

---

**REPORTE DE CASO**


---

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919>

# Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante

*DRESS syndrome induced by anticonvulsants and fulminant hepatic failure*
**Recibido:** 21/07/2015. **Aceptado:** 29/04/2016.

**Héctor Fabio Londoño-Arcila<sup>1</sup> • María Alejandra Guerra-Pabón<sup>2</sup> • Cristhian David Hernández-Revelo<sup>2</sup> • Diego Fernando Hoyos-Samboni<sup>2</sup> • Katherine Vanessa Jiménez-Orrego<sup>2</sup>**
<sup>1</sup> Hospital Universitario San José - Unidad de Cuidados Intensivos - Popayán - Colombia.

<sup>2</sup> Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento Medicina Interna - Popayán - Colombia.

**Correspondencia:** Héctor Fabio Londoño-Arcila. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario San José. Carrera 6 No. 10N-142. Teléfono: +57 2 8234508, ext.: 358. Popayán. Colombia. Correo electrónico: hfabio70@gmail.com.

**| Resumen |**

El síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) es una reacción severa de hipersensibilidad inducida por el uso de medicamentos. Se han reportado más de 100 fármacos asociados a este síndrome y, aunque la mayoría de los pacientes tiene una evolución clínica favorable, cerca del 10% desarrolla falla orgánica múltiple e incluso culmina en la muerte. El presente artículo presenta un caso clínico de síndrome DRESS asociado a terapia anticonvulsivante que evolucionó a falla hepática fulminante; aquí se discuten la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, proceso diagnóstico y posible tratamiento.

**Palabras clave:** Anticonvulsivantes; Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; Ácido valproico; Fenitoína; Fallo hepático agudo (DeCS).

.....  
**Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, Hoyos-Samboni DF, Jiménez-Orrego KVo.** Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. Rev. Fac. Med. 2017;65(1): 165-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919>.

**| Abstract |**

The drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) is a severe hypersensitive reaction induced by the use of medications. More than 100 drugs associated with this syndrome have been reported and, although most patients have a favorable clinical course, about 10% develop multiple organ failure; some cases may result in the death of the patient. This paper presents a clinical case of DRESS syndrome associated with anticonvulsive therapy that evolved to fulminant hepatic failure. The etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic process and possible treatment of this condition are addressed.

**Keywords:** Anticonvulsants; Drug Hypersensitivity Syndrome; Valproic Acid; Phenytoin; Liver Failure, Acute (MeSH).

.....  
**Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, Hoyos-Samboni DF, Jiménez-Orrego KVo.** [DRESS syndrome induced by anticonvulsants and fulminant hepatic failure]. Rev. Fac. Med. 2017;65(1): 165-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919>.

**Presentación del caso**

Paciente masculino de 42 años con antecedente de alcoholismo crónico quien sufrió trauma craneoencefálico severo. En angiografía de cuatro vasos se evidenció dilatación aneurismática, por lo que se realizó un clipaje de aneurisma de arteria carótida y comunicante posterior sin complicaciones. En el postquirúrgico se inició manejo anticonvulsivante profiláctico con fenitoína sódica 250mg por vía endovenosa cada 24 horas durante 2 días; luego, se continuó en manejo ambulatorio con el mismo medicamento con dosis de 300 mg/día por vía oral.

Cuatro semanas después de iniciado el tratamiento, el paciente regresó con cuadro clínico consistente en fiebre, escalofrío, astenia, adinamia, hiporexia, convulsiones tonicoclónicas con pérdida de control de esfínteres, erupción cutánea y presencia de proteína C reactiva (PCR) de 26.3 mg/L; por lo cual, se diagnosticó hipersensibilidad a la fenitoína y se decidió sustituir por ácido valproico a dosis de 1g diario. Durante los siguientes dos días, el paciente presentó una evolución clínica favorable, sin convulsiones ni fiebre y descenso de la PCR a 13.1 mg/L, entonces se dio egreso. Sin embargo, a los 6 días presentó cuadro clínico de ictericia progresiva y generalizada, seguido de erupción maculopapular generalizada que comprometía en su mayoría la parte superior del tronco y el rostro, asociado a episodios febriles, coluria, deposiciones diarreicas no disintéricas y edema en miembros superiores e inferiores.

