

Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador

Drug reaction with eosinophilia: DRESS Syndrome a great simulator

Julieta Osuna Osuna,¹ Mirna Eréndira Toledo Bahena,² Adriana Valencia Herrera,² Erika Ramírez Cortés,² Carlos Mena Cedillos³

¹ Residente de Dermatología Pediátrica, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"

² Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"

³ Dermatólogo, Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"

RESUMEN

La reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) es un síndrome raro y grave cuya patogénesis no ha sido del todo esclarecida y conlleva una elevada tasa de mortalidad (10-20%). Se ha observado más comúnmente asociada con el uso de antibióticos, antiepilépticos y antihipertensivos. Los síntomas y signos principales incluyen fiebre, casi siempre elevada y persistente; erupción morbiliforme; eosinofilia en más de 90%; y compromiso multiorgánico, particularmente hepático. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio, y el fundamento terapéutico es la suspensión del agente causal aunada a la administración de esteroides, con inmunoglobulina intravenosa para casos específicos. Este artículo hace una revisión de conceptos y pautas terapéuticas actuales.

PALABRAS CLAVE: Reacción por drogas, hipersensibilidad a las drogas, eosinofilia

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, life-threatening syndrome of unclear pathogenesis and a high mortality rate (10-20%), often associated with the use of antibiotic, antiepileptic and antihypertensive drugs. Signs and symptoms include high, unremitting fever; morbilliform rash; eosinophilia in over 90% of patients; and multi-organ involvement, especially the liver. Diagnosis is based on clinical features and laboratory findings, and treatment consists of removal of the causative agent, along with systemic corticosteroids and association of intravenous immunoglobulin for specific cases. This is a review of current insights and therapeutic guidelines.

KEYWORDS: Drug reaction, drug hypersensitivity, eosinophilia

Definición

El síndrome DRESS es una enfermedad rara, grave e inducida por drogas. Se caracteriza por una erupción polimorfa diseminada, fiebre y compromiso multiorgánico; es idiosincrásica y no guarda relación con la dosis.^{9,16} También conocido como síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas, DRESS es el acrónimo anglosajón de "reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos" (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), término acuñado por Bocquet *et al.* La entidad fue descrita inicialmente en 1950 por Chaiken, quien informó del caso de un paciente que recibía tratamiento con anticomiciales. Aunque se han utilizado numerosos

sinónimos, la mayoría hace referencia al fármaco implicado en la reacción (por ejemplo, síndrome por dapsona, síndrome de hipersensibilidad al alopurinol o síndrome de hipersensibilidad por anticomiciales). Por último, si bien el trastorno incluye una dermatosis característica, la extensión del compromiso cutáneo suele ser variable, de allí que la "R" del acrónimo fuera cambiada de "Rash" (erupción) a "Reacción".²

Incidencia

Se estima que la incidencia oscila de 1/1000 a 1/10,000 exposiciones medicamentosas.³ Es más común en adultos, sin predominio de género y se observa con mucha

CORRESPONDENCIA

Dr. Carlos Mena Cedillos ■ camenac@gmail.com

Doctor Márquez 162, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720, D.F., México. Teléfono: (55) 5228 9917 ext. 2156

más frecuencia que el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), cuya incidencia es de 1.2-6 por millón de personas/año. El diagnóstico oportuno de DRESS es de suma importancia debido a que la tasa de mortalidad es de 10% a 20% y a menudo se requiere de una intervención específica.

Con todo, los pacientes pediátricos tienen un alto riesgo de desarrollar el síndrome DRESS debido a la mayor incidencia de convulsiones en la primera década de la vida.¹⁶

Patogenia

La patogenia del síndrome DRESS no ha sido del todo esclarecida. Se han postulado diversas causas, como defectos de desintoxicación que producen metabolitos reactivos que actúan como haptenos y desencadenan una respuesta inmune específica contra el fármaco, mediada por linfocitos T. También se ha propuesto que la reactivación del virus herpes humano tipo 6 puede ser un marcador diagnóstico para DRESS, aunque esto sólo se ha observado en contados informes de reciente publicación.¹⁵⁻¹⁷ Dado que la mayoría de la población adulta ha sido infectada por múltiples herpesvirus y todos los haplotipos HLA pueden unirse a metabolitos de drogas y péptidos haptenados, Camous *et al*²⁵ proponen que la localización y orientación de la unión con los haptenos es un factor determinante para la susceptibilidad a DRESS o bien, que sólo algunos péptidos modificados por drogas son capaces de precipitar una respuesta a las células T.²⁴

