



## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMO/ <i>ABSTRACT</i> .....	5
PALAVRAS-CHAVE.....	6
NOTA PRÉVIA .....	7
MATERIAL E MÉTODOS .....	7
INTRODUÇÃO TEÓRICA .....	8
ETIOLOGIA .....	9
PATOGENIA .....	11
ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS.....	15
HISTOPATOLOGIA .....	20
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO.....	21
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	24
TESTES DE DIAGNÓSTICO .....	25
TRATAMENTO .....	28
PROGNÓSTICO.....	31
CONCLUSÃO .....	32
AGRADECIMENTOS.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AGEP – *Pustulose exantemática aguda generalizada*

AHS – *Síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes*

AINEs – *Anti-Inflamatórios Não Esteróides*

ALT – *Alanina Aminotransferase*

ANA – *Anticorpos anti-nucleares*

ANEM – *Acute Necrotising Eosinophilic Myocarditis*

CCL-11 – *Eotaxina ou ligando da quimiocina CC11*

CMV – *Vírus citomegálico*

CPK – *Creatinafosfoquinase*

CYP-450 – *Citocromo P450*

DIDMOHS – *Drug-induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome*

DIHS – *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EBV – *Vírus Epstein-Barr*

ELISpot – *Enzyme-linked Immunospot*

Gama-GT – *Gama-Glutamiltransferase*

HHV – *Human Herpesvirus*

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

HSS – *Hypersensitivity Syndrome*

HVA – *Hepatite A*

HVB – *Hepatite B*

HVC – *Hepatite C*

IECAs – *Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina*

IFN-gama – *Interferon*

IL – *Interleucina*

IVIG – *Imunoglobulina intravenosa*

J-SCAR – *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*

LDH – *Desidrogenase Láctica*

PCR – *Proteína C-reativa*

pDCs – *Plasmacytoid Dendritic Cells*

TP – *Tempo de protrombina*

PTH – *Hormona paratiróide*

TTPa – *Tempo de tromboplastina parcial ativada*

RAM – *Reação Adversa a Medicamentos*

RCAM – *Reação Cutânea Adversa a Medicamentos*

RegiSCAR – *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*

SCAR – *Severe Cutaneous Adverse Reactions*

SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*

TEN – *Toxic Epidermal Necrolysis*

TSH – *Thyroid-stimulating hormone*

TNF – *Tumor Necrosis Factor*

VZV – *Vírus Varicella-zoster*



## **RESUMO/ABSTRACT**

A DRESS constitui uma reação adversa a medicamentos potencialmente fatal que se caracteriza clinicamente por uma erupção cutânea generalizada, acompanhada por alterações sistêmicas e envolvimento multiorgânico, com um período de latência de 2 a 6 semanas.

Inicialmente foi associada à Fenitoína, mas atualmente está comprovado o envolvimento de outros fármacos, sendo os mais frequentemente responsáveis a Carbamazepina e o Alopurinol. A sua patogenia não é totalmente compreendida, mas é inegável o envolvimento de ativação linfocitária pelo fármaco ou um seu metabolito, geralmente associada a defeitos no metabolismo de fármacos, reativação de infecções virais, sendo a mais importante a infecção pelo HHV-6, e a predisposição genética associada a alelos HLA específicos já identificados para diversos fármacos.

O diagnóstico célere é imperativo, pois a DRESS está associada a elevada morbidade e mortalidade em 10 a 20% dos casos. O tratamento obriga à descontinuação imediata do fármaco suspeito e instituição de medidas terapêuticas adequadas, apesar de não haver consenso no que respeita ao tratamento mais adequado. É expectável que o melhor conhecimento da patogenia da reação clarifique o tratamento a implementar. O acompanhamento dos doentes após a resolução do quadro agudo é imprescindível, tendo em conta os indícios que apontam para uma maior incidência de patologia autoimune neste período.

*DRESS is a potentially fatal adverse drug reaction clinically characterized by a generalized rash accompanied by systemic changes and multiorgan involvement that develops after a latency period of 2 to 6 weeks.*

*DRESS was initially associated with Phenytoin, but currently it is proven the involvement of other drugs, being the most frequently responsible Carbamazepine and*

*Allopurinol. Its pathogenesis is not fully understood, but it is undeniable the involvement of lymphocyte activation by the drug or a metabolite, very often associated with defects in drug metabolism, reactivation of viral infections, mostly HHV-6 infection or reactivation, and a genetic predisposition namely specific HLA alleles already identified for several drugs.*

*An early diagnosis is essential, because DRESS is associated with high morbidity and mortality of 10 to 20%. The treatment requires immediate discontinuation of the suspect drug and institution of appropriate management, although there is no consensus on the most adequate treatment. It is expected that in the near future treatment will benefit from a better understanding of the pathogenesis of DRESS. The follow-up of patients after resolution of the acute condition is essential, given the evidence pointing to an increased incidence of autoimmune disease in this period.*

### **PALAVRAS-CHAVE**

*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).*

*Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS).*

*Reação Adversa a Medicamentos (RAM)*

*Reação Cutânea Adversa a Medicamentos (RCAM).*

*Hipersensibilidade retardada a fármacos.*

*Hipereosinofilia.*

*Exantema maculopapuloso.*

*Eritrodermia descamativa.*

## **NOTA PRÉVIA**

A Síndrome DRESS constitui uma reação adversa grave a medicamentos caracterizada clinicamente por uma erupção cutânea generalizada, acompanhada por alterações sistémicas e envolvimento multiorgânico.

A importância do estudo desta afeção sistémica prende-se com 3 pontos fundamentais. Primeiramente há que ter em conta que se trata de um problema que, tendo em conta a crescente utilização de fármacos na medicina atual, pode ver a sua incidência aumentada e até ser associado a novos fármacos. Constitui também um desafio, o facto de a patogenia subjacente à síndrome não ser totalmente conhecida, apesar de já serem admitidos alguns pilares básicos. Consequentemente o tratamento a adotar não é consensual, o que torna imperativo o estudo contínuo, sendo a revisão bibliográfica um ótimo ponto de partida.

Posto isto, este trabalho pretende fazer uma abordagem renovada aos aspetos fundamentais da DRESS e aglutinar os pontos mais relevantes da bibliografia existente para melhorar o conhecimento sobre esta síndrome.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão publicados e referenciados na MedLine/PubMED e no site *www.uptodate.com* entre 1990 e 2014 com introdução das palavras-chave DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, *hypereosinophilia*, *Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions*, DIHS, *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*, HSS e *Hypersensitivity Syndrome*, com recuo pontual até 1940, data da descrição dos primeiros casos desta síndrome, usando também os termos então utilizados, nomeadamente *Anticonvulsant Hypersensitivity syndrome*,

## INTRODUÇÃO TEÓRICA

A Síndrome DRESS (do inglês *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) constitui uma reação adversa a medicamentos (RAM) caracterizada clinicamente por uma erupção cutânea generalizada, acompanhada por alterações sistêmicas que incluem febre, adenopatias, alterações hematológicas (hipereosinofilia e linfocitose atípica) e envolvimento multiorgânico com infiltração eosinofílica que pode resultar em danos a nível hepático, renal, pulmonar, cardíaco, pancreático e, em casos mais raros, atingir inclusive o sistema gastrointestinal, neurológico e endócrino. (1)

A nomenclatura usada pela comunidade médica para definir esta síndrome sofreu várias modificações desde que foi descrita pela primeira vez uma reação adversa ao Anticonvulsivante Fenitoína e aos seus derivados em 1940. (2) Logo após o início da utilização destes fármacos foram reportados casos de reações cutâneas e sistêmicas não previstas e não dose-dependentes. A presença de adenopatias era uma constante e as biópsias ganglionares realizadas demonstraram infiltrados linfomatosos patológicos. Cerca de duas décadas mais tarde, em 1959, o termo *Drug-induced Pseudolymphoma* foi proposto por *Saltztein* e *Ackerman*. (3) Nos anos 60 surgiu a Carbamazepina e, na sequência, novos casos semelhantes aos reportados por *Saltztein* e *Ackerman* mas com a associação às adenopatias de erupção cutânea generalizada e febre, introduzindo-se assim a designação *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome* (AHS). (4) A constatação subsequente de que outros fármacos, como as Sulfonamidas, o Alopurinol e os Antivirais, além dos Anticonvulsivantes podiam ser responsáveis por reações semelhantes às constituintes da AHS fez com que este termo fosse substituído por *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome* (DIHS) ou *Hypersensitivity Syndrome* (HSS). (5) Em 1996, *Bocquet et al.* (6) sugeriram o termo *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* a partir dos resultados obtidos pelo estudo de *Callot et al.* (5) que, analisando 24 casos de doentes com toxidermias concluíram que 21 desses



doentes apresentavam sintomas sistêmicos agudos, patologia inflamatória e hipereosinofilia. Mais tarde o *R* de *Rash* passou a designar *Reaction* visto que, apesar de a erupção cutânea ser muito comum no quadro, o envolvimento cutâneo é altamente variável. A última proposta para nomear esta síndrome data de 1998 quando *Sontheimer e Houpt* (7) sugeriram o termo *Drug-induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome* (DIDMOHS).

