا ۴۰ درجه سانتیگراد خواهد بود. به علت همین تب شدید، در اغلب موارد علائم این سندروم با یک عفونت حاد اشتباه می‌گردد و مريض از نظر عفونتی بروسي می‌گردد. اين تب ممکن است چندين روز و يا چند هفته پس از مصرف تکردن دارو نيز قطع نگردد<sup>۱۰</sup>.

دومین علامت مشخص این سندروم بزرگ شدن غدد لنفاوی است. غدد لنفاوی به طور موضعی و یا منتشر متورم و دردناک می‌گرددند. در بررسی میکروسکوپی از غدد لنفاوی ساختمان طبیعی نشان خواهد داد ولی به ندرت ممکن است منظمه شبکه‌لنفوم داشته باشند<sup>۱۱-۱۲</sup>.

سومین علامت مشخص سندروم بثورات جلدی است. این بثورات به شکل ماکول و پاپولهای قرمزنگ خارش‌دار بروز کرده که به سرعت به هم پوسته و به صورت پلاکهای قرمزنگ متورم و حساس و یا ضایعات قرمزنگ منتشر نمایان می‌گردد. ضایعات ابتدا از سینه، صورت و اندام فوقانی شروع شده و به تدریج به تن و اندام تحتانی کشیده می‌شود. در بعضی موارد

جایگزین کردن آن با سایر داروهای ضد صرع گاباپنتین (Gaba) و لاموتریزین (Lamotrigine).<sup>1</sup>

مواضیت پرستاری شدید از بیمار و اصلاح اختلالات آب و الکترولیت حائز اهمیت است. برای کاهش خارش از داروهای آنتی هیستامینیک مناسب می‌توان استفاده کرد و پمادهای کورتن جلدی در کاهش التهاب پوستی به کار می‌رود. مؤثر بودن کورتن سیستمیک به طور دقیق مطالعه نشده است ولی گفته می‌شود کورتن عمومی می‌تواند در کاهش و بهبود ضایعات جلدی تأثیر داشته باشد.<sup>7-8</sup> عمل کبد، کلیه و اختلالات خونی باید مرتب کنترل شود و در صورت بروز عارضه به موقع درمان شود.

هر دو بیمار ما علائم کامل این سندروم را داشتند و خوشبختانه به درمان پاسخ دادند و بدون عوارض بیمارستان را ترک کردند. تشخیص به موقع این سندروم حائز اهمیت بوده و از مرگ و میر ناشی از آن می‌کاهد.

جدول شماره ۱: علائم سندروم حساسیت به داروهای ضد تشننج

درصد	نوع علامت
۹۰-۱۰۰	تب
۹۰	پژورات جلدی
۷۰	بزرگ شدن غدد لنفاوی
۲۵	ورم صورت در اطراف چشم
۵۰-۶۰	هپاتیت
۵۰	تغییرات خونی
۶۰	عوارض عمومی ناشی از گرفتاری سایر احشاء
۲۱	درد عضلانی و درد مفصلی
۱۰	ورم حلق

جدول شماره ۲: تغییرات آنزیمهای کبدی در دو بیمار معرفی شده مبتلا به سندروم حساسیت به داروهای ضد تشننج

معیار طبیعی	بیمار شماره ۲	بیمار شماره ۱	نوع آنزیم
۴۰-۵	۳۷۰	۱۲۱۰	S.GOT
۴۰-۵	۵۵۷	۱۰۲۶	S.GPT
۳۰۶-۸۰	۲۵۱۵	۴۹۲	الکالین فسفاتاز
۱/۳-۰/۱	۱/۵	۰/۸	بیلرودین
۰/۴-۰	۰/۸	۰/۳	بیلرودین مستقیم

