

# Síndrome DRESS por paracetamol

## DRESS syndrome due to acetaminophen

Cássio Antônio Bezerra de Oliveira<sup>1</sup>, Rudival Faial Moraes Júnior<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome DRESS é uma entidade rara e distinta, caracterizada por acometimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos, com risco potencial de morte. O diagnóstico e o tratamento precoces são de vital importância. Relatos de DRESS por paracetamol são raros na literatura, razão pela qual apresentamos este caso. Paciente do sexo masculino, 56 anos, com surgimento de *rash* maculopapular, febre, linfadenopatia e hipereosinofilia 3 semanas após suspensão de paracetamol, associados ao antecedente familiar de reação a fármaco. Evoluiu bem após pulso-terapia com metilprednisolona.

**Descritores:** Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos; Eosinofilia; Acetaminofen

### ABSTRACT

DRESS syndrome is a rare and distinct entity characterized by cutaneous manifestations and internal organs involvement with a potential risk of death. Early diagnosis and treatment are vitally important. Reported cases of DRESS syndrome due to acetaminophen are rare in the literature, and that is the reason for this case report. A 56-year-old male patient with maculopapular rash, fever, lymphadenopathy, and hypereosinophilia three weeks after suspension of acetaminophen, associated with a family history of drug reaction. It progressed well after pulse therapy with methylprednisolone.

**Keywords:** Drug hypersensitivity syndrome; Eosinophilia; Acetaminophen

### INTRODUÇÃO

A síndrome de reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, do inglês *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) é uma reação idiossincrática à droga caracterizada por um longo período de latência, febre, *rash*, linfadenopatia, eosinofilia e vasta gama de apresentações sistêmicas de moderada à severa intensidade. O reconhecimento dessa síndrome tem vital importância, porque a taxa de mortalidade atinge 10% a 20%,<sup>1-6</sup> sendo a necrose hepática a principal causa de óbito<sup>1,5</sup> e porque tratamento específico pode ser necessário. Relatos de DRESS por paracetamol são escassos na literatura, razão pela qual apresentamos este caso.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 56 anos de idade, garçom, internado no serviço de Clínica Médica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM-PA) relatando surgimento de erupção cutânea do tipo *rash* maculopapular pruriginoso generalizado com dermatite esfoliativa associada e febre 3 semanas após se automedicar com paracetamol 500mg ao dia, durante 4 dias, para tratamento de febre acompanhada de náuseas e vômitos, sintomas que ele atribuiu terem surgido devido à intoxicação alimentar (Figura 1).

De antecedentes pessoais, negava comorbidades e tabagismo. Referiu etilismo social, realização de cirurgia ortopédica para correção de defeito congênito dos

<sup>1</sup> Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

<sup>2</sup> Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém, PA, Brasil.

**Data de submissão:** 26/7/2019. **Data de aceite:** 14/12/2019.

**Autor correspondente:** Cássio Antônio Bezerra de Oliveira. Centro Universitário do Estado do Pará – Avenida Almirante Barroso, 3.775 – Souza. CEP: 66613-903 – Belém, PA, Brasil – Tel.: 55 (91) 3205-9000 – E-mail: [contatocaco@gmail.com](mailto:contatocaco@gmail.com)

**Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma.

**Conflitos de interesse:** nenhum.

**Contribuição dos autores:**

Concepção e delineamento do projeto: CABO.

Coleta, análise e interpretação de dados: CABO.

Redação e revisão crítica do manuscrito: CABO e RFMJ.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: CABO.

joelhos na adolescência, uso de dipirona quando da necessidade de analgésico e desconhecimento de alergia a medicamentos, sendo aquela a primeira vez que fez uso de paracetamol. De antecedente familiar, contou que uma irmã evoluiu a óbito aguardando transplante hepático no ano anterior devido à hepatite fulminante desencadeada pelo uso de algum medicamento, que agora ele acreditava se tratar de paracetamol.

Ao exame físico, apresentou-se consciente e orientado no tempo e espaço (escala de coma de Glasgow 15), acianótico, anictérico, afebril (sob uso de dipirona), hemodinamicamente estável, levemente taquicárdico, eupneico em ar ambiente, com linfadenopatia cervical, axilar e inguinal, artralgia de mãos, punhos e joelhos e exames do aparelho cardiovascular, respiratório, abdome e trato geniturinário sem alterações.