Esta panóplia alargada de hipóteses para nomear a mesma reação cutânea adversa a medicamentos (RCAM) demonstra as dificuldades da comunidade médica em definir a síndrome e estabelecer os critérios de diagnóstico. Não obstante, nos estudos mais recentes, como no estudo do RegiSCAR (grupo europeu de estudo das *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (SCAR)) (8) de 2013, o termo adotado, que parece ser o que reúne maior consenso internacional, foi HSS/DRESS, incluindo aspetos fisiopatológicos, etiológicos e clínicos da síndrome.

Em termos epidemiológicos, um estudo de *Newell et al.* (9) de 2009 demonstrou que a ocorrência de DRESS se verifica tanto em crianças como em indivíduos na idade adulta. A relação da incidência entre o género masculino e o feminino foi definida por *Kardaun et al.* no estudo do RegiSCAR (8) como sendo de 0.8. A incidência desta RCAM ainda não é totalmente conhecida, pelo que, são imprescindíveis novos estudos epidemiológicos que analisem profundamente os dados relativos à incidência e fatores etiológicos da DRESS. (10) No entanto, está estimado que o risco da população geral varia entre 1 caso em cada 1000 exposições a fármacos a 1 em cada 10000. (6), (11), (12)

## **ETIOLOGIA**

É de consenso geral que a base etiológica da DRESS consiste numa reação de hipersensibilidade retardada a um determinado fármaco e aos compostos resultantes de um metabolismo aberrante. Atualmente existem vários fármacos cuja relação com esta síndrome

está categoricamente provada e inegavelmente estabelecida (Tabela 1). (1), (4), (6), (13) – (39) *Cacoub et al.* (40) analisaram 172 doentes com DRESS, concluindo que, dos diversos fármacos implicados, os mais comumente relacionados com esta RCAM são a Carbamazepina (27%), o Alopurinol (11%), a Lamotrigina (6%), o Fenobarbital (6%), a Sulfassalazina (6%) e a Nevirapina (5%). Outro estudo do RegiSCAR analisou 117 casos de DRESS entre 2003 e 2009 e os resultados demonstraram que 88% dos casos são explicados pela presença de um fármaco causal (Anticonvulsantes (35%), Alopurinol (18%), Dapsona (12%) e outros Antibióticos (11%)) (8).

**Tabela 1 Fármacos relacionados com DRESS**

<b>Classe</b>	<b>Fármaco</b>
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Valproato de Sódio, Vancomicina e Zonisamida
Antibióticos	Ampicilina, Cefotaxime, Dapsona, Etambutol, Isoniazida, Linezolida, Minociclina, Neomicina, Nitrofurantoína e Sulfassalazina
Antivirais	Abacavir, Nevirapina e Zalcitabina
Antidepressivos	Amitriptilina, Bupropiona, Desipramina e Fluoxetina
IECAs	Captopril e Enalapril
$\beta$ -bloqueantes	Atenolol e Celiprolol
Anticorpos monoclonais	Efalizumab e Imatinib
AINEs	Celocoxib, Diclofenac, Ibuprofeno e Naproxeno
Miscelânea	Alopurinol, Amlodipina, Diltiazem, Epoetina alfa, Hidroxicloroquina, Mexiletina, Ranitidina e Repaglinida

Além da componente relacionada com o metabolismo farmacológico, são claros os resultados dos diversos estudos científicos que apontam para uma relação intrincada entre a DRESS e a primoinfeção viral ou reativação de infeções virais. Diversas semelhanças clínicas entre esta síndrome e a Mononucleose infecciosa sugerem a possibilidade de haver um conjunto de vírus que possam estar relacionados com o despoletar desta RCAM. Também o facto de algumas características desta síndrome não serem propriamente específicas de uma RAM, como o atraso entre a exposição ao fármaco causal e a instalação da sintomatologia, os

sinais clínicos e laboratoriais que apontam para a presença de vírus e os frequentes episódios de exacerbação apesar da descontinuação do fármaco, apontam para outra causalidade concomitante. (41) Os HHV (do inglês *Human Herpesvirus*) são os vírus mais comumente associados à DRESS, sendo de especial importância o HHV-6 (30), (42) – (47), cuja reativação apenas foi detetada na DRESS e não em outras RCAM. (48) Outros vírus implicados na síndrome são o HHV-7 (49), o Vírus *Epstein-Barr* (EBV) (50), (51) e o Vírus citomegálico (CMV). (52) A reativação destes vírus segue uma ordem específica, iniciando-se pela reativação do EBV ou do HHV-6, à qual se segue o HHV-7 e, eventualmente, o CMV. (53) Também o Vírus *Varicella-zoster* (VZV) é tido como tendo algum grau de envolvimento nesta RCAM, facto que foi estudado por *Yoko Kano et al.* (53), (54) havendo concluído que esta relação é mais ténue no caso deste vírus quando comparado com os restantes vírus referidos.

## **PATOGENIA**

A patogenia da DRESS não é, até ao momento, totalmente conhecida. (55) – (57) Diversas hipóteses para explicar o mecanismo patogénico já foram levantadas. *Sullivan* e *Shear* (58) propuseram um modelo multifatorial que sugere a combinação de três fatores: a exposição ao fármaco causal, a dose de administração e o intervalo temporal de utilização do fármaco num indivíduo suscetível. Outros estudos evidenciaram que defeitos no metabolismo de diversos fármacos e os metabolitos reativos resultantes dessa metabolização aberrante são indispensáveis para a instalação da DRESS. (6), (43), (55) – (57), (59)

*Tas* e *Simonart* (55) concluíram que indivíduos portadores de mutações específicas em genes codificadores de enzimas participantes no metabolismo farmacológico apresentam maior risco de desenvolver DRESS. Estas mutações são responsáveis pela acumulação de metabolitos reativos que interagem bioquimicamente com proteínas celulares modificando-as,

dando origem a respostas autoimunes contra células dos tecidos, alterando a resposta imunitária do organismo e provocando reativação de infeções virais. (59) A interação referida está bem patente na DRESS provocada por Anticonvulsivantes. Grande parte dos fármacos desta classe é metabolizada pelo Citocromo P450 (CYP-450) em óxidos de areno que são removidos pela enzima Epoxi-hidroxilase ou Glutationatransferase. Mutações envolvendo estes sistemas enzimáticos resultam na acumulação de metabolitos tóxicos que afetam a capacidade imunitária do indivíduo. (6), (55), (60), (61) Fármacos que induzem atividade do CYP-450 ou diminuem os níveis de Glutathione podem funcionar como fatores de risco para a instalação de DRESS, tal como o fenótipo acetilador lento. (43), (56), (62), (63) Alguns estudos apontam para que estes polimorfismos genéticos sejam herdados de forma autossómica dominante, o que ajuda a explicar a propensão familiar para a instalação desta RCAM e a predisposição racial verificada em indivíduos negros. (29), (31), (40), (41), (48), (51), (57), (58), (64) – (68)

A componente imunológica também tem elevada importância na patogenia desta síndrome. (10), (42), (55), (57), (59), (69) – (72) O facto de esta RCAM apenas se verificar num limitado número de doentes e ser acompanhada por hipereosinofilia e linfocitose atípica sugerem o envolvimento imunológico. Além disso, a reação requer sensibilização do indivíduo ao fármaco, pode ser replicada através de testes epicutâneos (57) e por testes de ativação linfocitária e verifica-se a produção de citocinas por linfócitos T comprovada pelos testes ELISpot, o que faz suspeitar de um mecanismo de resposta retardada mediada por linfócitos T específicos do fármaco ou um seu metabolito.