روی سیستم قلب، گوارش، مغز و اعصاب، ریه و کلیه اثر بگذارد و ایجاد ترمبوز و یا پنومونی اشوزینوفیلی بکند. لنفوسیت غیرطبیعی گزارش شده و گاهی اشکال غیرطبیعی و میتوز شبیه به لوسمی ایجاد می‌گردد.<sup>1۷-۱۸</sup> در بعضی بیماران آئمی تظاهر می‌کند که با کاهش علائم عمومی برگشت پذیر خواهد بود. سرعت رسوب و سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم و کمپلمان معمولاً در این بیماران در حدود طبیعی است.<sup>۱۹</sup>

۳- علائم دیگر: گزارشاتی از پنومونی<sup>۱۱</sup>، عوارض مغزی<sup>۲۰</sup>، نفریت و عوارض کلیوی<sup>۲۱</sup>، را بدو میلیت و میوپاتی<sup>۷</sup> همراه با این سندروم شده است.

مکانیزم ایجاد این سندروم کاملاً شناخته نشده است. بعضی این سندروم را به اختلال متابولیت این داروها در بدن نسبت داده‌اند. به عقیده این نویسندها، فنی توئین، کاربامازپین و فتوباریتال تحت تأثیر آنزیم سیتوکروم پ - ۴۵۰ (Cytochrome-P-450) تجزیه شده و تبدیل به متابولیت آرن (Arene Oxide) می‌شوند. این متابولیت بواسیله آتریم اپوکسیدهیدرولاز (Epoxide Hydrolase) خنثی می‌شود. گفته می‌شود در این بیماران این آنزیم کاهش دارد<sup>۲۲</sup> و این متابولیت خنثی نشده که ممکن است باعث مرگ سلولها شده و یا به عنوان یک آنتیزن عمل کرده و باعث ایجاد آنتی‌بادی و عوارض ثانوی ناشی از آن شود.<sup>۲۱-۲۲</sup>.

بعضی دیگر عقیده دارند که کلیه این عوارض ناشی از ایجاد حساسیت به این داروها است.<sup>۲۳</sup> به عقیده این افراد پیدایش این عوارض، مدت زمانی پس از مصرف دارو، و پیدایش مجدد و سریع عوارض و عدم واستگی به دوز پس از مصرف مجدد دارو همگی دال بر این است که واکنش ایمونولوژیک و آلرژیک اتفاق افتاده و عوارض ناشی از این واکنش است.<sup>۲۴-۲۶</sup> بعضی‌ها اعتقاد دارند که این واکنش شبیه به واکنش رد پیوند (Acute graft-vs-host) است و به همین دلیل بعضی از علائم کلینیکی این دو سندروم شبیه به هم هستند.

تشخیص افتراقی سندروم با بیماریهای کلازن، عفونت‌های ویروسی از قبیل هپاتیت، سیتومگالوویروس، ابشتین‌بار ویروس، سندروم کاوازاکی، لنفوم، سیفلیس، سندروم هیپرآشوزینوفیلی و حساسیت‌های دارویی به سولفامیدها، داپسون و آلوپورینول است.<sup>۷</sup> سابقه مریض، شروع حملات و علائم مازور سندروم به تشخیص کمک می‌کند. درمان این سندروم عبارت است از قطع سریع داروی ایجاد کننده حساسیت و