Na investigação clínica, foram solicitados exames laboratoriais de sangue, como hemograma, proteína C-reativa (PCR), ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), bilirrubinas, proteínas e frações, desidrogenase láctica (DHL), fator antinúcleo/anticorpos antinúcleo (FAN/ANA), anti-SM, anti-DNAn, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-histona, fator reumatoide (FR), anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), complementos, culturas e sorologias para HIV e hepatites A (HAV), B (HBV) e C (HCV); urina rotina e urocultura; ultrassonografia abdominal e radiografias de tórax, mãos e punhos, joelhos e bacia, além de biópsia de pele.

Enquanto se aguardavam os resultados dos exames, fora prescrito tratamento direcionado para a principal hipótese aventada: uma farmacodermia. Assim, o pa-

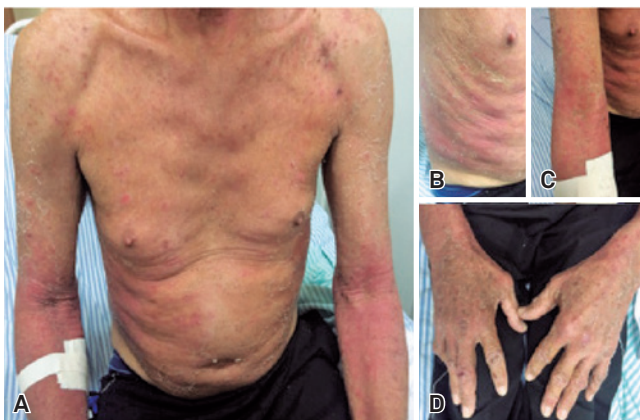
ciente iniciou uso de anti-histamínico (loratadina 10mg ao dia) mais corticoide tópico (dexametasona creme) e hidrocortisona por via intravenosa (dose equivalente a 1mg/kg/dia de prednisona).

A investigação laboratorial revelou hemoglobina 15,1g/dL, leucócitos 20.900/mm<sup>3</sup> (normal: 4.000-10.000), eosinofilia 5.852/mm<sup>3</sup> (contagem diferencial %: neutrófilos 51/linfócitos 15/monócitos 2/eosinófilos 28/basófilos 0), plaquetas 372.000/mm<sup>3</sup>, PCR 5,2mg/dL (normal: 0 a 1mg/dL), TGP 48U/L (normal: <42 U/L), DHL 614U/L (normal: <480U/L), função renal normal, FAN e demais autoanticorpos negativos, complementos séricos normais, sorologias para HIV e hepatites virais aguda e crônica negativas, além de resultado parcial (e, mais tarde, definitivo) de culturas negativo. Os exames de imagem revelaram, à ultrassonografia de abdome total, fígado com contornos mal definidos e acentuação discreta da ecogenicidade, e, às radiografias de mãos e punhos, joelhos e bacia, sinais moderados de osteoartrite. O resultado da biópsia de pele só fora disponibilizado após a alta do paciente e evidenciou dermatite perivascular e intersticial rica em linfócitos e eosinófilos, compatível com reação a fármaco (síndrome DRESS).

Afastadas infecções (culturas e sorologias negativas) e doenças do tecido conjuntivo (FAN negativo), a hipótese de farmacodermia tornou-se mais forte. Dentre todas elas, na presença de erupção cutânea, febre, hipereosinofilia, linfadenopatia e (possível) envolvimento hepático, o diagnóstico de síndrome DRESS pôde ser estabelecido pelos critérios de Bocquet et al.<sup>14</sup> e do *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction* (RegiSCAR) (Tabela 1).

No começo da segunda semana de internação, a despeito do tratamento inicialmente prescrito, o paciente persistia com queixas de prurido e insônia e aumento na intensidade das artralguas, com necessidade de doses regulares de opioide (tramadol 400mg ao dia), além de amitriptilina 25mg ao dia prescrita como adjuvante para seus sintomas. Ele não apresentava febre nos controles de 24 horas, todavia fazia uso regular de dipirona como analgésico; também não apresentava melhora nos parâmetros laboratoriais, persistia com hipereosinofilia e sua TGP parecia seguir lenta curva em ascensão (48-52-79U/L). Nessa ocasião, decidimos proceder à minipulsoterapia com metilprednisolona 500mg ao dia por 3 dias (aproximadamente 7mg/kg ao dia), seguida de manutenção com 40mg de prednisona.

