

REAZIONI AVVERSE CUTANEE GRAVI DA FARMACI

A cura del Dott. Giuseppe Cozza

Le reazioni avverse cutanee sono frequenti e, tra tutti gli apparati coinvolti nello sviluppo di reazioni avverse ai farmaci, la cute è sicuramente quello più comunemente coinvolto¹. **Quasi tutti i farmaci possono indurre reazioni a livello cutaneo**, con tassi di incidenza compresi tra l'1 ed il 5%² (fino ad 8% per alcune classi farmacologiche come FANS, antibiotici e antiepilettici)³. Tuttavia, è importante sottolineare come le reazioni cutanee da farmaci riconoscano meccanismi fisiopatologici differenti: alcune manifestazioni sono immuno-mediate, quindi propriamente "allergiche", altre risultano da cause non immunologiche come tossicità cumulativa, fotosensibilità, interazioni farmacologiche o seguono/dipendono da altri "pathway" metabolici⁴. Peraltro, benché vari studi evidenzino come la maggior parte delle reazioni avverse cutanee da farmaci abbiano un decorso benigno, tali reazioni sono spesso di tipo orticarioide o eruzioni esantematose⁵; d'altra parte reazioni cosiddette "severe" che includono la pustolosi esantematosa generalizzata (AGEP), la sindrome di Steven-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazioni con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) possono, anche se fortunatamente solo fino al 2% dei casi, rappresentare delle condizioni potenzialmente pericolose per la vita³. Sebbene recenti studi abbiano portato ad una maggiore comprensione dei meccanismi pato-fisiologici che sottendono tali tipi di reazioni, resta fondamentale il ruolo del clinico nel riuscire a cogliere rapidamente il potenziale evolutivo di una reazione avversa cutanea mediante l'identificazione di segni e sintomi specifici, cosiddetti "**RED FLAGS**", al fine di intraprendere il percorso di trattamento più appropriato, fino alla sospensione, ove necessario, del farmaco ritenuto presumibilmente responsabile.

Tale rassegna si pone l'obiettivo di delineare quelle che, allo stato attuale delle conoscenze, sono le principali caratteristiche dei vari tipi di reazioni avverse da farmaci che più frequentemente coinvolgono il tessuto cutaneo.

ERUZIONI ESANTEMATOSE

Eruzioni più frequentemente esantematose o maculo-papulose, a volte eczematose, psoriasiformi o simil-lichenoidi, sono conosciute anche come "**rash o eruzioni da farmaci**" e **rappresentano la forma più comune di reazioni avverse che coinvolgono la cute**. *L'eruzione si presenta generalmente tra 4 e 14 giorni dopo la prima somministrazione (a seguito di una fase di sensibilizzazione) di un nuovo farmaco², nei pazienti già esposti e "sensibilizzati", può apparire anche dopo 6-12 ore a seguito della risomministrazione dello stesso farmaco³. Il rash si risolve generalmente dopo pochi giorni dalla sospensione del farmaco.*

Di solito, tali tipi di eruzioni consistono in macule o papule, più raramente vescicole o pustole, che hanno generalmente una distribuzione simmetrica e coinvolgono la pelle risparmiando le mucose. Usualmente, l'eruzione interessa dapprima il tronco con successiva espansione centrifuga a livello degli arti prossimali. Le lesioni diventano progressivamente confluenti fino al possibile coinvolgimento di estese aree corporee. Si associano spesso prurito e febbre, in alcuni casi è possibile la progressione verso l'eritrodermia o reazioni più gravi^{2,3}. Esantemi disseminati e non complicati possono insorgere durante l'utilizzo di quasi ogni classe farmacologica, ma i farmaci che presentano un rischio maggiore sono: **allopurinolo, aminopenicilline, cefalosporine, sulfamidici, antiepilettici, antitubercolari, antiipertensivi**^{3,6}. Le infezioni virali possono aumentare l'incidenza di comparsa di rash morbilliformi, come evidenziato da casi di mononucleosi infettiva concomitante all'utilizzo di ampicillina². Sebbene il meccanismo patogenetico non sia ancora del tutto chiaro, il sospetto sembra deporre per una **reazione immunologica da ipersensibilità ritardata (tipo IV)**⁷. Un altro "pattern" di presentazione è caratterizzato dal cosiddetto **SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema) o Baboon Syndrome**, tipico esantema che coinvolge simmetricamente le aree flessorie o intertriginose degli arti (pieghe ascellari, interglutee, perigenitali) risparmiando le parti centrali del tronco, con raro coinvolgimento sistemico e più frequentemente associato all'assunzione di aminopenicilline⁸.