Dada la situación del paciente, se procede a realizar un examen físico en el cual se encontró presión arterial de 119/80 mmHg, pulso de 102 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/minuto, temperatura de 36°C y SaO<sub>2</sub> de 96%. Entre los hallazgos clínicos relevantes se evidenció eritema generalizado, presencia de habones y placas múltiples en la piel, abdomen doloroso a la palpación en hipocondrio derecho y adenopatías en región inguinal derecha. Los exámenes de laboratorio evidenciaron leucopenia

( $4.2 \times 10^3/uL$ ), linfocitosis ( $1.6 \times 10^3/uL$ ), eosinofilia ( $1.5 \times 10^3/uL$ ), anemia (hemoglobina: 10.3 g/dL), trombocitopenia (recuento plaquetario: 33 000) y alteraciones en pruebas de función hepática (ALT: 2042 UI/L, AST: 1213 UI/L, bilirrubina total: 23.8 mg/dL, bilirrubina directa: 18.4 mg/dL, bilirrubina indirecta: 5.4 mg/dL, fosfatasa alcalina: 808 u/L, deshidrogenasa láctica: 617 u/L, albúmina: 1.4 gr/dL, tiempo de protrombina: 31.8 s, tiempo parcial de trombina: 37.5 s, INR: 4.08), función renal (creatinina: 1.8 mg/dL, nitrógeno ureico: 29) y electrolíticas.

Con base en estos hallazgos, se plantearon diagnósticos de síndrome DRESS, falla hepática aguda de posible origen infeccioso frente a medicamentoso y encefalopatía hepática. Con el fin de esclarecer los diagnósticos propuestos, se solicitaron los siguientes paraclínicos: hemocultivo, urocultivo, IgM para hepatitis A, antígeno de superficie para hepatitis B, IgG para hepatitis C, anticuerpos IgM e IgG para leptospira, los cuales resultaron negativos.

Según los criterios diagnósticos del sistema de *Reacciones adversas cutáneas de carácter grave* (RegiSCAR por sus siglas en inglés) para síndrome DRESS (Tabla 1), el paciente cumplía con las condiciones necesarias para confirmar este diagnóstico: se le verificaban al menos tres criterios. Por consiguiente, se suspendió el ácido valproico y se inició manejo con levetiracetam en tabletas de 500mg, una cada 12 horas; prednisolona en tabletas de 50mg, dos cada 24 horas, y se trasladó al paciente a unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome DRESS según el sistema RegiSCAR.

1. Sospecha de relación causal entre la administración del medicamento y la aparición de una reacción adversa
2. Erupción cutánea aguda
3. Afectación de al menos un órgano interno.
4. Linfadenopatía por lo menos en dos sitios diferentes.
5. Presencia de cualquiera de las siguientes anomalías hematológicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitosis</li> <li>• Eosinofilia</li> <li>• Trombocitopenia</li> </ul>
6. Fiebre mayor a 38°C

Fuente: Elaboración con base en Cacoub *et al.* (1).

Dos días después de instaurado el tratamiento, el paciente presentó cuadro de ictericia progresiva generalizada, alteraciones cutáneas como erupción maculopapular generalizada, eritema y lesiones descamativas, así como edema en miembros inferiores (Figura 1, 2 y 3), coluria y deterioro progresivo del estado de conciencia con escala de Glasgow <8, por lo que requirió intubación endotraqueal para ventilación mecánica. Los paraclínicos evidenciaron eosinofilia importante y trombocitopenia, compromiso severo de la función hepática con elevación del perfil enzimático, hipoalbuminemia y alteración de la coagulación con INR elevado.

En los siguientes dos días el paciente manifestó disfunción orgánica grave y estado de choque profundo, con lo cual requirió altas dosis de vasoactivos y se determinó un mal pronóstico a corto plazo. El paciente fallece luego de tres días de estancia en UCI.