## References:

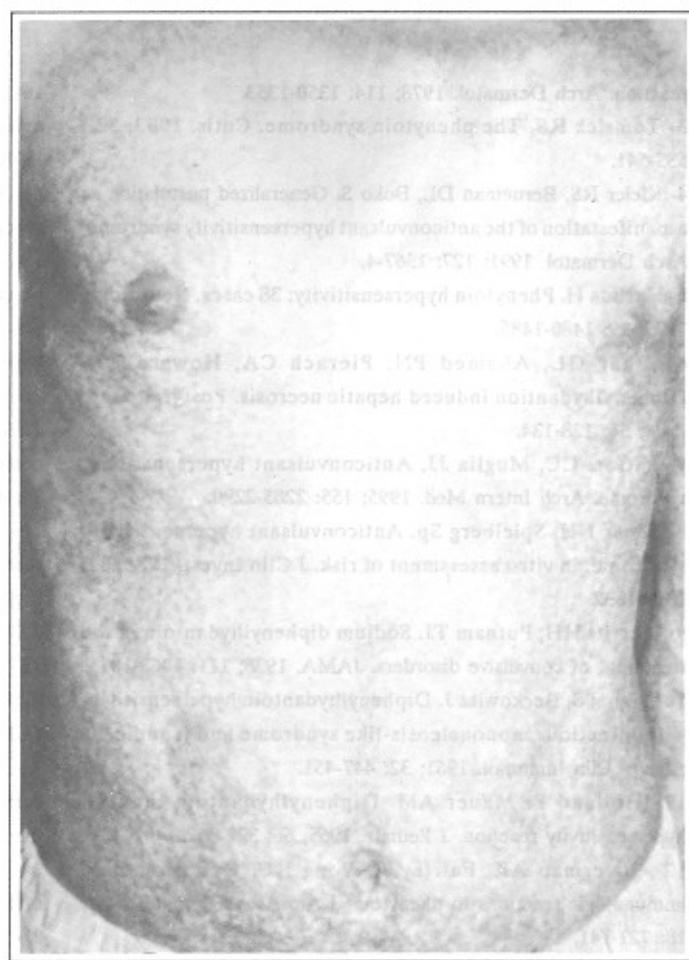
- Gropper AL. Diphenylhydantoin sensitivity: report of fatal case with hepatitis and exfoliative dermatitis. N Eng J Med.

1956; 254: 522-523.

