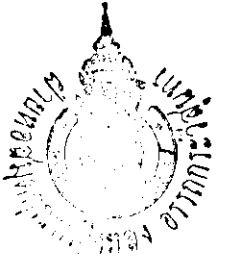
ผื่นแพ้ยาที่มีลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma



ฉลงานอาจารย์

บทความปริทัศน์

ผื่นแพ้ยาที่มีลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma

เสาวรัตน์ เอื้อเพิ่มเกียรติ[1]
ธวัชชัย เชื้อประไพศิลป์[2]

Abstract :

Drug eruptions with a histopathological change mimicking cutaneous lymphoma, a review

Auepemkiate S,Chuaprapaisilp T.

Department of Pathology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

Songkla Med J 1998; 16(4): 237-243

Drug eruptions are important complications of drug use and may cause fatal outcomes. Cutaneous adverse drug reaction with a histopathological change mimicking cutaneous lymphoma has a high mortality rate and may be incorrectly diagnosed as cutaneous lymphoma. The present paper is a review of clinical presentation, histopathology and treatment of these drug eruptions. Drug eruptions can be classified into two clinicopathological types:- hypersensitivity syndrome with a histology mimicking mycosis fungoides and pseudolymphoma. The skin lesions of the first are morbilliform rash, papules or erythroderma with facial and periorbital edema. Fever, arthralgia, lymphadenopathy, infectious mononucleosis-like blood picture and visceral organ involvement are associated systemic manifestations. The most common implicated drugs are anticonvulsants and sulfonamides. The skin lesions of pseudolymphoma are papules, nodules or plaques with insidious onset. A delayed cutaneous lymphoma may be a consequence. Cessation of the drugs and prompt steroid therapy are crucial for saving life.

Key words : *Drug eruptions, hypersensitivity syndrome, pseudolymphoma*

[1] พ.บ., อ.ว. ตจวิทยา, อาจารย์ ภาควิชาพยาธิวิทยา, [2]พ.บ., ว.ว. ตจวิทยา, รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 16 มิถุนายน 2541 รับลงตีพิมพ์วันที่ 22 กันยายน 2541

บทคัดย่อ :

ผื่นแพ้ยาเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาซึ่งมีหลากหลายชนิดและมีผื่นแพ้ยาชนิดหนึ่งที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma บางรายมีความรุนแรงมาก และมีอัตราตายสูง ซึ่งอาจวินิจฉัยผิดเป็น cutaneous lymphoma ผู้เขียนได้รวบรวมบทความเกี่ยวกับผื่นแพ้ยาชนิดนี้ในแง่อาการทางคลินิก ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและการรักษา ซึ่งอาจแบ่งตามลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยา ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มหนึ่งเป็นผื่นแพ้ยาที่มีอาการทางคลินิกเป็น hypersensitivity syndrome และมีลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย mycosis fungoides เป็นผื่นแดงราบทั่วไป และมีตุ่มนูนเล็ก ๆ รวมกัน หรือเป็นผื่นบวมแดงทั่วตัว ผู้ป่วยมีหน้าบวม ตาบวม ไข้ ปวดข้อ ความผิดปกติของเม็ดเลือด และอวัยวะภายในต่าง ๆ ยาที่พบบ่อยว่าเป็นสาเหตุ ได้แก่ ยากันชักและยากลุ่ม sulfonamide กลุ่มสองเป็นผื่นแพ้ยาที่มีลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยาแบบ pseudolymphoma เกิดขึ้นช้า ๆ เป็นตุ่มนูนตุ่มเดียวหรือหลาย ๆ ตุ่ม แม้ว่าผื่นแพ้ยาทั้งสองกลุ่มนี้จะพบน้อย แต่อันตรายถึงชีวิต และบางรายเปลี่ยนแปลงไปเป็น cutaneous lymphoma ได้ การวินิจฉัยที่ถูกต้องมีความสำคัญมากเพราะการหยุดยาและการรักษาได้ทันท่วงที สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้

