

Síndrome Induzida por Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) Associada aos Antituberculosos: O Papel da Imunoglobulina Endovenosa

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) due to Antituberculosis Drugs: Role of Intravenous Immunoglobulin

Maria Adriana Rangel¹, Diana Moreira¹, Raquel Duarte^{2,3,4,5}, Herculano Costa⁶, Isabel Carvalho^{3,6}

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

2. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

3. Centro de Diagnóstico Pneumológico, Vila Nova de Gaia, Portugal

4. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

5. EpiUnit, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

6. Unidade de Imunoalergologia e Pneumologia, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:265-70

Resumo

A síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos é uma forma rara de hipersensibilidade a fármacos com desfecho potencialmente fatal. Descreve-se o caso clínico de uma adolescente sob tratamento para tuberculose ativa, que iniciou quadro de vômitos, diarreia, astenia e exantema maculopapular pruriginoso à sexta semana de tratamento. Ao sexto dia de doença, iniciou febre elevada e agravamento do exantema. Apresentava linfócitos atípicos circulantes e hepatite, sendo suspenso o tratamento com antituberculosos. A investigação etiológica autoimune, infecciosa viral e bacteriana foi negativa. Ao décimo sétimo dia de doença, pela persistência da febre, eritema morbiliforme com áreas vasculíticas, compromisso da função hepática, derrame pleural bilateral e eosinofilia (1690 células/ μL) foi diagnosticada síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos e instituído tratamento com imunoglobulina endovenosa, com melhoria clínico-analítica progressiva. Esta síndrome é uma complicação rara do tratamento com antituberculosos, sendo a imunoglobulina endovenosa uma terapêutica eficaz em alternativa aos corticosteroides.

Palavras-chave: Adolescente; Antituberculosos/efeitos adversos; Eosinofilia/induzida quimicamente; Imunoglobulinas Intravenosas/uso terapêutico; Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos/etiologia

Abstract

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a rare drug hypersensitivity reaction that can have a fatal outcome. The authors report the case of a teenager under treatment for suspected active tuberculosis for six weeks, who developed nausea, vomiting, diarrhoea, asthenia and maculopapular rash. On day six of disease, with fever and worsening of the rash, she presented atypical circulating lymphocytes and hepatitis, prompting suspension of antituberculosis therapy. Investigation of autoimmune, viral and bacterial infectious aetiologies was negative. On day 17 of the disease, due to persistent fever, generalised morbilliform rash with vasculitic areas, hepatic dysfunction, pleural effusion and eosinophilia (1690 cells/ μl), she was diagnosed with DRESS syndrome. Treatment with intravenous immunoglobulin was started, resulting in clinical and laboratory improvement. This syndrome is a rare complication of antituberculosis treatment, and intravenous immunoglobulin is an effective alternative treatment option to corticosteroids.

Keywords: Adolescent; Antitubercular Agents/adverse effects; Drug Hypersensitivity Syndrome/aetiology; Eosinophilia/chemically induced; Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use

Introdução

A síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, com o acrónimo DRESS do inglês *drug-reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, é uma forma grave de hipersensibilidade a fármacos, com um desfecho potencialmente fatal em 10 a 20% dos casos, sendo rara na idade pediátrica.¹

É caracterizada clinicamente pela presença de febre, exantema maculopapular, adenomegalias generalizadas e envolvimento sistémico de um ou mais órgãos, sendo o fígado o mais frequentemente envolvido. O tratamento consiste na descontinuação dos fármacos possivelmente responsáveis, devendo a terapêutica com corticosteroides, imunoglobulina endovenosa (Ig EV) e/ou plasmaferese ser ponderada nos doentes com mani-

festações clínicas potencialmente fatais.²

Os autores apresentam um caso clínico de síndrome de DRESS associado aos antituberculosos, tratado de forma eficaz com Ig EV.

Caso Clínico

Adolescente de 14 anos de idade, sexo feminino, raça caucasiana, com diagnóstico de tuberculose infeção latente (TBIL) baseado na prova de Mantoux positiva (induração de 15 mm), *interferon gamma release assay* (IGRA) positivo e história de contacto com doente bacilífero resistente à isoniazida.