Los medicamentos que se han asociado a DRESS incluyen, en primer lugar, carbamazepina, seguida por alopurinol, sulfasalazina, fenobarbital, lamotrigina, nevirapina, fenitoína, abacavir, difenilsulfona, vancomicina, beta bloqueadores, IECA, minociclina, AINES y fármacos antituberculosos.¹⁶

También se han publicado casos de pacientes con DRESS que, tratados por faringitis y linfadenopatía con amoxicilina, desarrollaron lesiones ampollares asociadas con la reactivación de herpes simple y con dicho tratamiento.¹¹

Otros investigadores han descrito asociaciones HLA entre DRESS, SSJ y necrólisis epidérmica tóxica (NET), particularmente un estudio chino en el que todos los casos de hipersensibilidad a la carbamazepina compartían el marcador genético HLA-B*1502.¹⁴

Hallazgos histopatológicos

La biopsia de piel puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque usualmente es inespecífica y sólo revela características acordes con una reacción medicamentosa, como espongirosis de epidermis, ocasionales queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal e infiltrado linfocitario dérmico.^{9,18} Puede o no haber eosinófilos en dermis y en

ocasiones se observa un infiltrado en banda con linfocitos atípicos que simula el el epidermotropismo de micosis fungoide.

También es posible encontrar granulomas secundarios a la exposición farmacológica sostenida incluso después de la aparición de DRESS. La expansión de células T CD4 productoras de interferón y otras citocinas conducen al reclutamiento de macrófagos que, aunado a la exposición medicamentosa mantenida y la persistente liberación de citocinas, propicia la diferenciación de macrófagos en células epitelioideas secretoras de factor de necrosis tumoral que, a su vez, se fusionan en células gigantes multinucleadas.²

Sígnos y síntomas

El síndrome se manifiesta entre 3 semanas y 3 meses después de administrar la droga (promedio: 2 meses), pero es más acelerado en casos de reiniciar el uso de la sustancia.

Los síntomas iniciales son: fiebre (90-100% de los casos) elevada (38-40 °C) que persiste días o semanas y erupción morbiliforme (87%), particularmente asociado con medicamentos anticomiciales.²²

La reacción cutánea consiste en una erupción morbiliforme tan similar a la que puede observarse en otras reacciones medicamentosas menos graves, que resultan indiferenciables. Las lesiones aparecen inicialmente en cara, tronco superior y extremidades superiores, progresando después hacia extremidades inferiores (90% de los casos) y en etapas tardías se disemina en piernas evolucionando en una erupción eritrodérmica cuya severidad no refleja el compromiso de los órganos internos.

En 25% de los casos se observa inflamación de la cara con marcado compromiso periorbital e incluso, desfiguración facial. Al respecto, se ha sugerido que el edema de cara es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico de DRESS.¹⁶ Otros autores han descrito el exantema como una púrpura diseminada y pústulas faciales.⁹ El análisis de la erupción maculopapular revela infiltrados con acentuación folicular edematosa, y también puede haber vesículas manifestadas histológicamente como edema de dermis.

A diferencia de NET, no hay necrosis de la epidermis excepto en raros casos en que estas entidades son concomitantes, observándose pústulas perifoliculares pequeñas y no foliculares, cuyo aspecto es distinto del de la pustulosis exantematosa generalizada y no muestra predominio en pliegues cutáneos. También puede haber lesiones en diana atípicas. Con la evolución, la erupción se vuelve purpúrico y al final se observa una descamación generalizada de tipo folicular. Sin embargo, se ha descrito otra presentación que semeja una dermatitis exfoliativa con

compromiso de mucosas (queilitis, erosiones en mucosa genital, faringitis y amígdalas hipertróficas con enantema).¹⁶