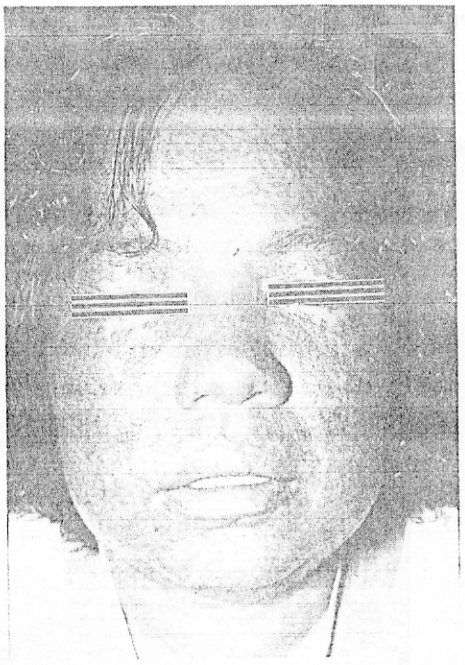
บทนำ

ผื่นแพ้ยา (Drug eruptions) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการ[illegible]ได้บ่อย เพราะยาเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับมนุษย์ ในการใช้รักษาโรค และปัจจุบันมีการใช้ยาเป็นจำนวนมาก การแพ้ยาสามารถแสดงอาการทางผิวหนังได้หลายรูปแบบ เช่น ผื่นแดงราบทั่วไป ผื่นแบบลมพิษ ผื่นแบบเอ็กซีม่า ผื่นตำคล้ำติดแน่น ผื่นแพ้แสง และผื่นชนิดอื่น ๆ บางชนิดแพ้แบบรุนแรง ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ มีการแพ้ยาบางชนิดที่แพทย์มักไม่ค่อยคิดถึงสาเหตุจากการแพ้ยา การแพ้ชนิดนี้จะมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma และ/หรืออาจเปลี่ยนไปเป็น cutaneous lymphoma ได้ ซึ่งแม้ว่าจะเกิดขึ้นไม่มากนัก แต่อัตราการเสียชีวิตสูงมาก และอาจวินิจฉัยผิด ดังนั้นถ้าสามารถวิเคราะห์และวินิจฉัยโรคได้รวดเร็ว ถูกต้อง และรักษาได้ทันท่วงที จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

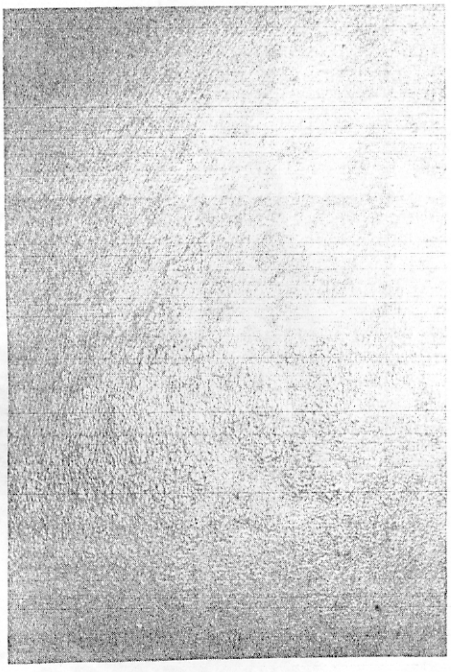
ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของ cutaneous lymphoma มีหลายรูปแบบ แต่ลักษณะที่จำเพาะช่วยในการวินิจฉัย cutaneous T-cell lymphoma หรือ mycosis fungoides คือการมี lymphocyte ตอดแนวไต้ต่อชั้น basal และไต่ขึ้นไปในชั้น epidermis เป็นเซลล์เดี่ยว ๆ เรียกว่า epidermotropism หรือรวมกันเป็นกลุ่ม ๆ เรียกว่า pautrier microabscess และ lymphocyte มี hyperconvoluted nucleus[1] สำหรับ cutaneous B-cell lymphoma ลักษณะจุลพยาธิวิทยาประกอบด้วย lymphocyte ที่มี pleomorphic nucleus ขนาดใหญ่ มี mitosis มาก รวมกันเป็นกลุ่ม ๆ กระจายทั่วไปใน dermis[2] บทความนี้ได้รวบรวมเกี่ยวกับผื่นแพ้ยาที่มีลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma รวมทั้งลักษณะทางคลินิกและการรักษา เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาต่อไป