Un'altra forma esantematosa localizzata è rappresentata da un'**eruzione cutanea fissa (FDE)** che appare come una lesione solitaria o poche lesioni ben circoscritte, costituita da macule eritematose tondeggianti/ovalari e placche che interessano la pelle e/o le mucose. **Una caratteristica patognomonica è la ricomparsa sito-specifica della lesione dopo ogni nuova esposizione all'agente causale.** Spesso questo tipo di lesione, che in genere compare in un tempo compreso tra 30 minuti ad 8 ore dopo l'esposizione, è preceduta o accompagnata da *prurito o bruciore, associata a sintomi sistemici come malessere, febbre alta, nausea e artralgia*. Nella maggior parte dei casi tali lesioni insorgono dopo la somministrazione orale più che dopo quella parenterale ed i farmaci più comunemente responsabili sono: **pseudoefedrina, trimetoprim, tetracicline, barbiturici, sulfamidici, acido mefenamico, acido acetilsalicilico, ibuprofene e ossifenbutazone**⁹. Dati recenti suggeriscono che le caratteristiche di ricorrenza e sito-specificità delle lesioni possono essere solo in parte spiegate da una risposta immune, caratterizzata dalla riattivazione di cellule T della memoria tessuto-specifiche, che restano residenti a livello della pelle per lungo tempo dopo l'esposizione dell'antigene (farmaco)¹⁰.

ORTICARIA E ANGIOEDEMA

L'**orticaria è la seconda più comune forma di reazione cutanea farmaco-indotta**¹¹. I singoli pomfi possono essere localizzati su tutto il corpo e durano meno di 24 ore, scomparendo poi del tutto. Quando l'edema

interessa i tessuti sottocutanei è conosciuto come angioedema. Clinicamente, l'angioedema consiste di pomfi pallidi o rosati che interessano le aree dove la cute è più lassa, in particolare a livello del viso (guance, palpebre, labbra, orecchie) e dei genitali, ma anche mucosa orale, lingua, laringe e faringe; esso può perdurare per parecchi giorni. *Entrambi, possono complicarsi e dar luogo entro pochi minuti o poche ore ad anafilassi, che può portare al collasso respiratorio, shock e morte*^{6,12}. **Sono generalmente reazioni da ipersensibilità di tipo I mediate da anticorpi IgE.** Molti farmaci possono indurre orticaria: antibiotici (soprattutto la penicillina) e anestetici generali sono tipicamente causa di reazioni da ipersensibilità IgE-mediate¹³; al contrario FANS e ACE-INIBITORI rappresentano le due classi farmacologiche che più frequentemente causano reazioni farmaco-indotte non IgE-mediate¹⁴. Nello specifico, i FANS inducono orticaria mediante la loro azione farmacologica di inibizione dell'enzima COX-1 e conseguente generazione di leucotriene C4 con attivazione di cellule infiammatorie nei soggetti suscettibili¹⁵. Per quanto riguarda l'angioedema indotto da ACE-inibitori, questo dipenderebbe dall'incrementata permeabilità vascolare determinata dall'induzione della degradazione della bradichinina¹⁶.

ERITRODERMIA

Il termine si riferisce ad un sostenuto eritema generalizzato della pelle che interessa più del 90% della superficie corporea con un quadro variabile di desquamazione. Il prurito è presente in quasi tutti i pazienti¹⁷. È una sindrome rara ma grave che può essere accompagnata da sintomi sistemici come febbre, linfadenopatia e anoressia. Possibili complicanze includono ipotermia, perdita idroelettrolitica e infezioni. Nei casi farmaco-indotti l'esordio è tipicamente improvviso e la risoluzione del quadro più rapida che per le altre cause. **I principali farmaci implicati sono sulfamidici, cloroquina, penicillina, fenitoina, carbamazepina, allopurinolo e isoniazide**². Ad oggi il meccanismo patogenetico non è chiaro.