Logo após a minipulsoterapia, houve completo recrudescimento do *rash*. O paciente já não apresentava sintoma, não fazia mais uso de opioide nem de dipirona, e seus parâmetros laboratoriais finalmente normalizaram, à exceção da TGP, que seguia ligeiramente tocada.



**Figura 1.** (A) *Rash* maculopapular pruriginoso e dermatite esfoliativa associada em paciente portador de síndrome DRESS por paracetamol. (B) Tórax, hipocôndrio e flanco lateral direitos do abdome. (C) Fossa cubital direita. (D) Dorso das mãos.

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos da síndrome DRESS

Bocquet et al. <sup>14*</sup>	RegiSCAR	J-SCAR <sup>†</sup>
Erupção cutânea medicamentosa	Rash agudo <sup>‡</sup>	Rash maculopapular surgido >3 semanas após o início da droga culpada
Anormalidades hematológicas:	Reação suspeita de ser fármaco-dependente <sup>‡</sup>	Sintomatologia persistente após suspensão da droga culpada
- Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$	Hospitalização <sup>‡</sup>	Febre >38°C
- Presença de linfócitos atípicos	Febre >38°C <sup>§</sup>	Hepatite (ALT >100U/L) ou envolvimento de outro órgão
Envolvimento sistêmico:	Linfonodomegalia presente em $\geq 2$ sítios <sup>§</sup>	Anormalidades dos leucócitos ( $\geq 1$ ):
- Adenopatia (linfonodos $\geq 2$ cm de diâmetro)	Envolvimento de $\geq 1$ órgão interno <sup>§</sup>	- Leucocitose ( $>11 \times 10^9/L$ )
- Hepatite (transaminases $\geq 2 \times$ LSN)	Anormalidades numéricas do sangue: <sup>§</sup>	- Linfócitos atípicos (>5%)
- Nefrite intersticial	- Linfócitos acima do LSN ou abaixo do LIN	- Eosinofilia ( $>1,5 \times 10^9/L$ )
- Pneumonite intersticial	- Eosinófilos acima do LSN	Linfadenopatia
- Cardite	- Plaquetas abaixo do LIN	Reativação do HHV-6

\* Todos os três critérios são obrigatórios para o diagnóstico (pelo menos um hematológico e um sistêmico); † critérios para diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas. A síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas típica é definida na presença de todos os 7 critérios, enquanto síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas atípica é definida na presença dos cinco primeiros critérios apenas; ‡ critérios obrigatórios para o diagnóstico; § 3 desses 4 critérios são necessários para o diagnóstico.

RegiSCAR: *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*; J-SCAR: *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*; LSN: limite superior de normalidade; LIN: limite inferior de normalidade; ALT: alanina aminotransferase; HHV-6: herpes-vírus humano tipo 6.

Assim, procedemos à sua alta hospitalar, mantendo o uso de prednisona 40mg ao dia com retorno ambulatorial previsto em 15 dias para programação de descalonamento do corticoide, o qual fora suspenso em aproximadamente 2 meses com sucesso, recebendo alta também do ambulatório (Figura 2).

## DISCUSSÃO

A síndrome DRESS é uma entidade rara, porém mais frequente que a necrólise epidérmica tóxica (NET) ou a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ),<sup>1,5</sup> caracterizada por acometimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos, com risco potencial de morte. Apesar de descrita na literatura desde o surgimento dos primeiros anticonvulsivantes, na década de 1930, com alcunhas diversas, como hipersensibilidade à dilantina, pseudolinfoma, síndrome mononucleose-like, hipersensibilidade à fenitoína, hipersensibilidade ao alopurinol<sup>4,7-9</sup> etc., foi somente em 1996 que a alcunha DRESS foi apresentada com critérios diagnósticos por Bocquet et al.<sup>5,9</sup> Desde então, a alcunha já sofreu revisão no nome (originalmente o R significava “*rash*”, sendo substituído para “*reação*” devido ao acometimento cutâneo se manifestar de maneira não uniforme nas séries de casos) e nos critérios diagnósticos pelo RegiSCAR.<sup>4,8,9</sup> Recentemente, devido à eosinofilia não estar presente em todos os casos, como sugere a sigla DRESS, o grupo *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* (J-SCAR) propôs uma nova denominação: síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas (DIHS, sigla do inglês *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*), com a introdução de