A imunossupressão é frequentemente observada na DRESS. Está descrito na bibliografia a diminuição dos níveis de Linfócitos B e de Imunoglobulinas, incluindo IgG, IgA e IgM, facto que auxilia na reativação de infeções virais. (42) Também se verifica um aumento dos Linfócitos de T de memória, o que contribui para as reações entre o organismo e

os fármacos e vírus que contribuem para a instalação desta RCAM. (73), (74) Diversas citocinas estão elevadas na DRESS, entre elas o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e a Interleucina-6 (IL-6) são as mais relevantes. A reativação da infeção viral favorece os linfócitos T CD8<sup>+</sup> circulantes e da pele, verificando-se deterioração concomitante dos vários sistemas e órgãos. (1) Recentemente, a DRESS foi classificada como uma reação de hipersensibilidade retardada do tipo IVb, onde os linfócitos T-helper tipo 2 têm uma importância significativa. (75), (76) *Sugita et al.* (77) verificaram uma redução no número de células dendríticas plasmáticas (pDCs) no sangue periférico de doentes com DRESS que contrasta com o aumento destas células no tecido cutâneo. Fármacos como a Carbamazepina e a Lamotrigina atuam ativando linfócitos T fármaco-específicos que produzem Interferão-gama (IFN-gama), IL-5 e outras citocinas. (10), (69) Níveis elevados de IL-5 e eotaxina (CCL-11) são responsáveis pela hipereosinofilia característica da DRESS. (70), (78), (79) Também se verifica a ativação de macrófagos que libertam TNF que tem um papel importante na lesão tecidual. (69)

Indivíduos com haplotipos específicos de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) apresentam uma certa predisposição para desenvolver DRESS quando expostos a determinados fármacos. A explicação para este facto parece ser uma interação entre o fármaco e o HLA específico, formando-se um complexo hapteno que é apresentado a linfócitos T *naive*, iniciando-se a resposta imunitária dependente do tipo de HLA expresso pelo indivíduo. O alelo HLA-B\*5701 está associado a um risco aumentado de desenvolver DRESS devido à exposição a Abacavir. (80), (81) *Kashiwagi et al.* (82) determinaram que o HLA-A\*3101 se encontra associado a maior risco quando o indivíduo é submetido ao tratamento com Carbamazepina. Os alelos HLA-DR3 e HLA-DQ2 também desempenham um papel importante na RCAM por este anticonvulsivante. (83) *Hung et al.* (84) estudaram a relação entre haplotipos de HLA e várias RCAM numa população de chineses *Han*, encontrando forte

relação entre o HLA-B\*5801 e a DRESS provocada por Alopurinol. Esta relação entre o HLA-B\*5801 e a reação ao Alopurinol foi comprovada por Gonçalo *et al.* (85) num estudo com doentes portugueses, sugerindo que esta relação também se verifica em indivíduos caucasianos. É recomendado o *screening* do HLA-B\*5801 antes da terapêutica com Alopurinol em populações de risco, como indivíduos chineses *Han*, tailandeses e coreanos, (86), (87) mas esta recomendação varia de país para país. Outros alelos, como o HLA-DRB1\*0101 com a Nevirapina e o HLA-A\*3101 com a Carbamazepina, estão em estudo por apresentarem potencial para serem fatores de risco. (88), (89)

A polimedicação também se afigura como um importante fator de risco para a DRESS. *Dreesman et al.* (90) efetuaram um estudo onde compararam a administração concomitante de Valproato de Sódio e Lamotrigina e Lamotrigina isolada, tendo concluído que 1% dos doentes a receber os dois fármacos foi hospitalizado por erupção cutânea em contraste com os 0.2% no grupo de doentes tratados apenas com Lamotrigina.

Outra característica muito específica da DRESS prende-se com o facto de esta RCAM de hipersensibilidade se manifestar geralmente 2 a 6 semanas após a exposição do indivíduo ao fármaco causal. (6), (55) De realçar que a instalação da sintomatologia pode ser mais rápida no caso de se tratar de reexposição. (6) Este atraso entre a exposição ao fármaco e o início da reação é de especial importância no estabelecimento do fármaco específico responsável pela RCAM, principalmente quando se trata de doentes polimedicados, podendo tornar-se muito complexo apontar inequivocamente qual o fármaco responsável. Nestes casos é importante ter em atenção o *timing* e a ordem de administração dos diversos fármacos, a sua relação com o surgimento dos sintomas e, por último, a probabilidade de cada classe e fármaco individual ser responsável pela DRESS verificada.

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Tal como referido anteriormente, a Síndrome DRESS surge, geralmente, 2 a 6 semanas após a exposição do indivíduo ao fármaco causal. Os sintomas inaugurais são febre alta (38 a 40°C) em 90 a 100% dos casos e erupção cutânea em 87% que se caracteriza por um exantema maculopapuloso (Ilustração 1). (4), (91) – (95) A face, o tronco e a raiz dos membros superiores são afetados inicialmente em 90% dos casos, verificando-se uma progressão subsequente das alterações para os membros inferiores. (31) Também é comum a associação de edema facial (Ilustração 2) com envolvimento periorbital marcado que pode desfigurar o doente, (31) facto muito sugestivo de DRESS que é observado em cerca de 25% dos doentes. (96) Este edema pode ser acompanhado por vesículas, pústulas, lesões em alvo atípicas e púrpura. (6) O exantema pode evoluir e progressivamente afetar quase toda a superfície corporal (Ilustração 3), o que pode resultar em eritrodermia descamativa com envolvimento das mucosas (Ilustração 4) provocando queilite e erosões, faringite eritematosa e ingurgitamento das amígdalas. (64) Estas alterações podem permanecer ativas semanas ou meses após descontinuação do fármaco causal. (97) *Ang et al.* (98) concluíram, num estudo envolvendo 27 doentes com DRESS, que 81.5% apresentavam exantema maculopapuloso envolvendo face, tronco e membros, 7.4% eritrodermia generalizada, 7.4% pústulas, 7.4% lesões em alvo atípicas, 29.6% mucosite e 33.3% edema facial.

A DRESS é uma síndrome multiorgânica. Os sistemas mais usualmente afetados são os órgãos linfáticos, o sangue e o fígado, seguindo-se o acometimento renal, pulmonar, cardíaco, neurológico, gastrointestinal e endócrino. Este envolvimento resulta em miocardite ou miosite, pericardite, nefrite intersticial, vasculite granulomatosa necrotizante renal, encefalite e meningite, colite e tiroidite, por exemplo. (6), (97) Um estudo realizado por *Kennebeck* (99) documentou a frequência das manifestações clínicas e alterações laboratoriais na DRESS provocada por Anticonvulsivantes, apresentando os seguintes dados: febre em 90 a

100% dos casos, erupção cutânea em 87 a 90%, adenopatia em 70%, hepatite em 50 a 60%, alterações hematológicas em 23 a 50%, edema facial em 25%, mialgias e artrite em 20%, nefrite em 11%, faringite em 10% e sintomas respiratórios em 9%. A heterogeneidade na apresentação desta RCAM foi realçada num estudo francês de 2006 que analisou 216 casos recolhidos ao longo de 15 anos. (110) As alterações mais comumente encontradas foram febre, erupção cutânea (>70%), adenopatias, hipereosinofilia (>50%) e afeção hepática (>60%), no entanto, estas alterações não foram regra em todos os doentes, ao contrário do período de latência de 2 a 6 semanas que foi um fator transversal a todos os casos.