Três meses após início de terapêutica com rifampicina para TBIL, por queixas de tosse produtiva e infiltrado *de novo* peribroncovascular paracardíaco direito, com padrão micronodular na radiografia de tórax (Fig. 1), foi suspenso tratamento e iniciou-se investigação para tuberculose doença ativa. Realizou tomografia computadorizada torácica que revelou infiltrado no pedículo vascular do lobo inferior direito, micronódulos de distribuição centrolobular, com disposição em “árvore em brotamento”, sugestivo de disseminação endobrônquica. Realizou colheitas de expetoração e broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar. O exame direto e teste de amplificação de ácidos nucleicos foram negativos, aguardando-se resultado dos exames culturais para micobactérias. Atendendo à clínica, exames imagiológicos e história de contacto com doente bacilífero, iniciou tratamento para tuberculose ativa. Com base no padrão de sensibilidades do caso índice e risco potencial de resistência à rifampicina, optou-se por tratamento com rifampicina, pirazinamida, etambutol e levofloxacina.



Figura 1. Infiltrado peribroncovascular paracardíaco direito, com padrão micronodular.

Cerca de seis semanas após início deste tratamento, iniciou quadro de vômitos, diarreia, odinofagia, astenia e exantema maculopapular pruriginoso, sobretudo no tronco. Realizou estudo analítico no qual se dete- tou leucopenia (2930 células/ μ L; valores de referência 4000-10 500 células/ μ L) com linfopenia (650 células/ μ L; valores de referência 1500-3000 células/ μ L) e trombocitopenia (111 000 células/ μ L; valores de referência 150 000-450 000 células/ μ L), com transaminases hepáticas dentro de valores normais para a idade e sexo. Ao sexto dia de doença (D6), iniciou febre elevada (máximo de 39,0°C axilar) e agravamento do exantema. Analítica- mente tinha 2450 linfócitos/ μ L, com presença linfócitos atípicos circulantes; eosinófilos 320 células/ μ L (valores de referência 50-250 células/ μ L), contagem plaquetária de 121 000 células/ μ L, aumento dos valores das transaminases hepáticas com alanina aminotransferase (ALT) de 352 U/L (valores de referência 12-45 U/L) e aspartato aminotransferase (AST) de 283 U/L (valores de referên- cia 10-40 U/L) e proteína C reativa de 5,72 mg/dL (valores de referência 0-0,5 mg/dL), pelo que foi suspenso o tratamento por suspeita de doença hepática induzida pelos antituberculosos. Em D12, por agravamento clínico e dos marcadores de citólise hepática (valores das transaminases 11 vezes superiores ao valor normal para a idade), decidiu-se o seu internamento hospitalar.

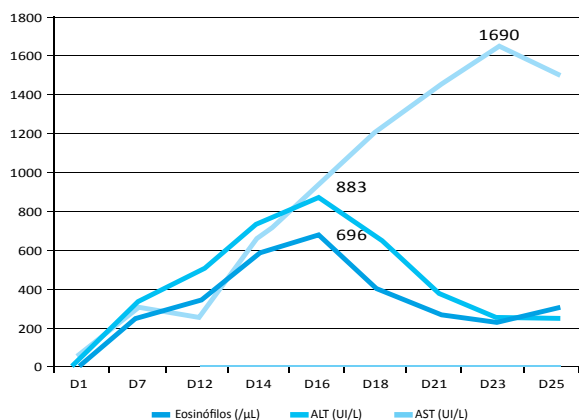
Na admissão, apresentava um exantema maculopapular disperso pelo tronco e membros, com eritema malar, e um desconforto ligeiro à palpação na região do epi- gastro, sem outras alterações de relevo no exame obje- tivo. Durante o internamento, a investigação etiológica autoimune (nomeadamente anticorpos antinucleares, anti-citoplasma de neutrófilos, anti-F actina, anti-mito- condriais, anti-músculo liso, anti-fração microsomal do fígado e rim, anti-antigénio hepático solúvel), infecciosa viral (nomeadamente o teste de amplificação de ácidos nucleicos para *herpes virus* humano 6, 7 e 8, *citomega- lovirus* e vírus Epstein Barr) e bacteriana (hemocultura, urocultura, coprocultura e virológico de fezes, cultura do exsudado orofaríngeo) foram negativas. A radiografia do tórax revelou derrame pleural de pequeno volume à direita, sem imagens de condensação, e a ecografia abdominal indicou hepatoesplenomegalia (16,3 e 16,1 cm respetivamente), adenomegalias peripancreáticas e líquido ascítico de pequeno volume.