ผื่นแพ้ยาลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย cutaneous lymphoma อาจแบ่งตามอาการทางคลินิกที่ต่างกันอย่างชัดเจน และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ได้เป็น 2 รูปแบบคือ

1. ผื่นแพ้ยาที่มีกลุ่มอาการทางคลินิกเป็น Hypersensitivity syndrome[3] และลักษณะจุลพยาธิวิทยาคล้าย mycosis fungoides อาการเกิดขึ้นประมาณ 2 เดือนหลังได้รับยาครั้งแรก (ประมาณ 10 วันถึง 6 เดือน) ขึ้นกับชนิดของยา แต่ถ้าเป็นการได้รับยาซ้ำ จะปรากฏอาการเร็วขึ้น อัตราตายร้อยละ 10 ถึง 38[3-5] ลักษณะทางผิวหนัง เริ่มต้นด้วยผื่นแดงราบทั่วไป และตุ่มนูนเล็ก ๆ รวมกัน (morbilliform eruption) คล้ายผื่นแพ้ยาทั่วไปที่พบบ่อย ๆ ต่อมากลายเป็นตุ่มนูนใหญ่ขึ้น หรือบางครั้งเป็นผื่นแดงบวม มักเป็นที่หน้า ลำตัวช่วงบน แขน และลามลงมาช่วงล่าง และขา หรือเป็นผื่นแดงลอกทั่วตัว (erythroderma)[6-9] อาจพบเป็นตุ่มน้ำใสเกิดขึ้นได้ หลังจากนั้นผิวหนังจะลอกเป็นขุย และหลุดลอกออก ลักษณะเด่นคือมีหน้าบวมโดยเฉพาะรอบดวงตา[6-9] ดังรูปที่ 1,2 อาจมีตุ่มหนอง เล็ก ๆ ที่รูขุมขน แต่พบจำนวนไม่มากนัก ไม่เหมือนผื่นแพ้ยาแบบมีหนอง[9] (pustular drug eruption) บางรายอาจมีผื่นแบบ erythema multiforme หรือ toxic epidermal necrolysis[6] อาจมีรอยโรคที่เยื่อบุ ทำให้ริมฝีปากอักเสบและลอก รวมถึงมีการอักเสบภายในปากได้[7] ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ไข้ ซึ่งปรากฏในระยะแรกประมาณ 38-39 องศาเซลเซียส[10] อาจมีปวดข้อ ข้ออักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออักเสบ และต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัวและกดเจ็บ



รูปที่ 1



รูปที่ 2

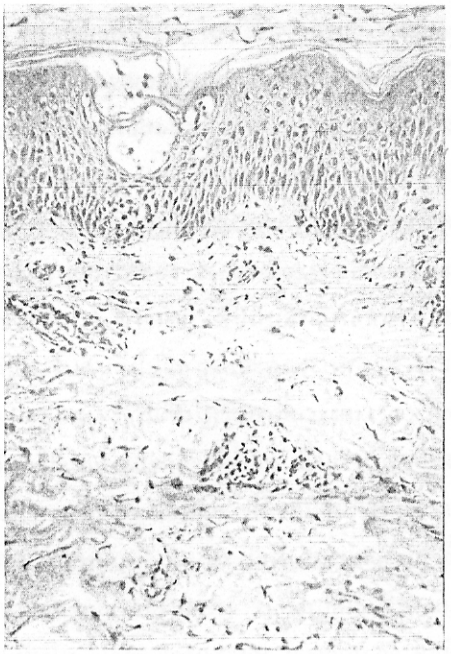
รูปที่ 1, 2 ผื่นแดงราบทั่วไปและตุ่มนูนเล็ก ๆ รวมกัน และอาการหน้าบวม, ตาบวม