A menudo se detecta edema bilateral e infiltración de glándulas salivales con xerostomía, así como manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen síntomas gastrointestinales, vértigos, mareos, diplopía, visión borrosa y somnolencia.²³

Es común (70-75%) hallar linfadenopatía (tanto limitada a los nódulos linfáticos como generalizada) dolorosa, la cual se resuelve al interrumpir la administración del fármaco. Los nódulos linfáticos pueden revelar dos tipos distintivos de involucro: un patrón benigno de hiperplasia linfoide con arquitectura normal, y otra con obliteración de la arquitectura normal por un infiltrado polimorfo, compuesto de células atípicas, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, y con áreas de necrosis, edema y figuras mitóticas, pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular que, histológicamente, semeja un linfoma maligno.²

Hallazgos de laboratorio

Eosinofilia (92.1% de los casos), linfocitos atípicos (47.1%) y trombocitopenia (23.7%). Por lo menos un órgano se encuentra comprometido, comúnmente el hígado (100%), aunque otras complicaciones sistémicas incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%).¹³

Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático.¹⁵

Asociación con síndrome hemofagocítico

Rara vez se observa el síndrome hemofagocítico durante la evolución de DRESS. Sin embargo, puede precipitarse por diversas causas, incluyendo infecciones virales (particularmente, Epstein-Barr), tumores malignos y/o enfermedades autoinmunes. Si esta entidad se presenta durante la evolución de DRESS, generalmente lo hace unas dos semanas después de iniciado la erupción, manifestándose como leucopenia y trombocitopenia con elevación concomitante de DHL. El aspirado de médula ósea revela figuras hemofagocíticas en un gran número de macrófagos.

Compromiso multiorgánico

El compromiso multiorgánico involucra numerosos órganos y sistemas. Las complicaciones pueden incluir miocarditis/miositis, pericarditis, nefritis intersticial, granulomatosis necrosante y vasculitis renal, encefalitis o meningitis, colitis y tiroiditis. El compromiso multiorgá-

nico es potencialmente mortal, casi siempre inicia 1-2 semanas después de la aparición de la erupción, y puede ser sintomático o asintomático.¹⁵

Se ha informado de estados de choque y síndrome de distrés respiratorio, así como hipotensión, pirexia, hepatitis y falla renal por reacción a hidantoína.⁵

Después de linfadenopatía, el compromiso hepático es la complicación visceral más común (50-60%), y a menudo es posible detectar hepatomegalia durante la exploración física. El daño abarca desde una leve elevación de enzimas hepáticas asintomática hasta una hepatitis tóxica aguda que puede evolucionar a la necrosis total y como es de suponer, el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (como el paracetamol para controlar la fiebre) puede agravar el cuadro.¹⁶

Se ha postulado que ocurre daño renal en 11% de los pacientes, manifestándose con cuadros muy diversos que incluyen desde hematuria leve y nefritis hasta falla renal.¹³

Aunque se ha sugerido que la afectación pulmonar es esporádica –quizá debido a que los cuadros leves no son informados–, a menudo se observa neumonía intersticial con eosinofilia en pacientes con DRESS secundario al uso de minociclina. Otras complicaciones pulmonares incluyen neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La miocarditis puede instalarse desde el inicio del síndrome o hasta 40 días después de la presentación de síntomas, manifestándose como insuficiencia cardíaca, dolor torácico, taquicardia repentina, disnea, hipotensión. No obstante, algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos. El ecocardiograma revela disminución de la fracción de eyección y las radiografías de tórax muestran cardiomegalia, en tanto que el electrocardiograma presenta cambios inespecíficos en el segmento ST-T. Los estudios de laboratorio detectan, un incremento de enzimas como CPK y CK-MB, sin cambios en troponina-I.

Las principales complicaciones neurológicas son meningitis y encefalitis. La meningoencefalitis ocurre de 2 a 4 semanas después de establecerse DRESS y puede ocasionar convulsiones, cefalea, trastornos del habla y coma.

La hemorragia gastrointestinal puede ser una complicación de inicio repentino, casi siempre secundaria a úlceras por citomegalovirus (CMV).