2- Stanley J, Fallon-Pellicci V. Phenytoin hypersensitivity

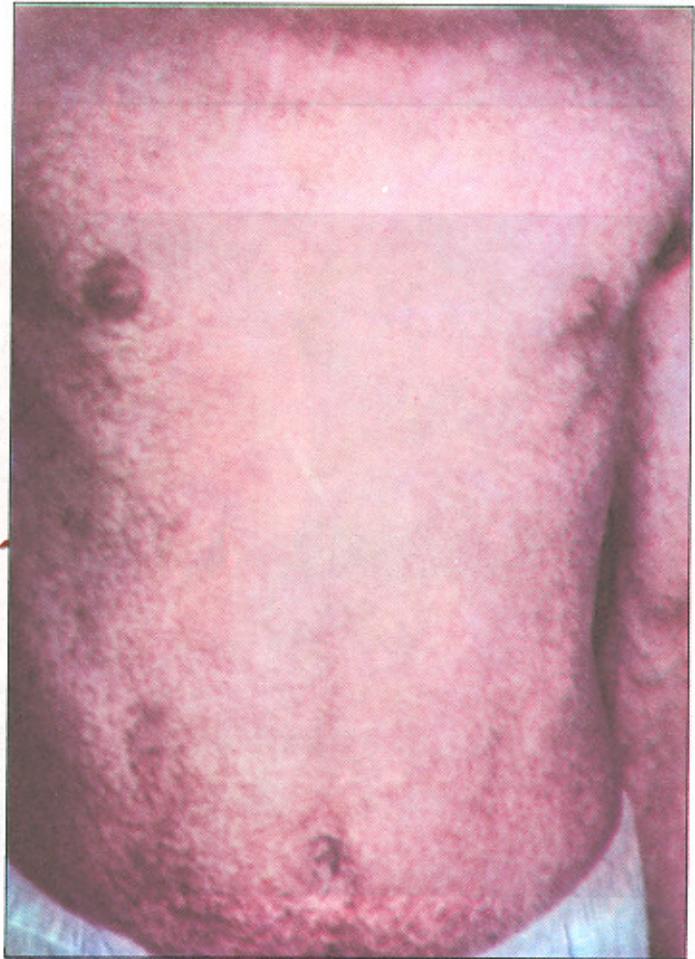
- reaction. Arch Dermatol. 1978; 114: 1350-1353.
- 3- Tomsick RS. The phenytoin syndrome. Cutis. 1983; 32 : 535-541.
- 4- Kleier RS, Berneman DL, Boko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol. 1991; 127: 1367-4.
- 5- Haruda H. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. Neurology. 1979; 29: 1480-1485.
- 6- Dhar GL, Ahamed PN, Pierach CA, Howard RB. Diphenylhydantoin induced hepatic necrosis. Postgrad Med. 1974; 56: 128-134.
- 7- Vittori CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med. 1995; 155: 2285-2290.
- 8- Shear NH, Spielberg Sp. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. J Clin Invest. 1988; 82: 1826-1832.
- 9- Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenylhydantoin in the treatment of convulsive disorders. JAMA. 1938; 111: 1068-1073.
- 10- Signal S, Berkowitz J. Diphenylhydantoin hypersensitivity with infectious mononucleosis-like syndrome and jaundice. J Allergy Clin Immunol. 1961; 32: 447-451.
- 11- Holland P, Mauer AM. Diphenylhydantoin induced hypersensitivity reaction. J Pediatr. 1965; 66: 322-332.
- 12- Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 721-741.
- 13- Robinson HM Jr, Stone JH. Exanthem due to diphenylhydantoin therapy. Arch Dermatol. 1970; 101: 462-465.
- 14- Pezziment JF, Hahn Al. Anicteric hepatitis induced by diphenylhydantoin. Arch Intern Med. 1970; 125: 118-120.
- 15- Ting S, Maj MC, Dunsky EL. Diphenylhydantoin induced hepatitis. Ann Allergy. 1982; 48: 331-332.
- 16- Anderson VM, Bauer HM, Kelly Ap. Mucocutaneous lymph node syndrome in an adult receiving diphenylhydantoin. Cutis. 1979; 23: 493-498.
- 17- Charlesworth EN. Phenytoin-induced pseudolymphoma syndrome. Arch Dermatol. 1977; 113: 477-480.
- 18- Gams RA, Neal JA, Conrad FG. Hydantoin induced pseudolymphoma. Ann Intern Med. 1968; 557-8.
- 19- Josephs SH, Rothman SJ, Buckley RH. Phenytoin hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 1980; 66: 166-172.
- 20- Ray-Caudhuri K, Pye IF, Boggild M. Hypersensitivity to carbamazepine presenting with a leukemoid reaction eosinophilia, erythroderma and renal failure. Neurology. 1989; 39: 436-438.
- 21- Gleichmann H. Studies on the mechanism of drug sensitization: T-cell dependent popliteal lymphnode reaction to diphenylhydantoin. Clin Immunol Immunopathol. 1981; 18: 203-211.
- 22- Robinson DS, Macdonald MG, Hobin FP. Sodium diphenylhydantoin reaction with evidence of circulating antibodies. JAMA 1965; 192: 171-172.
- 23- Horneff G, Lenard HG, Wahn V. Severe adverse reaction to carbamazepin significance of humoral and cellular reactions to the drug. Neuropediatrics. 1992; 23: 272-275.
- 24- Gennis MA, Vemuri R, Burms EA, etal. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. Am J Med. 1991; 91: 631-634.
- 25- Kahn HD, Faguet G, Agee JF, Middleton HM. Drug induced liver injury: in vitro demonstration of hypersensitivity to both phenytoin and phenobarbital. Arch Intern Med. 1984; 144: 1677-1679.
- 26- Rents SB, Luginbuhl WE, Davis SM. Phenytoin carbamazepin cross-sensitivity. Ann Pharmacother. 1989; 23: 235-236.

بیمار شماره ۱ با ضایعات قرمز نگ منتشر در تمام بدن



بیمار شماره ۲ با زخم‌های شدید صورت





(تصوير صفحه ٢٦ - بالا)



(تصوير صفحة ٢٦ - پایین)