

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos

JORGE OCAMPO-GARZA¹, SONIA SOFÍA OCAMPO-GARZA¹,
 JOSÉ DARÍO MARTÍNEZ-VILLARREAL²,
 LAURA ELENA BARBOSA-MORENO¹,
 GUILLERMO ANTONIO GUERRERO-GONZÁLEZ¹,
 JORGE OCAMPO-CANDIANI¹

Dress syndrome. Report of nine cases

Background: DRESS Syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is an uncommon disease caused by drugs. It is characterized by a polymorphic disseminated eruption with fever and multiple organ dysfunction. **Aim:** To report the etiology, characteristics, treatment, prognosis, and follow up of patients with DRESS Syndrome admitted to a clinical hospital. **Material and Methods:** Review of medical records of patients admitted for drug reactions, selecting those patients complying with clinical criteria for DRESS Syndrome. Drugs used during three months prior to the onset of symptoms were evaluated as possible causes of the disease. **Results:** Nine patients aged 16 to 68 years (six males) complied with the clinical criteria for the disease. The causative medications were carbamazepine in three patients, phenytoin in three, antituberculous drugs in two and amoxicillin in one. All were treated with systemic steroids with a complete clinical resolution. **Conclusions:** DRESS syndrome is usually underdiagnosed and has a good response to systemic steroids.

(Rev Med Chile 2015; 143: 577-583)

Key words: Dexamethasone; Drug eruptions; Drug hypersensitivity syndrome.

El término DRESS se usó por primera vez en 1996 por Bocquet et al. y se refiere a una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos por sus siglas en inglés (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)^{1,2}. Está incluido entre la triada de reacciones medicamentosas que ponen en peligro la vida del paciente: el exantema pustuloso generalizado agudo, el síndrome de Stevens Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS².

El síndrome de DRESS se diferencia de otras reacciones a fármacos en que tiene un inicio tardío, involucro sistémico y un curso prolongado^{3,4}. La incidencia estimada es 1 en 1.000 a 1 en 10.000

exposiciones a fármacos⁵. Se presenta más frecuentemente en pacientes afroamericanos y caribeños, y es más común en adultos, sin predominio de género^{6,7}.

Se han propuesto varios mecanismos para el desarrollo de este síndrome, entre los cuales están: 1) Defectos en el metabolismo del medicamento; 2) Acetilación lenta y susceptibilidad de los linfocitos a los metabolitos tóxicos; 3) Mecanismos inmunológicos como la IL-5 liberada por los linfocitos T activados contribuye a la generación de eosinofilia; 4) Reactivación de infección por el virus de Epstein-Barr o Herpes virus tipo 6 y 7⁶⁻⁸.

Los fármacos comúnmente asociados al

¹Servicio de Dermatología
²Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Recibido el 3 de noviembre de 2014, aceptado el 30 de marzo de 2015.

Correspondencia a:
 Dr. Jorge Ocampo-Candiani
 Servicio de Dermatología,
 Hospital Universitario "Dr. José E. González"
 3er. Piso Edificio de Consulta Externa II
 Avenida Madero y Gonzalitos s/n.
 Col. Mitras Centro Monterrey,
 Nuevo León, 64460, México.
 Teléfono: +52 (81) 83 48 98 46
 jocampo2000@yahoo.com.mx

síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes aromáticos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital; sulfonamidas⁷ y otros fármacos como la dapsona, minociclina, alopurinol, bloqueadores de canales de calcio, terbinafina, antiinflamatorios no esteroideos y drogas antirretrovirales⁹.

El objetivo de este estudio es investigar la etiología, las características clínicas, el tratamiento, el pronóstico y el seguimiento de pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS hospitalizados entre el 2010 y el 2014, en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Materiales y Métodos

Pacientes

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de casos sospechosos de síndrome de DRESS, en la base de datos del Hospital Universitario "Dr. José E. González" entre el 2010 y el 2014. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieran con los criterios del grupo RegiSCAR (Registro Europeo de las Reacciones Adversas Cutáneas Graves)¹⁰. Dos criterios de inclusión eran necesarios:

la sospecha de reacción asociada a medicamentos y la hospitalización. También tenían que cumplir al menos 3 de los 7 criterios siguientes: erupción cutánea aguda, fiebre por encima de 38°C, presencia de adenopatías, compromiso de por lo menos uno de los órganos blanco, linfocitos por encima o por debajo de los límites de laboratorio, eosinofilia y trombocitopenia. El involucro hepático y renal se definió como niveles de enzimas hepáticas dos veces por arriba del límite superior de los valores normales y niveles de creatinina sérica de más de dos veces el valor normal. Se analizaron los antecedentes de medicamentos, la evolución clínica, los resultados de laboratorio y el tratamiento de todos los casos.