Apesar de qualquer fármaco causador de DRESS ter potencial para afetar inespecificamente os vários órgãos, certas substâncias têm maior apetência para atingir determinado órgão. (Tabela 2)

**Tabela 2 Fármacos e lesão de órgãos alvo**

<b>Fármaco</b>	<b>Órgão alvo</b>
Alopurinol	Rim
Ampicilina	Coração
Carbamazepina	Rim
Dapsona	Fígado e Rim
Fenitoína	Fígado
Minociclina	Coração, Fígado e Pulmão

As adenopatias são comuns, surgindo em 70 a 75% dos casos. A afeção pode ser limitada ou generalizada acompanhada por dor nos gânglios cervicais, axilares e inguinais e desaparece gradualmente após a descontinuação do fármaco causal. (91)

A nível hematológico, as alterações são muito frequentes. A leucocitose é habitualmente marcada, com valores até 50000 leucócitos por mm<sup>3</sup>, frequentemente com linfócitos atípicos (ativados). Em 30% dos casos os doentes apresentam hipereosinofilia que pode atingir 20000 eosinófilos por mm<sup>3</sup>, valores que surgem apenas 1 a 2 semanas após o início da sintomatologia. (6), (97) Antes da instalação dos sintomas é comum verificar-se



leucopenia precedendo a leucocitose. (97) Também é usual ocorrer trombocitopenia e anemia.

(10) Em raros casos de DRESS há associação de Síndrome Hemofagocítica que surge, geralmente, 2 semanas após a instalação das alterações cutâneas e faz manifestar-se por febre, icterícia e hepatosplenomegália com hemofagocitose. (97)

A lesão hepática é muito comum, atingindo 50 a 60% dos doentes. No exame físico encontra-se com muita frequência hepatomegália. O envolvimento hepático caracteriza-se por hepatite anictérgica sem colangite mas com insuficiência hepática e elevação das Transaminases, Fosfatase Alcalina e Gama-Glutamiltransferase (Gama-GT). (10), (23) A elevação da Alanina Aminotransferase (ALT) ocorre em 70% dos doentes, apesar de alguns estudos indicarem que esta percentagem pode ascender aos 95%. (98), (100) Os níveis enzimáticos podem permanecer elevados vários dias após descontinuação do fármaco e demorar meses a normalizar. A reativação da infecção viral por HHV-6 também está relacionada com a instalação de hepatite. (101) A manifestação mais grave a este nível é a Necrose Hepática que pode ser extensa e resultar em insuficiência hepática, coagulopatia e sépsis e constitui a principal causa de morte nos doentes com DRESS. (6)

O tecido renal é afetado em cerca de 11% dos casos. (102) O Alopurinol e a Carbamazepina são os fármacos mais associados a lesão deste órgão. (100) Doentes com doença renal prévia estão mais suscetíveis a sofrer complicações sérias. (97) Normalmente não há sintomatologia característica mas o doente pode apresentar hematúria e proteinúria. As alterações laboratoriais passam por níveis elevados de Azoto Ureico e Creatinina e diminuição da *clearance* de Creatinina. (97) A análise da urina pode demonstrar a presença de eosinófilos. (97) A falta de sintomatologia é acompanhada por ausência de alterações orgânicas evidentes na ecografia. (97) A lesão pode evoluir para nefrite intersticial e consequente insuficiência renal. (97)

O envolvimento pulmonar é relativamente raro mas nos casos em que a RCAM é devida a Minociclina é comum verificar-se pneumonia intersticial com infiltrado eosinofílico. (91) Outras alterações usuais são insuficiência pulmonar, pneumonia intersticial linfocítica, pleurite e Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda. (100) Os doentes podem apresentar dispneia e tosse não produtiva que geralmente regride sem sequelas permanentes.

Miocardite é uma condição comum na DRESS, principalmente quando os fármacos envolvidos são a Ampicilina ou a Minociclina. (103) A miocardite da síndrome pode ser fatal e, por vezes, surge meses após descontinuação do fármaco causal. (103) Os doentes podem apresentar toracalgia, taquicardia, dispneia e hipotensão. A radiografia do tórax pode revelar cardiomegália, enquanto o eletrocardiograma demonstra alterações do segmento ST e da onda T, taquicardia sinusal e arritmia e é possível observar diminuição da fração de ejeção ventricular no Ecocardiograma. (97) As enzimas cardíacas (Troponina-I e Creatinase) surgem, por vezes, aumentadas. (97) Estão descritas duas formas de miocardite na DRESS: miocardite por hipersensibilidade e necrose miocárdica eosinofílica aguda (ANEM) que está associada a uma mortalidade de 50% e sobrevivência média de 3 a 4 dias. (103) O diagnóstico definitivo de ANEM é feito por biópsia cardíaca. (97), (103)

O sistema digestivo também pode ser atingido na DRESS, sendo a manifestação mais frequente a gastroenterite. Úlceras relacionadas com o CMV podem resultar em hemorragias gastrointestinais. (97) Outras complicações possíveis são colite e pancreatite. (97) (104)

O atingimento neurológico é incomum. As manifestações registadas são meningite e encefalite que podem surgir 2 a 4 semanas após o início dos sintomas e parecem estar relacionados com a reativação do HHV-6. (97) Os sintomas neurológicos incluem cefaleias, convulsões, afasia, fraqueza muscular e, em casos extremos, coma. (97) A ressonância magnética pode revelar lesões bilaterais envolvendo a amígdala, os lobos temporais, a ínsula e o giro cingulado. (105)

As alterações endócrinas, principalmente a nível tiroideu e pancreático, são raras na fase aguda da DRESS, no entanto, há indícios que apontam para uma maior incidência de doenças autoimunes com atingimento dos órgãos do sistema endócrino no período subsequente à resolução do quadro. (55), (97)

Outras patologias graves, como bacteriémia, linfomas, leucemias, Síndrome hipereosinofílica, alterações paraneoplásicas, doenças autoimunes e do tecido conjuntivo, devem ser excluídas para que se possa fazer o diagnóstico definitivo de DRESS. (13), (91), (96)



**Ilustração 1** Exantema maculopapuloso em doente com DRESS por Carbamazepina (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)



**Ilustração 2** Edema facial em doente com DRESS por Alopurinol (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)



**Ilustração 3 Exantema maculopapuloso generalizado em doente com DRESS (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)**



**Ilustração 4 Erosões labiais em doente com DRESS (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)**

## **HISTOPATOLOGIA**

A análise histopatológica do tecido cutâneo e de outros órgãos é importante para confirmar o diagnóstico de DRESS. (55) As alterações encontradas nas biópsias cutâneas não são específicas da DRESS, sendo mais comumente observado um infiltrado linfocítico perivascular localizado à camada papilar da derme, caracteristicamente mais denso nesta síndrome do que em outras RCAM, (6), (106) acompanhado por eritrócitos extravasculares, eosinófilos e edema da derme. A infiltração de eosinófilos na pele, assim como noutros órgãos, parece ser responsável pela lesão direta dos tecidos. (70) Também é usual a presença de linfocitose atípica que resulta num infiltrado que se assemelha a lesões de Micoses Fungóide. (6), (59), (106) Na epiderme pode observar-se vacuolização da camada basal e

necrose de alguns queratinóticos, alterações que podem ser discretas. (107) Granulomas localizados na derme superficial, foram descritos por Fernando *et al.*. (108)

O acometimento de gânglios linfáticos é comum na DRESS, podendo ser destacados dois tipos de padrão histológico, um caracterizado por uma hiperplasia linfóide benigna (6), (109) e outro denominado pseudolinfoma com alteração da arquitetura normal do tecido, mas sem células *Reed-Sternberg* nem invasão capsular, que deve ser distinguido claramente de um verdadeiro linfoma. As biópsias de tecidos de órgãos internos são, geralmente, inespecíficas, mostrando, na maioria das vezes, hipereosinofilia. (70) O tecido hepático apresenta-se com infiltrado eosinofílico e granulomas associados a necrose e colestase. (6) A nível cardíaco verifica-se a presença de hipereosinofilia e infiltrado linfocítico que resulta em ANEM e fibrose. No tecido renal observa-se infiltrado de linfócitos, histiócitos e eosinófilos. Nos pulmões, o infiltrado é intersticial e também alveolar. (106)

### **CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO**

A variabilidade da apresentação clínica da DRESS dificulta a tarefa de estabelecer critérios de diagnóstico validados, definitivamente aceites pela generalidade da comunidade médica e de fácil aplicabilidade na clínica do dia-a-dia.