ลักษณะจุลพยาธิวิทยาที่ผิวหนัง พบ lymphocyte และ atypical lymphocyte ที่มี irregular hyperchromatic nucleus ซึ่งเหมือน malignant cell จำนวนมากรอบหลอดเลือด เป็น band like ใน dermal papilla และไต่ขึ้นไปใน epidermis เป็น epidermotropism และ pautrier microabscess เหมือนใน mycosis fungoides[2] เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน พบว่าเป็น lymphocyte ที่มี convoluted nucleus[6-8,11] อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่ผิวหนังอาจเป็นแบบ vasculitis[12] หรือมีเพียง lymphocyte ล้อมรอบหลอดเลือดและกระจายทั่วไปใน dennis[6,7,13] ดังรูปที่ 3,4 ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลือง อาจเป็นแบบ benign lymphoid hyperplasia ซึ่งโครงสร้างยังดี หรือโครงสร้างถูกทำลาย และมีเซลล์หลาย ๆ ชนิดทั้ง atypical lymphocyte, plasma cell, histiocyte และ eosinophil เข้ามาแทรก มีเซลล์ตายและเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวจำนวนมาก คล้ายใน malignant lymphoma แต่ต่อมน้ำเหลืองเหล่านี้จะยุบไปช้า ๆ หลังหยุดยา

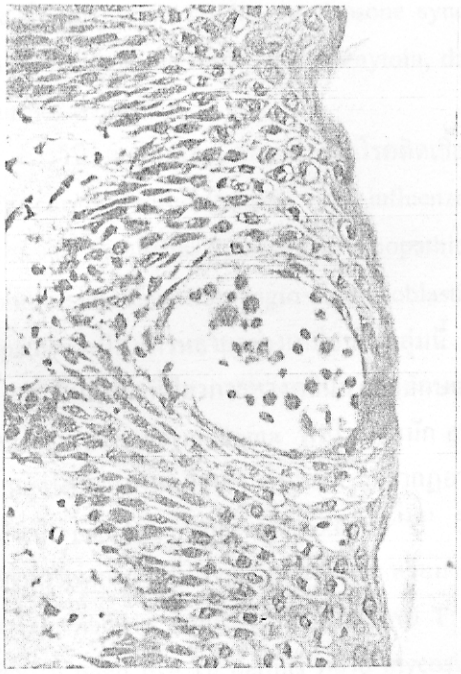
ตับ เป็นอวัยวะภายในสำคัญที่ถูกทำลายบ่อยที่สุด[8] อาจมีตับโต ตับอักเสบ เอ็นซัยม์ของตับ (transaminase) จะสูงขึ้น ลักษณะจุลพยาธิวิทยาพบว่ามี eosinophil และ granuloma แทรกในเนื้อตับและเซลล์ตับตาย ในรายที่มีเซลล์ตับตายจำนวนมากและหลาย ๆ จุดทำให้เกิดภาวะตับวาย ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญที่สุดในการแพ้ยาแบบนี้[5] นอกจากนี้อาจพบ eosinophil เข้าไปแทรกในอวัยวะภายในอื่น ๆ และมีการตายของเซลล์ ทำให้เกิดการอักเสบที่ไต ปอด หัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ ต่อมไทรอยด์และสมองคล้ายใน hypereosinophilic syndrome ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวาย หายใจลำบาก และตายได้ ยาแต่ละชนิดทำอันตรายต่ออวัยวะภายในต่าง ๆ กัน เช่น ตับจะถูกทำลายมากในผู้ป่วยที่ได้รับ dapsone ขณะที่ไตจะถูกทำลายมากในผู้ป่วยที่ได้รับ allopurinol[14] เมื่อตรวจเลือด พบ eosinophil และ atypical lymphocyte จำนวนมากคล้ายกับในโรค infectious mononucleosis[8] บางรายงานจึงเรียกกลุ่มอาการแพ้ยาแบบนี้ว่า drug rash with eosinophilia and systemic symptoms หรือเรียกว่า infectious mononucleosis-like syndrome