Resultados

Se incluyeron un total de 9 pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS (3 femeninos y 6 masculinos). Con una edad media de 35,3 años (rango de 16-68 años). Todos los pacientes fueron hospitalizados en la sala de medicina interna en conjunto con el servicio de dermatología (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones del síndrome de DRESS en 9 pacientes

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad	65	29	29	16	68	36	19	18	38
Género	M	M	M	F	F	M	M	M	F
Aparición de síntomas tras fármaco (días)	21	30	30	40	15	45	30	30	13
Características de erupción	MP								
Afección mucosas							+	+	
Adenopatías			+						+
Fiebre	+	+	+	+				+	+
Edema facial	+	+		+					
Artralgias									
Mialgias					+				
Taquicardia						+			
Prurito	+	+	+		+	+		+	+
Hiperbilirubinemia			+			+		+	+
Leucocitosis	+	+	+	+	+	+	+	+	
Eosinofilia	+	+	+	+	+	+		+	+
Trombocitopenia					+				
Trombocitosis			+						
Elevación de transaminasas	+	+	+	+		+	+	+	+
Elevación de azoados				+					

MP: Rash Maculopapular.

Los medicamentos que se administraron dentro de los últimos 3 meses antes de la sintomatología se evaluaron como posibles medicamentos responsables utilizando el criterio de Naranjo et al. para identificar el fármaco causal¹¹.

La carbamazepina (3 de 9 pacientes) junto con la fenitoína (3 de 9 pacientes) fueron los principales fármacos culpables, seguidos de los antituberculosos (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) (2 de 9 pacientes) y la amoxicilina (1 de 9 pacientes). El tiempo entre la administración del fármaco causante y la aparición de las manifestaciones clínicas varió de 13 a 45 días (media de 28,22 días).

Se observó una erupción maculopapular en los 9 pacientes (Figura 1). El prurito se presentó en 6 pacientes (66,7%) y edema facial en tres (33,3%). La fiebre se reportó en 6 pacientes (66,7%) y adenopatías palpables en 2 pacientes (22,2%) (Tabla 1).

Las anomalías hematológicas incluyeron eosinofilia en 8 pacientes (88,9%), linfocitosis en 8 pacientes (88,9%), trombocitopenia en 1 paciente (11,1%) y trombocitosis en 1 paciente (11,1%) (Tabla 2).

La elevación de las enzimas hepáticas fue el hallazgo más frecuente relacionado con afectación de órganos internos. Ocho pacientes (88,9%) tenían más del doble que los niveles normales. El compromiso renal se observó en un paciente (11,1%).

Se obtuvieron biopsias de piel de los 9 pacientes en las cuales se observaron diversos grados de vacuolización de la capa basal, exocitosis de linfocitos, espongirosis, así como infiltrado perivascular, con predominio de linfocitos, lo cual fue compatible con una dermatitis reactiva exantemática.

Todos los pacientes fueron tratados con esteroides sistémicos con diferentes dosis y duración

Tabla 2. Manifestaciones del síndrome de DRESS en órganos específicos en 9 pacientes

	Anormalidad presentada	n de pacientes
Piel y mucosas	Maculopapular	9
	Prurito	6
Hígado	Transaminasas elevadas	8
	Hiperbilirubinemia	4
Hematológico	Leucocitosis	8
	Eosinofilia	8
	Trombocitopenia	1
	Trombocitosis	1
Riñones	Elevación de azoados	1
Otros	Fiebre	6
	Linfadenopatía	2
	Edema facial	3
	Artralgias	0
	Mialgias	1
	Taquicardia	1



Figura 1. Casos de síndrome de DRESS – Estos casos muestran la erupción maculopapular diseminada.

de tratamiento. Dexametasona intravenosa 4 mg cada 8 h en 5 pacientes, dexametasona intravenosa 4 mg cada 6 h en 2 pacientes y prednisona vía oral 1 mg/kg/día en 2 pacientes. Ningún paciente falleció. En el seguimiento de este estudio, los pacientes no han presentado secuelas autoinmunes.