O primeiro esforço para criar um conjunto de critérios que permitisse fazer o diagnóstico de DRESS foi de *Bocquet et al.* (6) (Tabela 3) Para que o diagnóstico fosse definitivo era obrigatório verificar-se a presença de, pelo menos, 3 critérios, incluindo erupção cutânea, uma alteração hematológica e uma sistémica.

**Tabela 3 Critérios de diagnóstico propostos por Bocquet et al.**

Erupção cutânea
Alterações hematológicas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipereosinofilia (&gt;1500 eosinófilos por mm<sup>3</sup>)</li><li>• Linfocitose atípica</li></ul>
Alterações sistêmicas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Adenopatias (&gt;2cm de diâmetro)</li><li>• Hepatite (elevação das Transaminases pelo menos duas vezes o valor normal)</li><li>• Nefrite intersticial</li><li>• Pneumonia</li><li>• Miocardite</li></ul>

A partir dos critérios de *Bocquet et al.* o grupo RegiSCAR desenvolveu critérios de inclusão de casos potenciais de DRESS (Tabela 4) e novos critérios de diagnóstico mais atuais e abrangentes. (Tabela 5 (adaptada de *Kardaun et al.* (110))) Este grupo estabeleceu um conjunto de critérios que, perante um caso suspeito de DRESS, lhe atribui diferentes graus de probabilidade, classificando o caso como possível se apresentar 2 a 3 critérios, provável se tiver 4 a 5 e definitivo se corresponder a mais de 5 critérios. (110)

**Tabela 4 Critérios de inclusão de casos potenciais de DRESS propostos pelo grupo RegiSCAR**

Hospitalização
Reação alérgica suspeita de relação com o fármaco administrado
Erupção cutânea
Febre >38°C
Adenopatias em, pelo menos, dois locais distintos
Afeção de, no mínimo, um órgão interno
Alterações hematológicas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Linfócitos acima ou abaixo do limite normal</li><li>• Eosinófilos acima ou abaixo do limite normal</li><li>• Plaquetas acima ou abaixo do limite normal</li></ul>
Febre >38.5°C
Adenopatias
Eosinofilia

**Tabela 5 Critérios de diagnóstico propostos pelo grupo RegiSCAR**

<b>Febre <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math></b>
<b>Adenopatias</b>
<b>Hiperosinofilia</b>
<b>Linfocitose atípica</b>
<b>Atingimento cutâneo:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Extensão da erupção (% de superfície corporal)</li><li>• Erupção cutânea sugestiva de DRESS</li><li>• Biópsia sugestiva de DRESS</li></ul>
<b>Envolvimento orgânico:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fígado</li><li>• Rim</li><li>• Pulmão</li><li>• Músculos/Coração</li><li>• Pâncreas</li><li>• Outro órgão</li></ul>
<b>Resolução <math>\geq 15</math> dias</b>
<b>Avaliação de outras causas potenciais:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ANA</li><li>• Hemoculturas</li><li>• Serologia para HVA/HVB/HVC</li><li>• Clamídia/micoplasma</li></ul>

O último conjunto de critérios proposto foi delineado pelo Comitê Japonês de estudo das SCAR (J-SCAR) (Tabela 6), sendo de destacar a importância que este grupo dá à infecção pelo HHV-6. (111) Neste caso particular, o J-SCAR refere-se a esta síndrome como DIHS e conclui que se se verificar a presença de todos os critérios trata-se de um caso típico de DIHS e forem observados apenas os primeiros 5 critérios estamos perante um caso atípico. (111) A aplicação destes critérios ainda não é completamente aceite pela comunidade pois os testes que permitem avaliar a replicação do vírus HHV-6, como a medição das IgG anti-HHV-6 ou pesquisa do DNA viral, ainda não são testes de rotina na maioria das unidades hospitalares.

**Tabela 6 Critérios de diagnóstico de DIHS propostos pelo grupo J-SCAR**

Exantema maculopapuloso com início 3 semanas após a administração do fármaco suspeito
Permanência dos sintomas 2 semanas após descontinuação do fármaco suspeito
Febre >38°C
Alterações hepáticas com ALT >100U por litro ou atingimento de outro órgão interno
Alterações leucocitárias: <ul style="list-style-type: none"><li>• Leucocitose (&gt;110000 leucócitos por mm<sup>3</sup>)</li><li>• Linfocitose atípica (&gt;5%)</li><li>• Hipereosinofilia (&gt;1500 eosinófilos por mm<sup>3</sup>)</li></ul>
Adenopatias
Reativação de infecção por HHV-6

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial entre a Síndrome DRESS e as outras SCAR, como Síndrome *Stevens-Johnson* (SJS)/Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (AGEP) e Eritrodermia descamativa, é imprescindível na medida em que o tratamento específico varia consoante a RCAM em questão. A sintomatologia e as alterações histológicas e laboratoriais de cada reação são distintas, no entanto, alguns aspetos são comuns, o que pode gerar dificuldades no diagnóstico. (6), (10), (109), (112), (113) (Tabela 7 (adaptada de *Husain et al.* (114))



**Tabela 7 Diferentes características das SCAR**

	<b>DRESS</b>	<b>SJS/TEN</b>	<b>AGEP</b>	<b>Eritrodermia</b>
<b>Instalação da erupção cutânea após exposição ao fármaco</b>	2 a 6 semanas	1 a 3 semanas	48 horas	1 a 3 semanas
<b>Duração da erupção cutânea</b>	Várias semanas	1 a 3 semanas	<1 semana	Várias semanas
<b>Febre</b>	+++	+++	+++	+++
<b>Manifestações cutâneas e mucosas</b>	Edema facial, exantema maculopapuloso, eritrodermia descamativa, pústulas, vesículas e lesões em alvo atípicas	Exantema maculopapuloso, lesões em alvo atípicas, erosões mucosas vesículo-bolhas, descolamentos epidérmicos	Exantema maculopapuloso, pústulas (pregas), vesículas, raras lesões em alvo atípicas	Eritema e edema que afeta >90% da superfície corporal, que progride para descamação
<b>Histopatologia do tecido cutâneo</b>	Infiltrado linfocítico perivascular	Necrose epidérmica	Pústulas epidérmicas	Inespecífica
<b>Adenopatias</b>	+++	–	+	+
<b>Histopatologia dos gânglios linfáticos</b>	Hiperplasia linfóide benigna	–	–	Sem alterações
<b>Hepatite</b>	+++	++	++	–
<b>Envolvimento de outros órgãos internos</b>	Nefrite intersticial, pneumonia, miocardite e tiroidite	Nefrite tubular e necrose traqueobrônquica	Possível	Possível
<b>Neutrofilia</b>	↑	↓	↑↑↑	↑
<b>Hipereosinofilia</b>	↑↑↑	–	↑	↑
<b>Linfocitose atípica</b>	+	–	–	+
<b>Mortalidade</b>	10 a 20%	5 a 50%	5%	5 a 15%

### **TESTES DE DIAGNÓSTICO**

A determinação do fármaco causal da DRESS é, em grande parte dos casos, difícil, principalmente nos doentes polimedicados. Geralmente, esta determinação é feita através de raciocínio clínico com apoio em critérios cronológicos e, sempre que possível, em testes clínicos, que incluem os testes epicutâneos e laboratoriais como os testes de ativação

linfocitária e o teste *enzyme-linked immunospot* (ELISpot). Estas provas podem auxiliar a confirmar a imputação efetuada com base em critérios clínicos e, desta forma, identificando o agente causal, permitem limitar o número de fármacos a evitar para prevenir recidivas.

Nos testes epicutâneos os fármacos suspeitos são diluídos e aplicados no dorso do doente e a reação é avaliada ao fim de 48 a 96h. (57) Se surgir inflamação local o teste é tido como positivo (Ilustrações 5 e 6). Para que os resultados sejam otimizados estes testes devem ser realizados 2 a 6 meses após resolução da sintomatologia. (115) O valor diagnóstico dos testes ainda não está completamente determinado e os valores preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP) também não estão determinados, sendo que o VPP pode variar entre os 10 e 20% e os 80 e 90% consoante o fármaco estudado. (115) Segundo *Elzagallaai et al.* (115), os Anticonvulsivantes, como a Carbamazepina e a Fenitoína, são os fármacos que apresentam resultados mais frequentemente positivos, facto confirmado num estudo de Santiago *et al.* (57). Estes autores concluíram que os resultados destes testes foram positivos em 32.1% dos doentes com DRESS, em 51.5% quando os fármacos estudados são os Anticonvulsivantes e 72.2% no caso específico da Carbamazepina, o que contrasta com os resultados obtidos no caso do Alopurinol, com o qual não se verificou qualquer tipo de reação. Quando o resultado do teste epicutâneo é positivo, este constitui um bom indicador de resposta específica na reação de hipersensibilidade, no entanto, no caso de se obter um resultado negativo não é possível excluir categoricamente a existência de hipersensibilidade.