ในรายที่อาการไม่รุนแรงมาก อาการจะค่อย ๆ ดีขึ้นเมื่อหยุดยาภายในเวลาหลายสัปดาห์ ผิวหนังจะค่อย ๆ ลอกเป็นขุยและหลุดลอกออกไป การรักษาใช้ steroid ทาที่ผิวหนังก็เพียงพอแล้ว แต่ถ้าอาการรุนแรงมาก อวัยวะภายในถูกทำลายมาก ต้องให้ systemic steroid[8] และถ้าได้รับยาใหม่ อาการต่าง ๆ จะปรากฏขึ้นใหม่ ดังนั้นจุดสำคัญคือต้องวินิจฉัยให้ได้ว่าแพ้ยาอะไร และหยุดยาโดยเร็วที่สุด หรือหยุดยาทันทีเมื่อผู้ป่วยมีไข้ หรือมีอาการคล้าย

ไข้หวัดใหญ่ โดยเฉพาะพวกที่ได้รับยาไปแล้วประมาณ 4 สัปดาห์ ผื่นแพ้ยาลักษณะนี้ มีรายงานว่าเปลี่ยนแปลงเป็น cutaneous lymphoma หลังจากปรากฏอาการครั้งแรกประมาณ 4 ปี[15]



รูปที่ 3



รูปที่ 4

รูปที่ 3, 4 atypical T lymphocytes ใน dermal papillae และไต่ขึ้นไปใน epidermis

ยาที่เป็นสาเหตุบ่อยที่สุดได้แก่ ยากันชัก phenytoin ยาตัวอื่น ๆ เช่น phenobarbital[16], carbamazepine[17], lamotrigine[10], felbamate[18], ยากลุ่ม sulfonamide[18] และ sulfone[18] เช่น sulfamethoxazole, dapsone, sulfasalazine นอกจากนี้ยังมี sorbinil[19], minocycline[20], zalcitabine[21], calcium channel blocker[22], allopurinol[14], ranitidine[23], thalidomide[24], mexiletine[8] และกลุ่ม NSAIDS เช่น piroxicam[18]

Phenytoin เป็นยากันชักที่ใช้บ่อย ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้บ่อยประมาณร้อยละ 19 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ส่วนใหญ่เป็นแบบผื่นแดงราบทั่วไป และมีตุ่มนูนเล็ก ๆ รวมกัน มักไม่รุนแรง มีส่วนน้อยเป็นแบบผื่นแดงลอกทั่วตัว (exfoliative dermatitis) ส่วนการแพ้ยาแบบ hypersensitivity syndrome เกิดน้อย[6,25,26] ประมาณ 1:1000 ถึง 1:10,000 แต่รุนแรง และอัตราตายสูงถึงร้อยละ 38 การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ต้นและรักษาอย่างรวดเร็วจึงเป็นสิ่งสำคัญมาก ผู้ป่วยจะมีไข้หลังได้รับยาครั้งแรกประมาณ 3 สัปดาห์ จากนั้นภายใน 1-2 วัน เกิดผื่นและต่อมน้ำเหลืองโตต่อมาตับอักเสบ และบางรายเซลล์ตับตายอย่างรุนแรง หรือมีไตอักเสบร่วมด้วย