Discusión

El síndrome de DRESS es una condición bien conocida por los dermatólogos debido a sus características distintivas y su potencial de mortalidad. Sin embargo, sus características clínicas y métodos de diagnóstico son aún objeto de debate debido a la rareza de la condición y su presentación variable¹².

El cuadro clínico de la enfermedad habitualmente inicia de dos a seis semanas posterior al inicio de la administración del medicamento^{6,7,9,13}. Puede acompañarse de fiebre (85%), erupción morbiliforme (75%), eritrodermia con compromiso de mucosas, edema facial, formación de vesículas y ampollas, pústulas foliculares y no foliculares, lesiones purpúricas, ganglios linfáticos palpables, artritis y/o artralgiás^{2,7}. Entre nuestros pacientes, el período de latencia tuvo una media de 28,2 días. Se observó una erupción maculopapular en 100% de los casos. Dos pacientes (22,2%) presentaron involucro de mucosas. El prurito estuvo presente en la mayoría (66,7%) de los pacientes. Además, el edema facial, así como las adenopatías se observaron en algunos de nuestros pacientes (33,3% y 22,2% respectivamente).

También se encuentra en este síndrome eosinofilia importante acompañada de linfocitosis atípica⁷. Las anomalías hematológicas más comunes en nuestros pacientes fueron la eosinofilia (88,9%) y la leucocitosis (88,9%).

En cuanto al compromiso sistémico, el daño hepático es el más común y severo, siendo este el responsable de la mayoría de las muertes asociadas a este síndrome (10%). Las alteraciones hepáticas se pueden presentar como daño hepatocelular, daño colestásico y en casos severos como hepatitis fulminante. La elevación de las enzimas hepáticas requiere monitorización seriada^{2,7,14}. El 88,9% de nuestros pacientes tenían algún grado de afección hepática. El hallazgo más común fue elevación de las transaminasas séricas (88,9%), seguido de hiperbilirrubinemia (44,9%).

Tabla 3. Fármacos que se relacionan con daño en órganos específicos en DRESS

Fármaco	Órgano
Alopurinol	Riñón
Ampicilina	Corazón
Carbamazepina	Hígado y riñón
Minociclina	Hígado, pulmones y corazón
Fenitoina	Hígado

Basada en Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 1-14.

Se presenta daño renal en 11% de los pacientes con DRESS. Los fármacos más relacionados son el alopurinol, la carbamazepina y la dapsona. Se deben vigilar los niveles del nitrógeno de la urea y la creatinina. También se debe realizar un ultrasonido renal y un examen general de orina. Normalmente estas alteraciones desaparecen al retirar el fármaco causante, pero en algunos casos puede evolucionar hasta causar una nefritis intersticial¹⁵. En este estudio, la afectación renal con elevaciones de la urea y la creatinina sérica, proteinuria y hematuria, se observó en 11,1% de los pacientes.

Aunque menos frecuente, el síndrome de DRESS, puede manifestarse con miocarditis, neumonitis intersticial, tiroiditis e infiltración cerebral por eosinófilos^{7,9}. La miocarditis es una manifestación fatal y subdiagnosticada que puede ocurrir tiempo después del diagnóstico inicial. El electrocardiograma usualmente muestra cambios no específicos del segmento ST o de las ondas T, bloqueos o taquicardia sinusal. También ocurre elevación de enzimas cardíacas, disfunción sistólica en el ecocardiograma y en ocasiones derrame pericárdico⁹. Estas manifestaciones no se observaron en ninguno de nuestros pacientes.

Los fármacos pueden afectar a cualquiera de los sistemas antes mencionados, sin embargo, ciertos fármacos tienen una predilección por órganos específicos (Tabla 3)¹⁶.

Bocquet et al.¹⁷ propusieron los primeros criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS, los cuales incluyen, una erupción cutánea relacionada a fármacos, alteraciones hematológicas (eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y linfocitos atípicos) y compromiso sistémico (adenopatías \geq

2 cm de diámetro; hepatitis con transaminasas al doble de los valores normales; nefritis intersticial; neumonitis, y la miocarditis). Se requiere de al menos 3 criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS¹⁶.

El grupo RegiSCAR ha sugerido una serie de criterios en los que los pacientes hospitalizados con una erupción a medicamentos debe tener por lo menos tres de las cuatro características sistémicas: fiebre mayor a 38°C, adenopatías en al menos dos sitios, compromiso de al menos un órgano blanco y anomalías en la biometría hemática^{13,14}.