La tiroiditis autoinmune se ha identificado como una complicación a largo plazo.¹³

Diagnóstico

El diagnóstico de DRESS es difícil debido al patrón eruptivo cutáneo y la variedad de órganos involucrados, amén

de la multitud de denominaciones que recibe el síndrome. En un esfuerzo para precisar el diagnóstico de DRESS, un sistema de puntuación ha sido desarrollado recientemente: el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR, por sus siglas en inglés), que califica DRESS como “negativo”, “posible”, “probable” o “definitivo”.

Luego de una revisión de la literatura, Cacoub *et al.* demostraron que del total de casos DRESS documentados y valorados con RegiSCAR, la cuarta parte recibió la calificación de “negativo/posible”, mientras que la mayoría fue clasificada como “probable/definitivo” (88%). En contraste, sólo 63% de los casos publicados bajo otras denominaciones recibieron la calificación de “probable/definitivo”. Esto apunta a que la denominación DRESS se utiliza acertadamente en la literatura¹ (Cuadro 1).

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales incluyen al síndrome de Stevens-Johnson (SJJ), caracterizado por lesiones cutáneas en diana que afectan menos de 10% de la superficie corporal y comprometen las mucosas (90% de los casos). Su patogenia contempla infecciones, enfermedades sistémicas, agentes físicos, alimentos, vacunas y fármacos –con más de 100 medicamentos asociados en la literatura. El cuadro sintomático de DRESS y SJJ suele iniciar 2 a 6 semanas después de establecida la terapia medicamentosa, de allí la utilidad de los exámenes paraclínicos para determinar el origen de una dermatosis confusa.¹⁰

Kawakami *et al.*¹² publicaron un caso de DRESS inducido por aspirina, indicada como parte del tratamiento para la enfermedad de Kawasaki.

Otros diagnósticos diferenciales a considerar son: linfoma, pseudolinfoma medicamentoso, infecciones agudas del virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis A y B, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, enfermedad de Still y enfermedad de Kawasaki.

Tas *et al.* han propuesto un esquema para diferenciar DRESS de otras entidades (Cuadro 2).

Tratamiento

La suspensión inmediata del fármaco sospechoso es el único manejo indiscutible.¹⁸ Durante mucho tiempo, el tratamiento de DRESS se ha fundamentado en el uso de corticosteroides sistémicos (prednisona o equivalente, en dosis igual o superior a 1-1.5 mg/kg/día), lo cual produce una mejoría importante de síntomas y parámetros de laboratorio, pero sólo varios días después de iniciada la terapia. Con base en los controles clínicos y de laboratorio, la dosis debe disminuir paulatinamente a lo largo de 6 a 8 semanas para prevenir la recurrencia de síntomas (hay que tener en mente que estas sustancias inhiben el efecto de IL-5 en la acumulación de eosinófilos in vivo, lo cual podría explicar –al menos parcialmente– sus beneficios en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático).¹⁸ Es importante señalar que la sintomatología puede recrudecer súbitamente con la suspensión acciden-

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS como definitivo, probable, posible o negativo, de Kardaun *et al.*⁸

PUNTUACIÓN	-1	0	1	2
Fiebre ≥ 38.5°C	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			0.7-1.499 × 10 ⁹	≥ 1.5 × 10 ⁹
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%-19.9%	≥20%
Linfocitos atípicos		No	Si	
%SC rash cutáneo		No	> 50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Si		
Involucro hígado		No	Si	
Involucro riñón		No	Si	
Involucro músculo/corazón		No	Si	
Involucro Páncreas		No	Si	
Involucro a otros órganos		No	Si	
Resolución ≥ a 15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y ≥ de 3 negativas			Si	
Puntuación final: menos de 2 negativo; 2-3 posible, 4-5 probable, mas de 5 definitivo.				