SINDROME DI STEVENS-JOHNSON E NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA

Considerate come varianti della stessa entità nosologica, differiscono solo in base al grado di interessamento cutaneo da parte delle lesioni che le caratterizzano¹, le quali sono scatenate dall'assunzione di determinati farmaci ma possono insorgere, anche se meno frequentemente, in seguito ad infezioni. **Sono tra le reazioni avverse cutanee più gravi**, talora rappresentano delle vere e proprie emergenze che possono mettere a rischio la vita. Il meccanismo patogenetico, verosimilmente immuno-mediato, *conduce alla morte dei cheratinociti risultante in un esteso danno epidermico generalizzato con interessamento erosivo anche delle mucose* e frequente coinvolgimento sistemico con scadimento delle condizioni generali¹⁸. La fase prodromica è caratterizzata da malessere, febbre, artralgia ed una sensazione pungente sulla cute

che precedono l'insorgenza di un rash petecchiale, maculopapuloso od orticarioide, il quale si diffonde per 3-4 giorni portando alla desquamazione. **Le principali caratteristiche cliniche sono esordio acuto e rapida progressione di lesioni cutanee e mucose dolorose che evolvono in bolle ed erosioni;** tipica la positività del segno di Nikolsky, che implica la formazione di bolle o il distacco epidermico a seguito dell'applicazione di una leggera pressione tangenziale sulla cute. Le lesioni appaiono dapprima tipicamente in regione presternale e sulla faccia, ma anche sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, con possibile successivo coinvolgimento della mucosa orale, labbra, congiuntiva, genitali ³. *La classificazione attualmente utilizzata prevede la suddivisione in 3 gruppi, a seconda che il distacco epidermico coinvolga fino al 10% (SJS), tra 11-30% (sovrapposizione SJS/TEN), più del 30% (TEN) della superficie corporea*¹⁹. Come già accennato, almeno il 70% dei casi di SJS e TEN rappresentano reazioni avverse ai farmaci, **antibiotici, FANS, antiepilettici, allopurinolo e nevirapina** sono quelli associati ad un rischio maggiore (dettagli nella Tabella. 1) ²⁰. **La maggior parte dei casi di TEN sono strettamente associati all'assunzione di farmaci**, tanto che in oltre il 95% dei pazienti che hanno sviluppato tale tipo di reazione è stata evidenziata una precedente esposizione, **mentre la relazione causale tra farmaci e SJS è meno forte (≈ 50%)**¹. Inoltre il sospetto di una suscettibilità genetica implicata nello sviluppo di SJS/TEN è in linea con il concetto di una risposta immuno-mediata in cui i genotipi HLA (HLA-B*1502, HLA-B5801, HLA-B*5701) sono coinvolti nella presentazione dell'antigene (farmaco), come dimostrato dalla stretta correlazione tra HLA-B*1502 e lo sviluppo di SJS/TEN indotto da carbamazepina nella popolazione asiatica ²¹⁻²⁴.

Tabella 1. Farmaci più frequentemente implicati nell'insorgenza di SJS/TEN

Gruppo	Farmaci
Antibatterici	Sulfamidici, penicilline, cefalosporine, chinoloni, vancomicina
Antiepilettici	Fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, valproato, lamotrigina
FANS	Aspirina, piroxicam, diclofenac, fenilbutazone
Antiretrovirali	Nevirapina, inibitori delle proteasi, abacavir
Antitubercolari	Isoniazide, etambutolo
Antigottosi	Allopurinolo
Antimalarici	Chlorochina

FANS = farmaci anti-infiammatori non steroidei; SJS = Stevens–Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

PUSTOLOSÌ ESANTEMATOSA ACUTA GENERALIZZATA (AGEP)