## Discusión

El síndrome DRESS es una entidad toxicodérmica grave de tipo idiosincrático, determinada por hipersensibilidad cutánea asociada a múltiples fármacos. Además, se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, adenopatías, anomalías hematológicas (eosinofilia y linfocitos atípicos) y afectación visceral que puede ser leve o severa (2). Este

síndrome se ve asociado a más de 100 fármacos, entre los que se encuentran anticonvulsivantes, antibióticos, dapsona, minociclina, alopurinol, entre otros. Se han reportado varios casos asociados a anticomiciales aromáticos, particularmente fenitoína, fenobarbital y carbamazepina (3); incluso se han documentado pocos casos asociados a anticonvulsivantes no aromáticos como el ácido valproico y lamotrigina (4,5).



**Figura 1.** Erupción maculopapular generalizada en la región torácica. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.



**Figura 2.** Ictericia y eritema generalizadas en miembros inferiores. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.



**Figura 3.** Edema en miembros inferiores. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

## Historia

Aunque desde 1930 existen reportes de casos relacionados a esta enfermedad, fue en 1988 cuando Shear & Spielberg (3) definieron *el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes* y en 1996 Bocquet *et al.* (6) propusieron el acrónimo DRESS, definiendo los criterios esenciales para su diagnóstico.

## Epidemiología

El síndrome DRESS es la primera causa de hospitalización por complicaciones dermatológicas en pacientes que reciben anticonvulsivantes. Las formas graves son más frecuentes en personas de raza negra y en mujeres y su incidencia es muy variable: 1 de cada 1 000 a 10 000 personas expuestas a medicamentos asociados a síndrome DRESS desarrollan la entidad (6,7). La mortalidad se acerca al 10% y se relaciona de forma especial al compromiso orgánico, siendo los más frecuentes insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria por neumonitis intersticial y falla renal (7-10). En los pacientes con hepatitis grave e ictericia la mortalidad aumenta 12-50%.

## Patogenia

La patogenia del síndrome DRESS aún no está bien esclarecida, sin embargo existen hipótesis que plantean la interacción de al menos dos de los siguientes factores:

1. Deficiencia de enzimas detoxificadoras de metabolitos activos de los medicamentos que conduce a la acumulación de dichos metabolitos, lo cual ocasiona muerte celular e induce a la activación de mediadores inflamatorios secundarios. Además, se considera que la activación eosinofílica y la activación de la cascada inflamatoria son inducidas por la interleucina-5, la cual es liberada por células T específicas contra el medicamento (11-14).
2. Asociación genética entre el antígeno leucocitario humano (HLA) y la reacción de hipersensibilidad a fármacos (11).
3. Posible interacción medicamentosa con el virus, fenómeno que ha sido observado con anterioridad para los virus del herpes, en particular el Epstein-Barr (EBV).

En esta interacción medicamentosa, las manifestaciones clínicas parecen ser el resultado de la expansión de células T específicas y no específicas para el virus EBV. También se ha observado que reactivaciones secuenciales de varios herpesvirus, incluyendo HHV-5, HHV-6, HHV-7 y EBV, pueden ser detectadas concomitantemente con los síntomas clínicos de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos y asociadas con la persistencia del cuadro clínico y recurrencia del síndrome aún sin reexposición al fármaco.

El patrón de la reactivación de los herpesvirus es similar al observado en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), lo que sugiere que el síndrome DRESS puede parecerse a la EICH debido a que las células T antivirales pueden reaccionar de forma cruzada con el medicamento y no solo surgen de la expansión oligoclonal de las células T específicas contra dicho medicamento (15).

## Clínica y diagnóstico

La presentación clínica del síndrome DRESS suele comenzar entre la segunda y la octava semana a partir del contacto con el medicamento responsable e inicia con fiebre, adenopatías y manifestaciones cutáneas de presentación variada entre las que se encuentran:

eritrodermia, dermatitis exfoliativa, pustulosis, entre otras (16). A nivel hematológico es característica la presencia de eosinofilia y morfología linfocitaria similar a la encontrada en la mononucleosis, es decir, linfocitosis atípica.