Cuadro 2. Síndrome DRESS: los diagnósticos diferenciales mas comunes

	DRESS	SSJ/NET	SÍNDROME HIPEEOSINOFÍLICO	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	ENFERMEDAD DE STILL
Hallazgos cutáneos	Edema facial, erupción morbiliforme, dermatitis exfoliativa, ampollas tensas	Ampollas, dianas atípicas, erosiones mucocutáneas	Urticaria, angioedema, erupción morbiliforme, pápulas infiltradas o nódulos	Congestión conjuntival, labios fisurados, lengua en fresa, eritema palmar, edema de manos, descamación periungueal, exantema polimorfo	Rash salmón
Eosinofilia	+	-	+	-	+/-
Linfocitos atípicos	+	-	+/-	-	-
Adenopatías	+	-	+	+	+
Hepatitis	+	+	+	+/-	+
Involucro a otros órganos	Nefritis intersticial, neumonitis, carditis	Nefritis tubular, necrosis traqueobronquial	Carditis, neumonitis, encefalopatía, diarrea, vómito o dolor abdominal	Anomalías cardiovasculares, diarrea, vómito o dolor abdominal	Pleuritis, pericarditis

tal o la disminución precipitada de la dosis de esteroides. Shiohara *et al.* recomiendan hospitalizar a todos los pacientes aun cuando el cuadro de presentación sea leve.⁷

Si los síntomas no remiten o empeoran pese al uso de esteroides orales, puede recurrirse a pulsos de metilprednisolona (30mg/kg IV, durante 3 días), inmunoglobulina IV (IGIV), y plasmaféresis o bien, a una combinación de estas estrategias. No hay que olvidar que las terapias de inmunosupresión pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas y sepsis. Los casos leves pueden mejorar con sólo suspender el fármaco y establecer un tratamiento de soporte de algunas semanas, sin necesidad de utilizar esteroides; no obstante, se recomienda vigilar la función hepática y realizar exámenes pertinentes para descartar complicaciones en otros órganos como pulmones, tiroides y corazón.

Debe ponerse especial atención en una posible reactivación de CMV, sobre todo en pacientes con enfermedad severa, y valorar el uso de esteroides considerando la posible negatividad en cuanto a la interferencia con la carga viral.

Las dosis altas de IGIV compensan la menguada concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente y la deficiente defensa inmunológica contra herpes tipo 6, y tienen un efecto antiinflamatorio que puede regular la respuesta inmunológica. Aunque el uso de IGIV en DRESS es meramente anecdótico, Santhamoonthy *et al.* recomiendan esta inmunoglobulina como tratamiento de segunda línea cuando no se obtiene una respuesta temprana con el tratamiento corticosteroide.²⁴

La literatura también describe el uso de ciclosporina como agente ahorrador de esteroides,⁹ así como dosis elevadas de N-acetilcisteína (400-800 mg/8 horas, 7-14 días), molécula que interviene en la desintoxicación de varios anticonvulsivantes e inhibe las respuestas inmunológicas implicadas en la patogenia de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, los beneficios de la administración de N-acetilcisteína no han sido objeto de metaanálisis clínico, de modo que aún no existe una indicación precisa.^{18,20}

Otras medidas terapéuticas incluyen: antipiréticos para controlar la fiebre; esteroides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos; y en la eventualidad de presentarse una dermatitis exfoliativa, el manejo es seguir los lineamientos adoptados para quemaduras: ambiente templado, corrección de trastornos electrolíticos, elevar el consumo de calorías y prevenir la sepsis.¹⁸

El grupo de trabajo para reacciones medicamentosas de la Sociedad Francesa de Dermatología publicó un consenso experto para el abordaje terapéutico de DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Drogas (DIHS):

- Sin signos de severidad: esteroides tópicos potentes, emolientes, antihistamínicos h1.
- Signos de severidad (transaminasas elevadas más de 5 veces su valor normal, compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, fallo cardíaco, etcétera): esteroides equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, evaluación multidisciplinaria.
- Signos que ponen en peligro la vida (hemofagocitosis con fallo de médula ósea, encefalitis, hepatitis severa,

fallo renal, fallo respiratorio): esteroides asociados con IGIV en dosis de 2 g/kg durante 5 días. IGIV debe administrarse siempre en asociación con esteroides.

- Signos de severidad y reactivación viral confirmada: Combinación de esteroides y antivirales (Ganciclovir) y/o IGIV.