Il termine indica reazioni pustolose acute (simili alla psoriasi pustolosa) indotte da farmaci in pazienti senza una storia clinica di psoriasi. Caratteristica della AGEP è una reazione eritemato-edematosa diffusa seguita dalla rapida comparsa di numerose piccole (<5mm) pustole sterili non-follicolari, localizzate a livello del tronco e degli arti, con particolare predilezioni per le zone flessorie²⁵. L'esantema è generalmente accompagnato da febbre, prurito o bruciore, linfadenopatia; inoltre leucocitosi, riduzione della clearance della creatinina, ipocalcemia e lieve aumento delle transaminasi sono spesso presenti. Raro è il coinvolgimento delle mucose e degli organi viscerali^{26,27}. In genere il tempo di esordio del rash, variabile da farmaco a farmaco, avviene non più tardi di 5 giorni e spesso nel giro di 48 ore dopo l'assunzione dell'agente responsabile. La risoluzione delle manifestazioni cutanee e sistemiche avviene generalmente nel giro di 1-3 giorni (talora fino a 5 giorni) a seguito della sospensione del farmaco responsabile, tale fase è caratterizzata da un tipico pattern di desquamazione. La maggior parte dei casi di AGEP è indotta da farmaci, le classi più frequentemente correlate alla sua insorgenza sono antibiotici (**aminopenicilline, macrolidi, chinoloni, sulfamidici**) e **FANS; altri farmaci responsabili terbinafina, carbamazepina, cloroquina, diltiazem**²⁵. La presenza di alplotipi HLA B51, DR11 e DQ3, riscontrati con maggiore frequenza nei soggetti affetti da AGEP rispetto alla media della popolazione, sembra suggerirne una certa suscettibilità genetica²⁸.

REAZIONE DA FARMACO CON EOSINOFILIA E SINTOMI SISTEMICI (DRESS)

Si riferisce ad una rara reazione avversa potenzialmente pericolosa per la vita, la quale si presenta con febbre, anomalie ematologiche (eosinofilia o linfociti atipici) e coinvolgimento degli organi interni²⁹. La presentazione cutanea può essere polimorfa, più comunemente rappresentata da un rash morbilliforme ad **esordio ritardato (in genere 2–6 settimane dopo la prima somministrazione del farmaco) che si manifesta come un esantema maculare diffuso e pruriginoso**. Generalmente, l'esantema, che coinvolge inizialmente il volto con tipica distribuzione periorbitaria, tronco ed estremità superiori, e in seguito anche le estremità inferiori, assume progressivamente un carattere edematoso infiltrativo^{30,31}. Il processo infiltrativo interessa successivamente gli organi viscerali, con un pattern di infiammazione interstiziale che coinvolge fegato nel 70% dei casi, reni e polmoni in percentuali inferiori³². La febbre precede il rash di 1–2 giorni, una linfadenopatia cervicale, ascellare ed inguinale, può essere riscontrata in oltre il 70% dei pazienti durante la fase precoce della malattia³. La patogenesi ad oggi non è completamente chiara, tuttavia è stata ipotizzata una risposta autoimmune contro la cute o le cellule epatiche, scatenata dall'accumulo di metaboliti nocivi a causa di un difettivo processo di detossificazione³³. Inoltre, nello sviluppo della DRESS giocherebbe un ruolo anche una predisposizione genetica legata alla presenza di specifici alplotipi HLA, come dimostrato dalla forte associazione allopurinolo - DRESS e la presenza di HLA-B*5801³⁴. I farmaci più frequentemente

coinvolti nello sviluppo di DRESS sono: **allopurinolo, antiepilettici (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, lamotrigina e valproato, zonisamide), antibiotici, abacavir, inibitori di pompa protonica**^{35,36}.

PUNTI CHIAVE

LE REAZIONI AVVERSE CUTANEE SONO FREQUENTI NEL 2-3% DEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI E IN CIRCA IL 5% DI QUESTI SONO POTENZIALMENTE FATALI

MOLTI FARMACI POSSONO INDURRE REAZIONI CUTANEE MA FANS, ANTIBIOTICI E ANTIEPILETTICI SONO QUELLI PIÙ FREQUENTEMENTE COINVOLTI

LE MANIFESTAZIONI CUTANEE DA FARMACI POSSONO ESSERE IMMUNO-MEDIATE O LEGATE A CAUSE NON IMMUNOLOGICHE COME TOSSICITÀ CUMULATIVA, FOTOSENSIBILITÀ O INTERAZIONE CON ALTRI MECCANISMI METABOLICI