Phenobarbital[16] และ **carbamazepine**[17] ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบ hypersensitivity syndrome ได้เช่นเดียวกัน โดย carbamazepine ทำให้มีโอกาสเกิดการแพ้ยา 1 ถึง 4.1 ต่อ 10,000 phenytoin, phenobarbital และ carbamazepine มี cross reactivity ซึ่งกันและกัน แต่ไม่มี cross reactivity กับกลุ่ม sulfonamide[25] ยาทั้ง 3 ตัวนี้เป็นสารประกอบ aromatic ถูก metabolized โดย cytochrome P450 ได้ arene oxide (arylamine) ซึ่งจะถูกทำลายพิษโดย epoxide hydrolase ในคนที่ epoxide hydrolase บกพร่องทำให้ arene oxide คั่งและ arene oxide สามารถรวมตัวกับ macromolecule ภายในเซลล์ เซลล์จึงเสียหน้าที่ และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผิดไป ทำให้เกิดการแพ้ยาขึ้น ความบกพร่องของ epoxide hydrolase สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal ดังนั้นจึงพบกลุ่มแพ้ยาในเชื้อชาติและครอบครัวเดียวกันได้บ่อย

Dapsone[18] เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเรื้อน และโรคผิวหนังอื่น ๆ ซึ่งยังใช้อย่างแพร่หลาย ก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง ที่พบบ่อยที่สุดคือ hemolysis ส่วนการแพ้ยาแบบ hypersensitivity syndrome เป็น idiosyncratic พบได้ไม่บ่อยนัก แต่อันตรายถึงตายได้ ถ้าไม่หยุดยา อาการมักปรากฏหลังได้ยาประมาณ 4 สัปดาห์หรือมากกว่านั้น (ขณะที่การแพ้ sulfonamide ปรากฏอาการภายใน 10 วัน) อาการผื่นแดงราบทั่วไปจะหายไปภายใน 2 สัปดาห์หลัง

หยุดยา แต่บางรายอาจกลายเป็น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis ซึ่งทำให้อัตราตายเพิ่มขึ้น กลไกการแพ้ยาแบบนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปรกติของการ metabolize และ detoxify สาร dapsone ถูก metabolized โดยวิธี N-hydroxylation และ N-acetylation N-hydroxylation เป็นขั้นตอนแรกที่ทำให้ได้ toxic intermediate metabolite เช่น nitrosamine ซึ่งทำให้เกิด hemolytic anemia และ methemoglobinemia และอาจเป็นตัวสำคัญที่ทำให้เกิด hypersensitivity syndrome คนแต่ละคนมีปริมาณและคุณภาพของ N-hydroxylation enzyme (cytochrome P450) ต่างกัน ขึ้นกับอิทธิพลของพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ในคนที่มีปริมาณและคุณภาพการทำงานของ cytochrome P450 มากร่วมกับได้รับยาที่กระตุ้น cytochrome P450 ทำให้ได้ toxic metabolite เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด hypersensitivity syndrome อนึ่งขบวนการ N-acetylation ประกอบด้วยกลุ่ม slow และ fast acetylation ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด hypersensitivity syndrome ต่อ sulfonamide โดยกลุ่มที่เป็น slow acetylator phenotype จะมีอัตราเสี่ยงในการเกิด hypersensitivity syndrome ต่อ sulfonamide เพิ่มขึ้น ดังนั้นบางรายงานจึงเรียกการแพ้ยาแบบ hypersensitivity syndrome ว่า phenytoin syndrome, dapsone syndrome หรือ allopurinol syndrome เมื่อเกิดจาก phenytoin, dapsone หรือ allopurinol ตามลำดับ

การวินิจฉัยแยกโรค ต้องแยกจากโรคติดเชื้อต่าง ๆ ก่อน เช่น Epstein-Barr virus, hepatitis virus, influenza นอกจากนี้ต้องแยกจาก cutaneous lymphoma, idiopathic hypereosinophilic syndrome และ angio-immunoblastic lymphadenopathy ซึ่งมีอาการหลายอย่างเหมือนในกลุ่มนี้