Os testes de ativação linfocitária constituem um conjunto de procedimentos *in vitro* que tem por objetivo avaliar a ativação dos linfócitos T específicos em resposta à exposição a um determinado fármaco suspeito. Incluem os testes de transformação linfocitária que medem os valores de captação da  $^3\text{H}$ -Timidina que aumentam aquando da proliferação dos linfócitos T na presença do fármaco que despoleta a reação de hipersensibilidade. (116) Esta técnica apresenta melhor valor diagnóstico que os testes epicutâneos, mas devido à imunossupressão

nas fases iniciais da DRESS, os testes de transformação linfocitária devem ser realizados apenas 5 a 8 semanas após o início da síndrome, pelo que a utilidade dos resultados obtidos varia consoante a altura em que se realizam. (116) Tal como nos testes epicutâneos, um resultado positivo obtido pelos testes de transformação linfocitária tem valor diagnóstico aceitável e auxilia na determinação do fármaco causal, no entanto, se o resultado for negativo, devido à limitada sensibilidade, não é possível excluir a possibilidade de se tratar de uma caso de hipersensibilidade.

O teste ELISpot é um método sensível para deteção de células produtoras de citocinas antigénio-específicas, que tem vindo a ser aplicado para confirmação do diagnóstico de casos de DRESS. (117) *Phatharacharukul* e *Klaewsongkram* reportaram um caso de hipersensibilidade a Sulfassalazina que foi comprovado através do teste ELISpot. (118)



**Ilustração 5** Testes epicutâneos positivos (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)



**Ilustração 6** Testes epicutâneos positivos (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)

## **TRATAMENTO**

O tratamento da DRESS ainda é um ponto em discussão. Apesar de não haver um plano terapêutico definitivo e totalmente eficaz, existem bases definidas para guiar a abordagem. (Tabela 8)

**Tabela 8 Bases para o tratamento da DRESS**

<b>Cenário clínico</b>	<b>Tratamento</b>
Todos os casos de DRESS	Descontinuação imediata do fármaco causal
Casos com significativo envolvimento multiorgânico e potencialmente fatal	Prednisolona oral ou Metilprednisolona intravenosa; iniciar com 1mg/kg e diminuir gradualmente
Casos de DRESS com Eritrodermia descamativa	Internamento em unidade especializada, unidade de queimados ou unidade de cuidados intensivos

A medida mais importante no tratamento da DRESS é a descontinuação do fármaco causal e o atraso nesta descontinuação está associado a agravamento do prognóstico. (55), (56), (109) Não devem ser administrados antibióticos ou anti-inflamatórios na fase aguda da reação pois há o risco de mascarar sintomas ou agravar o quadro. (48) Se o doente apresentar Eritrodermia descamativa o tratamento deve ser feito em unidades especializadas ou mesmo em unidades de queimados com reposição de fluídos, correção de desequilíbrios eletrolíticos, instituição de dieta hipercalórica, tratamento de infecções com antibióticos quando necessário e cuidados específicos da pele. Deve ser avaliada a função cardíaca pois, principalmente em doentes idosos, a Eritrodermia pode resultar em insuficiência cardíaca. (56), (78)

Atualmente, a corticoterapia sistêmica constitui o tratamento mais consensual e é recomendada em todos os casos de DRESS. (12) Verifica-se melhoria tanto a nível sintomático como nos parâmetros laboratoriais poucos dias após o início da administração. Os corticoides tópicos são aplicados nas lesões cutâneas para alívio sintomático. (43) A corticoterapia sistêmica deve ser iniciada com a dose mínima de 1mg/kg/dia de Prednisolona

ou um corticoide equivalente, devendo reduzir-se essa dose gradualmente nos 3 a 6 meses subsequentes à estabilização clínica e laboratorial, pois há o risco de agravamento do quadro inicial por reativação de infecção pelo HHV-6 devido à imunossupressão provocada pela corticoterapia prolongada. (56) Se não houver melhoria significativa deve alterar-se o plano terapêutico com a introdução de Metilprednisolona intravenosa. (48)

Terapêuticas alternativas têm vindo a ser utilizadas em doentes que não respondem aos corticoides. São vários os casos reportados de tratamento eficaz com recurso a Imunoglobulinas intravenosas (IVIG). (119) No entanto, um estudo de *Joly et al.* (120) questionou a utilidade das IVIG no tratamento da DRESS, reportando mesmo agravamento do quadro e reações adversas. A plasmaferese e os fármacos imunossupressores, como Ciclofosfamida, Ciclosporina, Interferão, Micofenolato de mofetil e Rituximab também demonstraram potencial para ser utilizados no tratamento. (121) Os antivirais, como o Valganciclovir, podem ser importantes no controlo das complicações relacionadas com a reinfeção por HHV-6. (122)

A Sociedade Francesa de Dermatologia propôs um esquema para o tratamento da DRESS. (123) A abordagem é iniciada pela descontinuação imediata do fármaco causal. Se o doente não revelar sinais de gravidade (elevação marcada das transaminases, atingimento renal grave, pneumonia, hemofagocitose e atingimento cardíaco) o tratamento deve ser baseado em corticoides tópicos e medidas de suporte com emolientes e anti-histamínicos. Na presença de sinais de gravidade deve ser instituída corticoterapia sistémica com Prednisolona na dose de 1mg/kg/dia e os doentes devem ser observados em consultas especializadas. (Tabela 9) (103), (123), (124) Se a situação for grave e potencialmente fatal pode ser necessário a administração de maiores doses de corticoides ou 2g/kg de IVIG durante 5 dias e antivirais.

**Tabela 9 Abordagem do envolvimento multiorgânico na DRESS**

<b>Envolvimento orgânico</b>	<b>Medidas de controle</b>	<b>Complicação</b>	<b>Tratamento</b>
Atingimento hepático	Consulta especializada; terapia de suporte com correção de possíveis coagulopatias	Hepatite fulminante; Necrose hepática	Transplante hepático
Atingimento cardíaco	Consulta especializada; terapia de suporte com restrição hidro-salina	Insuficiência cardíaca refratária; Miocardite; ANEM	Corticoterapia, diuréticos, IECAs, $\beta$ -bloqueantes e Digoxina; Assistência ventricular; Transplante cardíaco
Atingimento pulmonar	Consulta especializada; terapia de suporte com oxigenoterapia	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda	Ventilação mecânica
Atingimento renal	Consulta especializada; terapia de suporte com correção hidroeletrólítica	Insuficiência renal refratária	Diálise; Transplante renal
Atingimento gastrointestinal	Consulta especializada; endoscopia ou colonoscopia; terapia de suporte com correção hidroeletrólítica	–	–
Atingimento neurológico	Consulta especializada; terapia de suporte	–	–
Atingimento endócrino	Consulta especializada; terapia hormonal e insulino-terapia; terapia de suporte	–	–

*Descamps et al.* (123) recomendaram uma avaliação laboratorial geral em todos os doentes com DRESS que inclui hemograma completo, ionograma, testes de função hepática, CPK, LDH, Ferritina, Triglicerídeos, Cálcio, Potássio, Sódio, PTH, TSH, glicemia, TP e TTPa, Lipase, eletroforese das proteínas, PCR, pesquisa dos vírus HHV-6, HHV-7, EBV e

CMV, hemoculturas, ANA, Creatinina e *clearance* da Creatinina, urina de 24h e contagem de eosinófilos na urina.