La Sociedad Dermatológica de Japón desarrolló otra serie de criterios en donde incluían la activación del herpes virus 6 (Tabla 4)^{2,16,18}.

En este estudio los 9 pacientes cumplieron con los criterios de Bocquet et al. y de RegiSCAR para síndrome de DRESS. En ninguno de nuestros pacientes se llevaron a cabo estudios para detectar HHV6 y no se utilizó como criterio de diagnóstico.

La biopsia de piel usualmente es inespecífica y sólo revela características de una reacción a medicamentos, con espongiosis de la epidermis, queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal y a nivel de la dermis se puede observar edema y

un infiltrado linfocitario asociado a eosinófilos en dermis superficial y perivascular^{7,19}. En las biopsias de piel de los 9 pacientes de este estudio, se encontraron características poco específicas, compatibles con una dermatitis reaccional exantemata.

El síndrome de DRESS debe distinguirse de otras reacciones medicamentosas como el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y el exantema pustuloso generalizado agudo. El cuadro clínico suele ser distinto, pero algunas veces puede ser ambiguo. También deben excluirse: infecciones bacterianas, infecciones virales (citomegalovirus, VIH, Epstein Barr, hepatitis A, B o C); así como malignidad por leucemias o linfomas. Enfermedades autoinmunes como enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki y algunas vasculitis pueden tener cuadros similares (Tabla 5)^{16,20}.

El primer paso del tratamiento del Síndrome de DRESS consiste en suspender de inmediato el medicamento responsable⁷. Los esteroides sistémicos son la primera línea de tratamiento, principalmente si hay compromiso cardíaco y pulmonar. Se administra prednisona o su equivalente, a una dosis de 1-1,5 mg/kg/día²¹. En caso de una respuesta inadecuada pese al uso de esteroides

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el síndrome de DRESS

Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea relacionada a fármacos*	Erupción cutánea aguda*	Erupción maculopapular desarrollada en más de 3 semanas después de comenzar el tratamiento con algún fármaco
Anormalidades hematológicas*: Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Linfocitos atípicos	Hospitalización*	Síntomas clínicos persistentes después de la discontinuación del fármaco causal
Involucro Sistémico*: Adenopatías ≥ 2 cm de diámetro; Hepatitis con elevación de transaminasas ≥ 2 veces lo normal; Nefritis intersticial; Neumonitis Intersticial; Miocarditis	Sospecha de reacción causada por fármacos* Fiebre $> 38^\circ C^{**}$ Crecimiento de ganglios linfáticos en ≥ 2 sitios** Involucro de ≥ 1 órgano interno** Anormalidades hematológicas**: Linfocitosis o linfopenia; Eosinofilia; Trombocitopenia	Fiebre $> 38^\circ C$ Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L) o afectación de otros órganos Anormalidades leucocitarias: Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/L$); Linfocitos atípicos ($> 5\%$); Eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/L$) Linfadenopatías Reactivación del Herpesvirus-6

Bocquet et al: *Los 3 criterios son necesarios para el diagnóstico. RegiSCAR: *Criterios necesarios para el diagnóstico, **3 de los 4 criterios son necesarios para el diagnóstico. J-SCAR: El Síndrome de DRESS clásico se define por la presencia de los 7 criterios, el Síndrome de DRESS atípico se define por la presencia de los primeros 5 criterios. Basada en Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 1-14.

Tabla 5. Características de las erupciones más comunes causadas por fármacos

Presentación clínica	Inducido por fármacos (%)	Intervalo de tiempo	Mortalidad (%)	Fármacos responsables
Erupción exantematosa	Niños: 10-20 Adultos: 50-70	4-14 días	0	Aminopenicilinas, sulfonamidas, cefalosporinas, anticonvulsivos, alopurinol
Urticaria anafilaxia	< 10-30	Minutos a horas	0-5	Penicilinas, cefalosporinas, antiinflamatorios no esteroideos, anticuerpos monoclonales, medio de contraste
Erupción fija a fármacos	100	1-2 semanas	0	Trimetoprim-sulfametoxazol, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, pseudoefedrina
Pustulosis exantemática aguda generalizada	70-90	<4 días	1-2	Betalactámicos, macrólidos, bloqueadores de los canales de calcio
DRESS	70-90	15-40 días	5-10	Anticonvulsivos, sulfonamidas, alopurinol, minociclina, lamotrigina
Síndrome de Stevens-Johnson	70-90	7-21 días	5	Sulfonamidas, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol
Necrosis epidérmica tóxica			30	

Basada en Revuz J, Valeyrie-Allanore L. "Drug Reactions" in Dermatology Third ed. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Elsevier Saunders. Philadelphia, Pennsylvania, 2012. pp. 335-56.

sistémicos, puede recurrirse a pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg intravenosa, durante 3 días), inmunoglobulina intravenosa, y plasmaféresis o a la combinación de estas estrategias²¹.