Pronóstico

Pese al manejo oportuno con esteroides, la mortalidad del síndrome DRESS oscila entre 10% y 20% como consecuencia del compromiso multiorgánico; sin embargo, algunos autores han descrito una mejoría notable de los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio una vez establecido el tratamiento.¹⁸ Las enzimas hepáticas se reducirán significativamente 90 días después de iniciado el cuadro, en tanto que la eosinofilia podría comenzar a disminuir a partir del día 14.⁹ La literatura informa de casos que requirieron de trasplante hepático de emergencia 15 días después del diagnóstico de DRESS.⁹ Otras complicaciones a considerar incluyen reacciones secundarias del tratamiento, diabetes mellitus y síntomas psicóticos.

Conclusión

Debe sospecharse DRESS ante la presencia de erupción morbiliforme, signos de compromiso hepático, fiebre, hipereosinofilia y linfadenopatía,¹⁹ y debido a su alta incidencia, es necesario descartar la participación de herpes tipo 6 y otros virus. Además de la inmediata suspensión del fármaco causante, la literatura incluye suficientes evidencias para implementar una terapia inicial con esteroides. No obstante, se ha postulado que su uso puede confundir las manifestaciones de DRESS con otras reacciones medicamentosas severas como SJJ o NET, entidades en que los esteroides no ofrecen beneficio alguno y de hecho, incrementan la morbilidad debido a las complicaciones infecciosas en pacientes que han perdido grandes extensiones de epitelio.^{2,9,18}

REFERENCIAS

1. Cacoub P, Mussette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. "The DRESS Syndrome: A Literature Review". *The Am J Med* 2011; 124: 588-597.
2. Criado PR, Avancini JM, Fachini R, Giuli C. "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts". *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-449.
3. Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, et al. "A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting". *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018-1022.
4. Piñana E, Lei SH, Merino R, Melgosa M, De la Vega R, Gonzales-Obeso E, et al. "DRESS-Syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in a 11-year old Caucasian boy". *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 365-370.
5. Gentile I, Talamo M, Borgia G. "Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review". *BMC Infectious Dis* 2010; 10: 49.
6. Kennebeck GA. "Anticonvulsant hypersensitivity Syndrome". *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 364-370.
7. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. "Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses". *Allergol Int* 2006; 55: 1-8.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Vallerye-Allanore L, 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* 2007; 156: 609-611.
9. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. "Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulse intravenous methylprednisolone". *Eur J Dermatol* 2011; 21: 385-391.
10. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Chull D, 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: 123-126.
11. Mardivirin L, Valeyrie L, Branlant E, et al. "Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro". *Eur J Dermatol* 2010; 20: 68-73.
12. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, et al. "Drug-induced hypersensitivity syndrome: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 146-149.
13. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. "Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients". *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 556-562.
14. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, et al. "Drug Hypersensitivity: Pharmacogenetics and Clinical Syndromes". *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3 Suppl):S60-S66.
15. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88: 46-54.
16. Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 291-295.
17. O'Meara P, Borici R, Morton R, Ellis AK. "DRESS with delayed onset acute interstitial nephritis and profound refractory eosinophilia secondary to Vancomycin". *Allergy Asthma Clin Immunology* 2011; 7: 16.
18. Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". *Dermatology* 2003; 206: 353-356.
19. Hassan S, Wtz R, Zouein E. "Alpurinol causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a challenging diagnosis". *International Journal General Medicine* 2011; 4: 789-792.
20. Sánchez X, Merlano C, Cruz CM. "Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)". *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 116: 208-210.
21. Yoo H. "Hypersensitivity Syndrome with an epoxide hydrolase defect". *Br J Dermatol* 1999; 140: 181-183.
22. Carbona B, Moreno M, Díaz M. "Síndrome de hipersensibilidad a drogas". *Dermatología Argentina* 2005; XI: 211.
23. Ting T. "Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Identification and Management". *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 243-248.
24. Santhamoorthy P, Alexander KJ, Alsubaili A. "Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenitoin". *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: 320-322.
25. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis". *Curr Op Imm* 2012; 24: 730-735.