## **PROGNÓSTICO**

A Síndrome DRESS constitui uma RCAM potencialmente fatal e apresenta mortalidade de 10 a 20%, sendo a insuficiência hepática a principal causa de morte. (11), (12), (55), (56), (125) Num estudo chinês de 2010 concluiu-se que o choque séptico também se afigura como uma causa de morte significativa. (126) Normalmente o prognóstico é mais favorável em crianças, ao passo que os indivíduos idosos têm maior probabilidade de sofrer complicações graves. Os fatores de prognóstico associados a maior mortalidade incluem hipereosinofilia  $>6000$  eosinófilos por  $\text{mm}^3$ , leucocitose, trombocitopenia, pancitopenia, coagulopatias, hemorragia gastrointestinal, taquicardia, taquipneia, insuficiência renal crónica, envolvimento multiorgânico, Síndrome da resposta inflamatória sistémica e outras doenças associadas. (126), (127)

A maioria dos doentes com DRESS recupera completamente após descontinuação do fármaco causal. A evolução clínica é variável, sendo que alguns casos resolvem rapidamente sem sequelas ao fim de algumas semanas, enquanto outros doentes podem sofrer complicações permanentes. (10)

Geralmente, os sintomas cutâneos respondem bem a corticoterapia tópica (6) mas há casos em que se desenvolvem alterações pigmentares e cicatrizes permanentes (75) (Ilustração 7) e, por vezes, atingimento ungueal (Ilustração 8), sendo a complicação mais grave a eritrodermia descamativa. (106)

São comuns as alterações endócrinas como sequelas a longo termo, sendo a Tiróide o órgão mais afetado, ocorrendo tiroidite, com hipo ou hipertiroidismo resultantes, e Síndrome do doente eutiroideu. (55), (97) É usual a deteção de anticorpos antitiroideus 1 ano após

resolução da DRESS e os doentes podem desenvolver Doença de *Graves* ou Tiroidite de *Hashimoto* nos meses subsequentes à descontinuação do fármaco causal. (55) Devido a esta propensão para afeção da Tiróide, é recomendado que a função tiroideia seja avaliada sistematicamente nos 2 anos que se seguem à resolução completa do quadro.

Tal como referido anteriormente também o Pâncreas pode ser afetado na DRESS, sendo comum verificar-se pancreatite ou *Diabetes Mellitus* tipo 1, que se pode instalar 3 semanas a 10 meses após resolução da síndrome. (97) A reativação do HHV-6 parece estar associada à instalação da *Diabetes*. (97)



**Ilustração 7** Alterações pigmentares após resolução de DRESS (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)



**Ilustração 8** Sulcos transversais ungueais 3 meses após resolução de DRESS (imagem cedida pelo Serviço de Dermatologia dos CHUC)

## **CONCLUSÃO**

A DRESS é uma RCAM na qual o fármaco causal, o sistema imunitário do indivíduo e a reativação de infeções virais prévias interagem provocando uma reação de hipersensibilidade potencialmente fatal, provavelmente em indivíduos geneticamente predispostos.

São evidentes os problemas no que concerne a etiologia da reação e os próprios critérios de diagnóstico, o que implica a realização de estudos direcionados à compreensão



definitiva da patogenia subjacente e ao estabelecimento de diretrizes internacionalmente aceites para efetuar o diagnóstico da DRESS. É de todo evidente que o diagnóstico deve ser o mais célere possível, a suspensão do(s) fármaco(s) suspeito(s) imediata e o início da terapêutica não pode ser atrasado. No entanto, o tratamento desta síndrome também se afigura como um ponto controverso pois ainda não estão categoricamente demonstradas quais as medidas imprescindíveis ao plano terapêutico, sendo necessária a realização de estudos randomizados para as definir.

A maioria dos doentes recupera completamente após descontinuação do fármaco causal, no entanto, em alguns casos permanecem complicações crónicas que resultam do atingimento sistémico verificado nesta síndrome, sendo importante o acompanhamento dos doentes para monitorização do seu estado geral.

## **AGRADECIMENTOS**

Não posso deixar de exprimir a minha profunda gratidão para com a Doutora Maria Margarida Gonçalo por me ter aceitado como tutorando, pela disponibilidade inesgotável e aconselhamento imprescindível na orientação deste trabalho de revisão.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Criado P, Avancini J, Santi C, Medrado A, Rodrigues C, Carvalho J. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012; 14: p. 577-82.
2. Coope R, Burrows R. Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoine. *Lancet*. 1940; 1: p. 490-2.
3. Saltzstein S, Ackerman L. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer*. 1959; 12: p. 164-82.
4. Vittorio C, Muglia J. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med*. 1995; 155: p. 2285-90.
5. Callot V, Roujeau J, Bagot M. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol*. 1996; 132: p. 1315-21.
6. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996; 15: p. 250-7.
7. Sontheimer R, Houtp K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*. 1998; 134: p. 874-6.
8. Kardaun S, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. 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: p. 1071-80.
9. Newell B, Moinfar M, Mancini A, Nopper A. AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol*. 2009; 26: p. 536-46.
10. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7: p. 142-60.
11. López-Rocha E, Blancas I, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-López A, O'Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejía A, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Rev Alerg Mex*. 2014; 61: p. 14-23.
12. Chiou C, Yang L, Hung S, Chang Y, Kuo T, Ho H. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: p. 1044-9.
13. Kosseifi S, Guha B, Nassour D, Chi D, Krishnaswamy G. The dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol*. 2006; 1: p. 9.

14. Norgard N, Wall G. Possible drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome after exposure to epoetin alfa. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: p. 2524-6.
15. White J, Smith C, Robson A, Ash G, Barker J. DRESS syndrome caused by efalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33: p. 50-2.
16. Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi D, Bambara L, Arcaro G. Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: p. 537-9.
17. Augusto J, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault J, Cousin M. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: p. 2940-2.
18. Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. *Pharmacology.* 2008; 82: p. 138-41.
19. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: p. 17-20.
20. Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa M, Remy V, Lesens O. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Rep.* 2007; 1: p. 22.
21. Shaughnessy K, Bouchard S, Mohr M, Herre J, Salkey K. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: p. 315-8.
22. Lee J, Park H, Heo J, Kim T, Kim G, Kang D. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci.* 2008; 23: p. 521-5.
23. Fujiwaki T, Yoshikawa T, Urashima R, Ishioka C. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by cefotaxime and ampicillin. *Pediatr Int.* 2008; 50: p. 406-8.
24. Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, Markel A. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail.* 2008; 30: p. 327-9.
25. Baruzzi A, Contin M, Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Patrizi A. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to phenobarbitone. *Clin Neuropharmacol.* 2003; 26: p. 177-8.
26. Bagshaw S, Cload B, Gilmour J, Leung S, Bowen T. Drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with bupropion administration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: p. 572-5.

27. MacNeil M, Haase D, Tremaine R, Marrie T. Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis, and dermatitis: a severe adverse reaction to minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: p. 347-50.
28. Knowles S, Shapiro L, Shear N. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1996; 132: p. 934-9.
29. Naisbitt D, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta J, Chadwick D. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol.* 2003; 63: p. 732-41.
30. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, Murakami K, Nakai S. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *InternMed.* 2010; 49: p. 409-13.
31. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol.* 2008; 47: p. 853-60.
32. Kim C, Choi G, Yun C, Kim D. Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepine-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: p. 768-72.
33. Syn W, Naisbitt D, Holt A, Pirmohamed M, Mutimer D. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: p. 988-91.
34. Añíbarro B, Seoane F. Immediate allergic reaction due to neomycin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19: p. 64-5.
35. Sackesen C, Dut R, Gucer S, Soyer O, Adalioglu G. Allopurinol-induced DRESS syndrome in a 13-year-old girl. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; p. 65-7.
36. Velema M, Voerman H. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med.* 2009; 67: p. 147-9.
37. Yeşilova Z, Kantarcioğlu M, Erçin C, Safalioğlu M, Kilciler G, Koc E, et al. Sulfasalazine-induced hypersensitivity: a case report of DRESS syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2009; 20: p. 298-9.
38. Rojas P, Sánchez L, Santos A, Góómez M, Blanco H, Laguna J. Hypersensitivity to repaglinide. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: p. 245-7.
39. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, 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: p. 68-73.
40. Cacoub P, Musette P, Descamps V. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011; 124: p. 588-97.

41. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2007; 33: p. 124-33.
42. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: p. 863-8.
43. Ghislain P, Roujeau J. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. ; 8: p. 5.
44. Natkunarajah J, Watson K, Diaz-Cano S, Mufti G, du Vivier A, Creamer D. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and graft-versus-host disease developing sequentially in a patient. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: p. 199-201.
45. Kano Y, Horie C, Inaoka M, Tadashi I, Mizukawa Y, Shiohara T. Herpes zoster in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/DRESS. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92: p. 206-7.
46. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol*. 1997; 137: p. 605-8.
47. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamashita K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor of the development of severe drug-induced hypersensitivity. *Arch Dermatol*. 1998; 134: p. 1108-12.
48. 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: p. 1-8.
49. Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, Yamada M, Itoh N, Mizuki N. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. *J Med Virol*. 2005; 75: p. 430-4.
50. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol*. 2003; 148: p. 1032-4.
51. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med*. 2010; 25: p. 45-62.
52. Seishima M, Yamanaka T, Fujisawa M, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006; 155: p. 344-9.
53. Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J*

- Dermatol. 2006; 155: p. 301-6.
54. Kano Y, Sakuma K, Shiohara T. Sclerodermoid graft-versus-host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2007; 156: p. 1061-3.
  55. Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg.* 1999; 54: p. 197-200.
  56. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology.* 2003; 206: p. 353-6.
  57. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Derm.* 2010; 62: p. 47-53.
  58. Sullivan J, Shear N. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol.* 2001; 137: p. 357-64.
  59. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet A, Grossin M, Lebrun-Vignes B. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2001; 137: p. 301-4.
  60. Shear N, Spielberg S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988; 82: p. 1826-32.
  61. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau J, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol.* 1995; 131: p. 544-51.
  62. Lauterburg B, Velez M. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988; 29: p. 1153-7.
  63. Shear N, Spielberg S, Grant D, Tank B, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med.* 1986; 105: p. 179-84.
  64. Piñana E, Lei S, Merino R, Melgosa M, De La Vega R, Gonzales-Obeso E. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old Caucasian boy. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35: p. 365-70.
  65. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003; 149: p. 1018-22.
  66. Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2011; 38: p. 222-8.
  67. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the

- pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009. ; 182: p. 8071-9.
68. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011; 38: p. 246-54.
  69. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88: p. 131-40.
  70. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau J. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 1998; 139: p. 1026-32.
  71. Tsutsui H, Terano Y, Sakagami C, Hasegawa I, Mizoguchi Y, Morisawa S. Drug-specific T cells derived from patients with drug-induced allergic hepatitis. *J Immunol.* 1992; 149: p. 706-16.
  72. Hertl M, Merk H. Lymphocyte activation in cutaneous drug reactions. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: p. 95S-8.
  73. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004; 140: p. 183-8.
  74. Aihara Y, Ito S, Kobayashi S, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 2003; 149: p. 165-9.
  75. Lerch M, Pichler W. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: p. 411-19.
  76. Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy.* 2002; 57: p. 884-93.
  77. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: p. 408-10.
  78. Bachot N, Roujeau J. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: p. 293-8.
  79. Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, Nievergelt H, Braathen L, Pichler W. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: p. 1171-6.
  80. Hetherington S, Hughes A, Mosteller M. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity



reactions to abacavir. *Lancet*. 2002; 359: p. 1121-2.

81. Hughes D, Vilar F, Ward C, Alfirevic A, Park B, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics*. 2004; 14: p. 335-42.
82. Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, Yamane Y, Song Y. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatol*. 2008; 35: p. 683-5.
83. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park B. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepinehypersensitive patients. *Neurology*. 2001; 56: p. 890-6.
84. Hung S, Chung W, Jee S, Chen W, Chang Y, Lee W. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16: p. 297-306.
85. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro A, Brites M, Nunes R, et al. HLA-B\*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol*. 2013; 169: p. 660-5.
86. Hershfield M, Callaghan J, Tassaneeyakul W. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93: p. 153-8.
87. Khanna D, Khanna P, Fitzgerald J. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: p. 1447-61.
88. Martin A, Nolan D, James I. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids*. 2005; 19: p. 97-9.
89. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S. HLA-A\*3101 and carbamazepineinduced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011; 364: p. 1134-43.
90. Dreesman A, Hoorens A, Hachimi-Idrissi S. Multiple organ dysfunction syndrome: infection or hypersensitivity reaction? *Eur J Emerg Med*. 2010; 17: p. 228-9.
91. Gentile I, Borgia G, Talamo M. 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 Infect Dis*. 2010; 10: p. 49.
92. Criado P, Lucena S, Crivellaro A. Drug hypersensitivity syndrome to anticonvulsants: report of two cases. *Rev Bras Clin Terap*. 2002; 28: p. 59-63.
93. Aires N, Criado P, Vilela M. Drug hypersensitivity syndrome to anticonvulsants: report of three cases. *Diagn Tratamento*. 2006; 112: p. 86-90.

94. Criado P, Criado R, Vasconcellos C, Pegas J, Cera P. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to anticonvulsants in a two-year-old boy. *J Dermatol*. 2004; 3112: p. 1009-13.
95. Chang D, Shear N. Cutaneous reactions to anticonvulsants. *Semin Neurol*. 1992; 12: p. 329-37.
96. Fittje M. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Internet J Neurol*. 2001; 1.
97. 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: p. 743-59.
98. Ang C, Wang Y, Yoosuff E, Tay Y. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: p. 219-27.
99. Kennebeck G. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Am Board Fam Pract*. 2000; 13: p. 364-70.
100. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009; 29: p. 481-501.
101. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007; 157: p. 934-40.
102. Roujeau J, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331: p. 1272-85.
103. Bourgeois G, Cafardi J, Groysman V, Pamboukian S, Kirklin J, Andea A. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: p. 889-90.
104. Roquin G, Peres M, Lerolle N, Dib N, Mercat A, Croue A, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: p. 1998-2000.
105. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol*. 2002; 51: p. 771-4.
106. Roujeau J. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicol*. 2005; 209: p. 123-9.
107. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*. 2013; 168: p. 391-401.
108. Fernando S, Henderson C, O'Connor K. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis—a novel finding. *Am J Dermatopathol*. 2009; 31: p. 611-3.

109. Bachot N, Roujeau J. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: p. 561-72.
110. Kardaun S, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici B, Mockenhaupt M. 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: p. 609-11.
111. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007; 156: p. 1083-4.
112. Dmochowski M, Schwartz R. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In: Demis DJ, editor. *Clinical dermatology.* Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 1999; p. 1-20.
113. Okoduwa C, Lambert W, Schwartz R, Kubeyinje E, Eitokpah A, Sinha S. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. *Indian J Dermatol.* 2009; 54: p. 1-6.
114. Husain Z, Reddy B, Schwartz R. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: p. 709.
115. Elzagallaai A, Knowles S, Rieder M, Bend J, Shear N, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Safety.* 2009; 32: p. 391-408.
116. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy.* 2007; 62: p. 1439-44.
117. Beeler A, Engler O, Gerber B, Pichler W. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: p. 455-62.
118. Phatharacharukul P, Klaewsongkram J. A Case of Sulfasalazine-Induced Hypersensitivity Syndrome Confirmed by Enzyme-Linked Immunospot Assay. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013; 5: p. 415-17.
119. Scheuerman O, Nofech-Moses Y, Rachmel A, Ashkenazi A. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin. *Pediatrics.* 2011; 107: p. 14.
120. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012; 148: p. 543-4.
121. Zuliani A, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol.* 2005; 64: p. 155-

8.

122. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir—a hypothesis. *Med Sci Monit.* 2012; 18: p. 57-62.
123. Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.* 2010; 137: p. 703-8.
124. Zaidi A. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome leading to reversible myocarditis. *Can J Clin Pharmacol.* 2005; 12: p. 33-40.
125. Peyriere H, Dereure O, Breton H. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2006; 155: p. 422–8.
126. Chen Y, Chiu H, Chu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010; 146: p. 1373-9.
127. Wei C, Chung-Yee Hui R, Chang C, Ho H, Yang C, Lin Y. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol.* 2011; 21: p. 930-7.