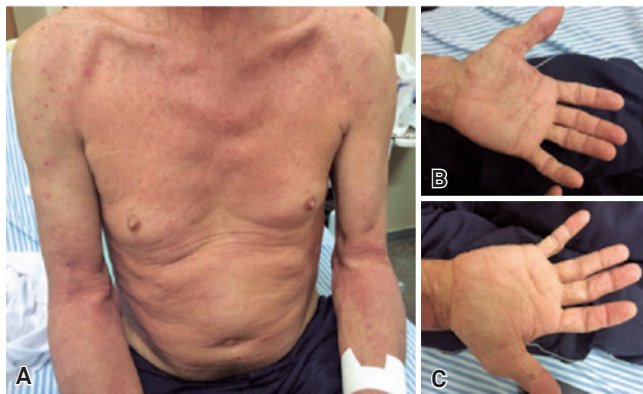
um novo critério para o seu diagnóstico – reativação do vírus HHV-6.<sup>3,5,7,9</sup>

Não existem dados epidemiológicos de incidência da doença. Estima-se um risco populacional entre 1:1.000 e 1:10.000 exposições a drogas,<sup>1,3,5,9-11</sup> ou seja, bem maior que a incidência da SSJ, que é estimada em 1,2 a 6 casos por milhão.<sup>1,5</sup> Os fatores de risco também ainda não foram definidos. Todavia, é observado que, quanto maior o número de drogas em uso, maior é a chance de sua ocorrência.<sup>11</sup> Tanto que a *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que teste farmacogenômico seja realizado naqueles pacientes que usam diariamente mais de dez medicações a fim de mitigar os riscos da ocorrência de reações a fármacos.<sup>5</sup>

O mecanismo preciso envolvido na patogênese da síndrome DRESS também é desconhecido. É possível que seja multifatorial. Estão implicados:<sup>1-5,8,9,11</sup> anormalidades enzimáticas para detoxificação das drogas com consequente acúmulo de metabólitos reativos; reativação sequencial de vírus do herpes, como citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), herpes-vírus humano tipos 6 e 7 (HHV-6 e -7) e predisposição genética relacionada a alelos específicos do HLA (área promissora de atuação da farmacogenômica).

São anticonvulsivantes aromáticos, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, e sulfonamidas, como dapsona e sulfasalazina, as drogas que mais frequentemente desencadeiam DRESS.<sup>1,3,5,7,9,11</sup> Em uma revisão de casos, carbamazepina, lamotrigina e fenobarbital responderam por um terço de todos os casos.<sup>3</sup> Contudo, qualquer fármaco parece poder originar DRESS. A





**Figura 2.** (A) Paciente portador de síndrome DRESS por paracetamol após pulsoterapia com metilprednisolona. (B e C) Descamação lamelar remanescente em face palmar de ambas as mãos.

extensa lista de fármacos implicados disponível na literatura no formato de relatos de caso comprova isso. No caso do paracetamol em específico, acreditamos que nosso relato seja o terceiro caso publicado no mundo.<sup>1,2</sup> Há citação do acetaminofeno como droga culpada em pelo menos outros pares de casos, porém, nesses relatos,<sup>10,12</sup> os pacientes faziam uso concomitante de outras medicações, não sendo possível realizar nexos causais com 100% de segurança de DRESS por paracetamol.

Os critérios diagnósticos de DRESS originalmente propostos por Bocquet et al. incluem erupção cutânea, anormalidades hematológicas e envolvimento sistêmico, sendo obrigatória a presença dos três critérios. Os critérios para diagnóstico de DRESS propostos pelo RegiSCAR tornaram obrigatória a presença dos seguintes três critérios: *rash* agudo, reação suspeita de ser fármaco-dependente, hospitalização; acrescentados de mais três dos quatro seguintes critérios: febre  $>38^{\circ}\text{C}$ , linfonodomegalia envolvendo dois ou mais sítios, envolvimento de um ou mais órgãos internos, anormalidades hematológicas de contagem. Por fim, os critérios para diagnóstico de DIHS típica propostos pelo J-SCAR tornaram obrigatória a presença dos sete seguintes critérios: *rash* maculopapular surgido após  $>3$  semanas do início do uso da droga culpada, persistência dos sintomas clínicos após suspensão da droga culpada, febre  $>38^{\circ}\text{C}$ , anormalidade hepática ou envolvimento de outro órgão, anormalidade dos leucócitos, linfadenopatia, reativação de HHV-6, sendo diagnosticados como DIHS atípica os casos que só preencherem os cinco primeiros critérios.