2. ผื่นแพ้ยาที่มีอาการทางคลินิก และลักษณะจุลพยาธิวิทยา แบบ pseudolymphoma พบไม่บ่อยนัก อาการเริ่มเป็นช้า ๆ หลังได้รับยาเป็นเดือน ๆ ถึงเป็นปี ปรากฏอาการเฉพาะที่ผิวหนังเป็น papules, plaque หรือ nodules[8,11,27] ซึ่งอาจมีเพียงตุ่มเดียว หรือหลาย ๆ ตุ่ม กระจายทั่วร่างกาย หรือบางครั้งอาจเป็นผื่นแดงลอกทั่วตัว ลักษณะจุลพยาธิวิทยาพบ T lymphocyte รวมตัวเป็น band like ใน dermis คล้าย mycosis fungoides และบางรายเป็น B lymphocyte รวมตัวเป็นกลุ่ม ๆ กระจายทั่วไปใน dermis (nodular pattern) ผู้ป่วยอาจมีต่อมน้ำเหลืองโตซึ่งเป็นแบบ benign lymphoid hyperplasia หรืออาจเป็นแบบ pseudolymphoma อวัยวะภายในอื่น ๆ ปรกติ ผลการตรวจเลือดทั้ง complete blood count และทางชีวเคมีปรกติ รอยโรคที่ผิวหนังจะหายไปภายในเวลาไม่กี่สัปดาห์หลังหยุดยา และบางรายเปลี่ยนไปเป็น cutaneous lymphoma ในภายหลัง

ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ยาแบบ pseudolymphoma ที่พบบ่อยได้แก่ hydantoin และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin นาน ๆ เป็น malignant lymphoma มากกว่าคนอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับยา 10 เท่า[25,29] ดังนั้นจึงควรมีการตรวจกรองเพื่อหาว่าเป็น malignant lymphoma หรือไม่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยานาน ๆ กลไกการเกิดโรคอาจเกิดจากยาทำให้ T suppressor ลดลงและ T helper เพิ่มขึ้น จึงกระตุ้นให้เกิด lymphoproliferation

นอกจากนี้ยาตัวอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบ pseudolymphoma ได้แก่ butobarbital[8], carbamazepine[27], thioridazine[8], d-penicillamine[8], amiloride[8], hydrochlorothiazide[8], atenolol[30], angiotensin converting enzymes[31], cyclosporine[32], amitriptyline[33], fluoxetine[33] และ allopurinol[34]

สรุป

แม้ผื่นแพ้ยาทั้ง 2 แบบจะพบได้ไม่บ่อย แต่บางรายอาจรุนแรงถึงตาย หรือเปลี่ยนเป็น cutaneous lymphoma ในภายหลังได้ ดังนั้นหากสามารถรวบรวมประวัติการใช้ยาต่าง ๆ ร่วมกับลักษณะทางคลินิกและจุลพยาธิวิทยา จะช่วยให้วินิจฉัยได้ถูกต้อง ซึ่งเป็นจะประโยชน์กับผู้ป่วยอย่างมาก ในการช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิต และระมัดระวังไม่ใช้ยานั้น ๆ ซ้ำอีก

เอกสารอ้างอิง

1. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma) : a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. Am J Surg Pathol 1994; 18: 645-667.
2. Lever WF, Lever GS. Non-hodgkin's lymphoma. In: Histopathology of the skin. 7th ed., J.B. Lippincott company: philadelphia, 1990; 810-818.

3 Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms : DRESS). Seminars in cutaneous medicine and surgery. 1996; 15: 250-257.

4 Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272-1283.

5 Parker WA, Shearer CA. Phenytoin hepatotoxicity : a case report and review. Neurology 1979; 29: 175-178.

6 D' Incan M, Souteyrand P, Bignon Y, et al. Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic and immunologic aspects of Sezary syndrome. Arch Dermatol 1992; 128: 1371-1374.