Debido a la ambigüedad en el diagnóstico de este síndrome, se creó el sistema de puntuación RegiSCAR, el cual clasifica los casos de probable DRESS en *no, posible, probable y definitivo*, de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos (Tabla 1) (17). Es de destacar la aproximación diagnóstica del grupo japonés liderado por Shiohara *et al.* (cited by 11), quienes han definido siete criterios, incluyendo la reactivación del HHV-6 para la confirmación del diagnóstico de DRESS (Tabla 2).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para síndrome DRESS.

1. Erupción cutánea que aparece de manera tardía (>3 semanas) luego de iniciado el tratamiento
2. Síntomas de larga duración (>2 semanas) después de discontinuar el medicamento causal
3. Fiebre mayor a 38°C
4. Alteración hepática ALT >100 U/L o algún otro compromiso orgánico
5. Leucocitosis >11 000 células/mm <sup>3</sup>
6. Linfocitosis atípica (>5%)
7. Eosinofilia >1 500 células/mm <sup>3</sup>
8. Linfadenopatías
9. Reactivación viral HHV-6

Fuente: Elaboración con base en Choudhary *et al.* (11).

## Tratamiento

Las medidas más importantes en la terapia del síndrome DRESS son el reconocimiento temprano y la suspensión del fármaco sospechoso, ya que su retiro tardío está asociado a una pobre recuperación (18-20). El tratamiento sintomático se realiza mediante la administración de medicamentos antipiréticos y esteroides tópicos, además de la inclusión del soporte hidroelectrolítico.

La administración de esteroides sistémicos es la terapia recomendada para síndrome DRESS y la que mejores resultados clínicos y de laboratorio proporciona (19). El tratamiento con esteroides sistémicos debe comenzar con un mínimo de 1.0 mg/kg/día de prednisona o su equivalente.

Terapias con ciclofosfamida, ciclosporina, interferones, micofenolato y rituximab pueden ser potencialmente beneficiosas tal como lo demuestra un caso reportado por Zuliani *et al.* (21), donde un síndrome DRESS secundario al uso de vancomicina, que no respondió a terapia con esteroides, fue tratado de manera exitosa con la administración de ciclosporina durante cinco días. Asimismo, Laban *et al.* (22) informaron un caso de DRESS corticorresistente asociado a nefritis intersticial aguda que se trató exitosamente con 6 meses de ciclofosfamida oral.

También se ha visto que el uso de N-acetilcisteína, en especial en DRESS inducido por anticonvulsivantes, puede ayudar en la desintoxicación de la droga; sin embargo, no existen ensayos clínicos que confirmen su eficacia. Medicamentos antivirales, como el valganciclovir, pueden ser útiles para prevenir o reducir al mínimo las complicaciones relacionadas con la reactivación del HHV-6 (23).

En la literatura se reporta el uso de inmunoglobulinas cuando la terapia con corticosteroides no responde; sin embargo, Joly *et al.* (24) no encuentran ningún beneficio con esta terapia, sino que, por el contrario, registraron la presencia de severos efectos adversos.