O diagnóstico diferencial inclui principalmente infecções, síndrome paraneoplásica (leucemias e linfomas), doenças do tecido conjuntivo (doença de Still do adulto, lúpus eritematoso sistêmico e vasculites), hipe-

reosinofilia idiopática e hepatite viral.<sup>3,5,6</sup> Uma anamnese bem colhida e um exame físico pormenorizado, aliados à realização de hemoculturas, anticorpo antinuclear (ANA) e sorologias para hepatites, micoplasma e clamídia, são indispensáveis. Quando três ou mais desses exames complementares são negativos, pontuam um ponto em outro escore proposto pelo RegiSCAR para diagnóstico de DRESS (Tabela 2).<sup>3,5,8</sup> Já em relação às outras farmacodermias, a característica marcante da síndrome DRESS que permite diferenciá-la da NET/SSJ, por exemplo, é o longo período de latência, ou seja, o início tardio dos sintomas em relação ao período de introdução da droga culpada (3 semanas a 3 meses), além da persistência ou do agravamento desses sintomas mesmo após a suspensão da droga.<sup>3,5-7,11</sup>

O nosso paciente apresentou período de latência de 3 semanas para o surgimento de erupção cutânea após a suspensão da droga culpada, e seus sintomas persistiram por mais 2 semanas até serem abortados com tratamento durante a internação. No nosso caso, estavam presentes febre, leucocitose, hipereosinofilia, linfonodomegalia generalizada, poliartralgia e possível envolvimento hepático. Preenchiam-se critérios de DRESS tanto por Bocquet et al. quanto pelo RegiSCAR, mesmo quando não se considera o envolvimento hepático. Nunca preencheria os critérios de DIHS típica, devido à não disponibilidade de métodos para verificação de reativação do HHV-6 em nosso serviço (elevação dos níveis de HHV-6 DNA ou elevação dos títulos de HHV-6 IgG, que ocorre 2 a 3 semanas após o início do *rash*, independentemente de tratamento).<sup>1,3-5,7,9</sup>

Kennebeck<sup>13</sup> calculou a frequência das manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome DRESS: febre (90% a 100%), erupção cutânea (87% a 90%), linfadenopatia (70%), hepatite (50% a 60%), anormalidades hematológicas (23% a 50%), edema periorbital e orofacial (25%), mialgia e artrite (20%), nefrite (11%), faringite (10%) e acometimento pulmonar (9%).<sup>1,5</sup> Devemos ter em mente que os critérios clínicos para essa síndrome não vão estar todos presentes ao mesmo tempo, e a severidade desses sintomas fornece apenas um guia prognóstico: geralmente os pacientes desenvolvem inicialmente dois ou três critérios da síndrome para, em seguida, passo a passo, surgirem outros.<sup>(7)</sup> Isso poderia explicar por que nosso paciente apresentava anormalidade hematológica (leucocitose com hipereosinofilia  $>6.000/\text{mm}^3$ , considerado fator de mau prognóstico),<sup>(5,6,9)</sup> sem chegar a apresentar acometimento hepático marcante, sendo aquela menos frequente que esse.

A pedra angular do tratamento da síndrome DRESS é a suspensão imediata da droga culpada.<sup>1,3-6,11</sup> Teste *in vitro* de ativação/transformação linfocitária pode auxiliar a

**Tabela 2.** Escore para classificação dos casos de DRESS como definitivo, provável, possível, ou não DRESS

Escore	-1	0	1	2	Mínimo	Máximo
Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Não/X	Sim			-1	0
Linfonodomegalia		Não/X	Sim		0	1
Eosinofilia		Não/X			0	2
Eosinófilos			0,7-1,499x10 <sup>9</sup> /L	$\geq 1,5 \times 10^9$ /L		
Eosinófilos, se leucócitos $< 4,0 \times 10^9$ /L			10%-19,9%	$\geq 20\%$		
Linfócitos atípicos		Não/X	Sim		0	1
Manifestação cutânea:					-2	2
Extensão do rash (% superfície corporal)		Não/X	>50%			
Rash sugestivo de DRESS	Não	X	Sim			
Biópsia sugestiva de DRESS	Não	Sim/X				
Envolvimento de órgãos*					0	2
Fígado		Não/X	Sim			
Rim		Não/X	Sim			
Músculo/coração		Não/X	Sim			
Pâncreas		Não/X	Sim			
Outro órgão		Não/X	Sim			
Resolução $\geq 15$ dias	Não/X	Sim			-1	0
Pesquisa de outras causas						
Anticorpo antinuclear						
Hemocultura						
Sorologia para HAV/HBV/HCV						
Clamídia/micoplasma						
Se nenhuma positiva e $\geq 3$ negativas			Sim		0	1
Escore total					-4	9

Fonte: Kardaun et al.<sup>8</sup>

X: desconhecido/inclassificável; HAV: vírus da hepatite A; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C.