Los 9 pacientes en nuestro estudio fueron tratados con corticoesteroides sistémicos, 7 de ellos con dexametasona (4 mg cada 6 u 8 h) y 2 con prednisona (60 mg cada 24 h), con una resolución clínica completa.

Yukiko Ushigome et al. estudiaron los resultados del tratamiento a corto y largo plazo del síndrome DRESS donde incluyeron 34 pacientes, 14 de los cuales se trataron con corticosteroides y a los 20 restantes se les administró tratamiento no esteroideo. Se demostró que las enfermedades autoinmunes y anticuerpos se desarrollaban principalmente en el grupo con tratamiento no esteroideo, después de la resolución completa de la enfermedad. Asimismo se observaron infecciones en la fase temprana (menos de 6 meses), en el grupo en tratamiento con corticosteroides que incluían: Herpes virus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus. El virus Epstein Barr (que ha sido implicado en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como en el lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple) se detectó con más frecuencia en el grupo de pacientes con tratamiento no esteroideo¹.

El síndrome de DRESS tiene una mortalidad de 10%, siendo el compromiso hepático el responsable en la mayoría de los casos^{2,7}. Se han observado 5 variables independientes para pronóstico de mortalidad; tres variables el día de la admisión hospitalaria: frecuencia cardíaca > 90 lpm, leucocitosis > 12.000/mm³ y frecuencia respiratoria > 20/min. Dos variables independientes en el estado máximo de la enfermedad (dentro de los primeros 30 días): coagulopatía y sangrado de tubo digestivo¹³.

Chia-Hung et al. luego de realizar un estudio en búsqueda de la identificación de factores pronósticos en el síndrome de DRESS en 91 pacientes, encontraron que el tiempo promedio de defunción era 24 días más largo (36,3 días contra 12,7 días) en pacientes que recibían tratamiento con corticosteroides que los que no lo recibieron¹³. En este estudio hubo una mortalidad de 0%.

El desarrollo de secuelas autoinmunes es una de las características principales del síndrome de DRESS. Sin embargo, la incidencia de las secuelas es desconocida⁸ Chen YC, et al. estudiaron las secuelas a largo plazo del síndrome DRESS en 52 pacientes y encontraron una incidencia de secuelas a largo plazo de 11,5%. Cuatro pacientes desarrollaron enfermedades autoinmunes (2 enfermedad de graves, 1 diabetes mellitus tipo 1 y 1 anemia he-

molítica autoinmune), y dos desarrollaron enfermedad renal crónica terminal⁸. Hasta el momento, en el seguimiento de nuestros nueve pacientes no se han presentado secuelas autoinmunes.

El síndrome de DRESS es una enfermedad cuya incidencia ha ido en aumento, frecuentemente subdiagnosticada y potencialmente mortal. Requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno, con un abordaje multidisciplinario; esto nos llevó a una resolución clínica completa sin complicaciones en nuestros nueve casos.

Referencias

1. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 721-8.
2. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 (1): 6-11.
3. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol* 2014. doi: 10.1111/ijd.12331. Epub 2013 Aug 22.
4. Picard D, Vellar M, Janela B, Roussel A, Joly P, Musette P. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 29 (4): 801-4.
5. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. 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 (9): 1044-9.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124 (7): 588-97.
7. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Editores, *Dermatology*, Third Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2012. p. 335-56.
8. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (3): 459-65.
9. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (6): 229-36.
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, 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 (3): 609-11.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45.
12. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010; 146 (12): 1373-9.
13. Wei CH, Chung-Yee Hui R, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2011; 21 (6): 930-7.
14. Lee T, Lee YS, Yoon SY, Kim S, Bae YJ, Kwon HS, et al. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69 (3): 407-15.
15. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87 (3): 435-49.
16. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 693.e 1-14.
17. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15 (4): 250-7.
18. 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 (5): 1083-4.
19. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, Smith C, Morris-Jones R, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (3): 385-91.
20. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88 (3): 131-40.
21. López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-López A, O'Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejía A, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Rev Alerg Mex* 2014; 61 (1): 14-23.