LE REAZIONI AVVERSE CUTANEE “SEVERE” INCLUDONO LA SINDROME DI STEVENS-JOHNSON, LA NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA, LA REAZIONE DA FARMACO CON EOSINOFILIA E SINTOMI SISTEMICI E LA PUSTOLOSI ESANTEMATOSA ACUTA GENERALIZZATA

POSSIBILI FATTORI GENETICI CAUSANO SUSCETTIBILITÀ ALLE REAZIONI AVVERSE CUTANEE “SEVERE”

IL TRATTAMENTO DELLE REAZIONI AVVERSE CUTANEE DA FARMACI SI BASA SULLA SOSPENSIONE DELL’AGENTE RESPONSABILE, LADDOVE NEL CASO DI FORME SEVERE E POTENZIALMENTE FATALI È DA CONSIDERARE ANCHE L’UTILIZZO DI CORTICOSTEROIDI ED EVENTUALI ALTRI TRATTAMENTI DI SUPPORTO

L’EDUCAZIONE DEL PAZIENTE NELL’EVITARE UNA RI-ESPOSIZIONE AL FARMACO RITENUTO RESPONSABILE È CRUCIALE

Bibliografia

1. French LE, Prins C (2013) Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorrizo JL, Schaffer JV (eds) *Dermatology*, vol 3, 3rd edn. Elsevier, New York, pp 319–334.
2. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med*. 2016 Mar; 28:17-24.
3. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86.
4. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:399–423.
5. Bircher AJ, Scherer K (2010) Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 94(4): 711–725.
6. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:123–9.
7. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007; 30:1011–30.
8. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ (2004) Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 51(5-6):297–310.
9. Shiohara T (2009) Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9(4):316–321.
10. Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R (2014) Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*.
11. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53:357–79.
12. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97:98–105.
13. Criado PR, Criado RF, Valente NY, Queiroz LB, Martins JE, Vasconcellos C. The inflammatory response in drug-induced acute urticaria: ultrastructural study of the dermal microvascular unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:1095–9.
14. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 2012; 61:545–57.
15. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:245–51.
16. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999; 44:21–5.
17. Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol* 2005; 5:5.
18. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, SCAR Study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138:1019–24.
19. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C (1993) Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129:92–96.
20. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13:625–45.
21. Chung WH, Hung SI, Chen YT (2007) Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7(4): 317–323.

22. Harp JL, Kinnebrew MA, Shinkai K. Severe cutaneous adverse reactions: impact of immunology, genetics, and pharmacology. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33:17–27.
23. Wei CY, Ko TM, Shen CY, Chen YT. A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27:132–41.
24. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, Tai CT, Wu SL, LuCH, HsuYC, YuHY, RoLS, LuCT, ChuCC, TsaiJJ, Su YH, Lan SH, Sung SF, Lin SY, Chuang HP, Huang LC, Chen YJ, Tsai PJ, Liao HT, Lin YH, Chen CH, Chung WH, Hung SI, Wu JY, Chang CF, Chen L, Chen YT, Shen CY, Taiwan SJSC (2011) Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 364(12):1126–1133.
25. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC (2001) Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 28(3):113–119.
26. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, Plantin P, Claudy A, Delavierre C, Vaillant L et al (1991) Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127(9):1333–1338.
27. Leclair MA, Maynard B, St-Pierre C (2009) Acute generalized exanthematous pustulosis with severe organ dysfunction. *CMAJ* 181(6-7):393–396.
28. Bernard P, Lizeaux-Parneix V, Miossec V et al (1995) HLA et prédisposition génétique dans les pustuloses exanthématiques (PEAG) et les exanthèmes maculo-papuleux (EMP). *Ann Dermatol Venerol* 122: S38–S39.
29. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.e1–693.e14.
30. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 2010;94: 743–59.
31. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Choi DC, Lee BJ. Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and Stevens–Johnson syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2:123–6.
32. Shiohara TTR, Kano Y (2007) Drug hypersensitivity. In: Pichler W (ed) *Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation*, vol 1. Karger, Basel, pp pp 251–266.
33. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T (2009) Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 182(12): 8071–8079.
34. Dao RL, Su SC, Chung WH. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy* 2015; 5:59–67.
35. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169:1071–80.
36. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81:15–21.