\* Após exclusão de outras causas: 1, um órgão; 2, dois ou mais órgãos. Escore final  $< 2$ , não DRESS; escore final 2 a 3, caso possível; escore final 4 a 5, caso provável; escore final  $> 5$ , caso definitivo.

identificação da droga culpada, principalmente nos casos de associação de fármacos, porém ainda não está padronizado para a maioria das drogas, é de difícil realização, tem baixas sensibilidade e especificidade e é esperado negativo durante a fase aguda da síndrome.<sup>4,6,11</sup> Testes cutâneos são seguros e úteis na identificação da droga culpada em DRESS induzida por anticonvulsivantes.<sup>4,6</sup>

Não há na literatura diretrizes para tratamento específico da síndrome DRESS.<sup>1,3,4,11</sup> As revisões de literatura disponíveis criticam a maioria dos relatos de caso por não citarem qual o corticoide e a posologia utilizados no tratamento.<sup>3</sup> De maneira geral, corticoides tópicos, orais e intravenosos (incluído, pulsoterapia com metilprednisolona) e associação de imunoglobulina intravenosa, ciclosporina e ganciclovir são alternativas a depender da gravidade do caso.<sup>1,4-6</sup>

No nosso caso, não precisamos suspender o paracetamol, pois o paciente fez uso do medicamento pela primeira vez na vida por um breve período de tempo para tratamento sintomático de febre e não fazia mais uso regular da droga culpada quando internou. Nosso paciente, apesar de não apresentar envolvimento marcante de

órgão interno, necessitou de pulsoterapia com metilprednisolona, devido à deterioração clínica, a despeito do uso de corticoide 1mg/kg ao dia, e tal fato talvez possa ser justificado pela hipereosinofilia que, segundo alguns autores, é marcador de mau prognóstico.<sup>6</sup>

Familiares devem ser aconselhados sobre suscetibilidade genética para ocorrência de DRESS.<sup>2,11</sup> Parentes de primeiro grau têm risco quatro vezes maior para desenvolvimento da síndrome.<sup>2</sup> A irmã do paciente evoluiu para o óbito no ano anterior por hepatite medicamentosa, possivelmente relacionada ao paracetamol. O aconselhamento para os 11 irmãos do paciente fora realizado pela equipe médica na alta.

## REFERÊNCIAS

1. Tank ND, Karella BN, Bhansali NB. Paracetamol Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress Syndrome): A Case Report. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2015;32(1):246-8.
2. Ponce-Rodríguez M, Mendoza R. Síndrome DRESS inducido por paracetamol. Reporte de un caso. *Dermatol Peru.* 2012 [cited 2022 Apr 1];22(1):46-9. Available from: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22\\_n1/pdf/a09v22n1.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22_n1/pdf/a09v22n1.pdf)

3. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>
4. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31-7. PMID: 23882307
5. 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. doi: <https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000300013>
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):709.e1-9; quiz 718-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.032>
7. 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. *Brit J Dermatol*. 2007;156(5):1083-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x>
8. 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? *Brit J Dermatol*. 2007;156(3):609-11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
10. Ben-Ari K, Goldberg I, Shirazi I, Amitay I, Sigler M, Brenner S. An unusual case of DRESS syndrome. *J Dermatol Case Reports*. 2008;2(3):39-42. doi: <https://doi.org/10.3315/jdcdr.2008.1016>
11. De Greef E, Mennie K, Muise A. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Canad Med Assoc J*. 2009;182(5):481-1. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090709>
12. Jeffy B, Callen JP, Waldman M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with acetaminophen and reactivation of HHV-6. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):AB39.
13. Kennebeck GA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Am Board Fam Pract*. 2000;13(5):364-70.
14. 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. doi: [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80038-1](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1)