7 Harris D, Ostlere L, Byrkley C, et al. Phenytoin induced pseudolymphoma. A report of a case and review of the literature. Br J Dermatol 1992; 127: 403-406.

8. Kardaun S, Scheffer E, Vermeer B. Drug induced pseudolymphomatous skin reactions. Br J Dermatol 1988; 118: 545-552.

9 Vittorio C, Muglia : Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med 1995; 155: 2285-2290.

10. Jones D, Chhiap V, Resor S, et al. Phenytoin-like hypersensitivity associated with lamotrigine. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 1016-1018.

11. Wolf R, Kahane E, Sandbank M. Mycosis fungoides - like lesions associated with phenytoin therapy. Arch Dermatol 1985; 121: 1181-1182.

12. Targan SR, Chassin MRG, Guze LB. Dilantin-induced disseminated intravascular coagulation with purpura fulminans. Ann Int Med 1975; 83: 227-230.

13. De Vriese A, Philippe J, Van Renterghem D, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome : Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 1995; 74: 144-151.

14. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol 1979; 1: 365-374.

15. Harrington W, Kissaine J, Saltzstein S : Lymphoma or drug reaction occurring during hydantoin therapy for epilepsy. Am J Med 1962; 32: 286-297.

16. McGeachy TE and Bloomer WE. The phenobarbital sensitivity syndrome. Am J Med 1953; 14: 600-604.

17. Tennis P and Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate : A record linkage study. Neurology. 1997; 49: 542-546.

18. Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syn drome. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 346-349.

19. Spielberg S, Shear N, Cannon M, et al. In vitro assessment of a hypersensitivity syndrome associated with sorbinil. Ann Intern Med 1991; 114: 720-724.

20. Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, et al. Minocycline as possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction. Arch Dermatol 1995; 131: 490-491.

21. Tanerede-Bohin E, Grange F, Bournerias I, et al. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. Lancet 1996; 347: 971.

22. Stern R, Khalsa J. Cutaneous adverse reactions associated with calcium channel blockers. Arch Intern Med 1989; 149: 829-832.

23. Devuyst O, Lefebvre C, Geubel A, et al. Acute cholestatic hepatitis with rash and hypereosinophilia associated with ranitidine treatment. Acta Clin Belg 1993; 48: 109-114.

24. Bielsa I, Teixido I, Ribera M, et al: Erythroderma due to thalidomide. Report of two cases. Dermatology 1994; 189: 179-181.

25. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : In vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988; 82: 1826-1832.

26. Gennis M, Vemuri R, Burns E, et al : Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. Am J Med 1991; 91: 631-634.
27. Rijlaarsdam U, Scheffer E, Meijer C, et al. Mycosis fungoides-like lesions associated with phenytoin and carbamazepine therapy. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 216-220.
28. Anthony J. Malignant lymphoma associated with hydantoin drugs. Arch Neurol 1970; 22: 450-454.
29. LiF, Willard D, Goodman R, et al. Malignant lymphoma after diphenylhydantoin (dilantin) therapy. Cancer 1975; 36: 1359-1362.
30. Henderson C, Shamy H. Atenolol-induced pseudolymphoma. Clin Exp Dermatol 1990; 15: 119-120.
31. Perrot JL, Lanthier K, Cambazard F, et al. Premier cas de pseudolymphome epidermotrope induit pa le lisinopril. Nouv Dermatol 1995; 14: 446-447.
32. Brown M, Ellis C, Billing J, et al. Rapid occurrence of nodular cutaneous T-lymphocyte infiltrates with cyclosporine therapy. Arch Dermatol 1988; 124: 1097-1100.
33. Crowson N, Magro C: Antidepressant therapy. A possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. Arch Dermatol 1995; 131: 925-929.
34. Raymond J, Goldman H. An unusual cutaneous reaction secondary to allopurinol. Cutis 1988; 41: 323-326.