## Conclusión

El síndrome DRESS es una entidad toxicodérmica grave de tipo idiosincrático, determinada por hipersensibilidad cutánea asociada a múltiples fármacos y relacionada de manera especial al uso de anticonvulsivantes. Los síntomas de este síndrome suelen iniciarse entre la segunda y octava semana después de administrarse el fármaco responsable. Por lo general, la enfermedad se acompaña de adenopatías, eosinofilia marcada y, en casos graves, compromiso visceral severo. De acuerdo a la literatura reportada, la fenitoína es uno de los medicamentos más asociados a esta patología y, para este caso, es el que mayor probabilidad tuvo de causar el síndrome, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición del cuadro clínico. Sin embargo, aunque son pocos los casos reportados de reacción de hipersensibilidad al ácido valproico (25,26), no se puede descartar la posibilidad de que este haya sido el causante de síndrome DRESS en el paciente, debido a la evolución tórpida que tuvo desde su instauración hasta el desarrollo de falla hepática fulminante.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. **Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al.** The DRESS Syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97. <http://doi.org/dtft2b>.
2. **Utrecht J, Naisbitt DJ.** Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev.* 2013;65(2):779-808. <http://doi.org/bxrn>.
3. **Shear NH, Spielberg SP.** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988;82(6):1826-32. <http://doi.org/cppn7b>.
4. **Pavlos R, Mallal S, Ostrov S, Pompeu Y, Phillips E.** Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):21-33. <http://doi.org/bxrn>.
5. **Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA.** Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(Suppl 3):S60-6. <http://doi.org/brwx3c>.
6. **Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC.** Drug-Induced Pseudolymphoma and Drug Hypersensitivity Syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Sem Cutan Med Surg.* 1996;15(4):250-7.
7. **Torres M, Olmos E.** Reacciones medicamentosas severas. Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS. *Acta Med Colomb.* 2013 [cited 2014 Nov 23];38(2):76-82. Available from: <https://goo.gl/G9vMdT>.
8. **Sanchez X, Merlano C, Cruz CM.** Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): Reporte de caso. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008 [cited 2014 Nov 23];16(3):208-10. Available from: <https://goo.gl/87eFt5>.
9. **Valderrama F, Montoya LE.** Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos: reporte de un caso. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014;43(4):225-8. <http://doi.org/f2v8kn>.
10. **Ponce-Rodríguez M, Mendoza R.** Síndrome DRESS inducido por paracetamol. Reporte de un caso. *Dermatol Perú.* 2012 [cited 2017 Jan 25];22(1):46-9. Available from: <https://goo.gl/atBXI3>.
11. **Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P.** Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 [cited 2017 Jan 25];6(6):31-7. Available from: <https://goo.gl/ko3qNt>.
12. **Harman KE, Morris SD, Higgins EM.** Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(4):364-5. <http://doi.org/dm3bb9>.
13. **Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revus 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(6):1026-32. <http://doi.org/cnx8r3>.
14. **Ríos-Yuil JM, Ríos-Castro M.** El concepto p-i: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. *Rev méd cient.* 2011 [cited 2017 Jan 25];24(1):20-32. Available from: <https://goo.gl/EG3BTp>.
15. **Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS.** Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):315-8. <http://doi.org/b7jsdc>.
16. **Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A.** Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis.* 2010;62(1):47-53. <http://doi.org/fskmvc>.
17. **Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG, et al.** Síndrome de DRESS: Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):330-5. <https://goo.gl/EsCyBU>.
18. **Criado PR, Criado RF, Vasconcellos C, Ramos R, Gonçalves A.** Reações cutâneas graves adversas a drogas - Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento: Artigo de Revisão. *An bras Dermatol.* 2004;79(5):587-601. <http://doi.org/dmt5xj>.
19. **Husain Z, Reddy B, Schwartz.** DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):709.e1-9. <http://doi.org/f2krbr>.
20. **Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH.** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999;21(6):489-501. <http://doi.org/cnhw25>.
21. **Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marrone C.** Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol.* 2005;64(2):155-8. <http://doi.org/df8kpp>.
22. **Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztermer E, Guillet G, et al.** Cyclophosphamide therapy for corticosteroid-resistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reaction. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):e11-4. <http://doi.org/dbrsz8>.
23. **Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al.** Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and vanganciclovir-a hypothesis. *Med Sci Monit.* 2012;18(7):CS57-62. <http://doi.org/bxt3>.
24. **Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al.** Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):543-4. <http://doi.org/bxt2>.
25. **Picart N, Périole B, Mazereeuw J, Bonafé JL.** [Drug hypersensitivity syndrome to valproic acid]. *Presse Med.* 2000 [cited 2017 Jan 25];29(12):648-50. French. Available from: <https://goo.gl/ks13OA>.
26. **Platin P, Cartier H, Le Bihan G, Clovard P, Lellouche F, Leroy JP.** Syndrome d'hipersensibilité medicamenteuse au cours d'un traitement par acide valproïque. *Presse Med.* 1995;24(34):1624.