Durante o internamento, manteve febre e constatou-se uma progressão do exantema, com atingimento gene- ralizado e confluyente da superfície corporal, de aspeto vasculítico e associado a dermatite esfoliativa do tronco. Ocorreu deterioração progressiva da função hepática com aumento dos parâmetros de citólise, nomeada- mente aumento das transaminases hepáticas para um

nível 14 vezes superior à normalidade (ALT 657 U/L, AST 411 UI/L), hiperbilirrubinemia conjugada com bilirrubina total de 1,97 mg/dL (valores de referência < 1,0 mg/dL) e 1,24 mg/dL de bilirrubina direta, Hipoalbuminemia de 2,3g/dL (valores de referência 3,5-5,6 mg/dL), *international normalized ratio* (INR) de 1,49 (valores de referência < 1,10) com tempo de protrombina de 55% (valores de referência > 70%). Paralelamente, verificou-se um aumento gradual do número total de eosinófilos até um valor máximo de 1690 células/ μ L (Fig. 2), diminuição dos linfócitos B CD19⁺ (179 células/ μ L; valores de referência 300-500/ μ L) e aumento dos linfócitos T CD8⁺ (1711 células/ μ L; valores de referência 600-900/ μ L).

Em D17 de doença cumpria critérios de síndrome de DRESS, pelo que foi instituído tratamento com vitamina K e imunoglobulina endovenosa (400 mg/kg/dia, cinco dias) que decorreu sem intercorrências, ficando apirética 24 horas após terminar a Ig EV. À data da alta, quatro dias após concluir tratamento, apresentava um discreto exantema macular generalizado, não pruriginoso, áreas de dermatite esfoliativa, e um perfil descendente das transaminases hepáticas (Fig. 2). Apresentou-se sem lesões cutâneas 4,5 semanas após o início do quadro e normalização completa dos marcadores de citólise hepática às 12 semanas.

Oito semanas após a alta, foram realizados testes epicutâneos com os quatro fármacos suspeitos, tendo-se obtido um resultado positivo para a rifampicina. Nesta fase, dada a ausência de sintomas respiratórios, normalização radiológica e ausência de isolamento de agente nos exames culturais micobacteriológicos, optou-se por manter vigilância clínica e não recomeçar tratamento com antituberculosos. Um ano depois a adolescente encontrava-se assintomática e sem evidência imagiológica de tuberculose ativa.



ALT - alanina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; D - dia.

Figura 2. Evolução dos eosinófilos e transaminases hepáticas.

Discussão

As reações cutâneas graves a fármacos são raras, contudo, pela elevada morbi-mortalidade associada devem ser rapidamente reconhecidas. Incluem a síndrome de Stevens-Johnson, a necrose epidérmica tóxica, a pustulose exantemática aguda generalizada e a síndrome de DRESS. Descrita pela primeira vez em 1936 associada ao tratamento com anticonvulsivantes, a síndrome de DRESS associa-se atualmente a uma vasta lista de fármacos (mais de 50), na qual se incluem os antituberculosos, embora esta associação seja raramente descrita.³⁻⁷ Constitui uma reação sistémica grave a fármacos e estima-se que ocorra em 0,9 por 100 mil pessoas anualmente, sendo raramente identificada na população pediátrica, mas ocorrendo mais frequentemente que a síndrome de Stevens-Johnson.^{8,9}

Define-se classicamente pela presença de febre, exantema maculopapular, adenomegalias generalizadas e lesão de um ou mais sistema de órgãos.¹⁰ À semelhança do caso clínico apresentado, os sintomas cutâneos e a febre são geralmente os sintomas iniciais e estão presentes em cerca de 90-100% dos casos.^{1,9} O envolvimento sistémico é característico desta síndrome, parecendo resultar da eosinofilia, por norma superior a 700 células/ μ L, observada uma a duas semanas após início do quadro.^{1,9} O fígado é o órgão mais frequentemente atingido e a ele se associam as complicações mais graves, e por vezes fatais da doença, especialmente quando se verifica progressão para insuficiência hepática.

Para o seu diagnóstico, nem sempre claro, existem vários critérios propostos (Tabela 1), sendo que atualmente o sistema de pontuação da *European registry of severe cutaneous adverse reactions* (RegiSCAR) é o mais utilizado na bibliografia consultada. No caso clínico apresentado, a clínica inicial da doente era compatível com doença hepática induzida pelos antituberculosos. Contudo, a evolução clínica, nomeadamente a progressão do exantema, bem como o aparecimento de eosinofilia, envolvimento das serosas e agravamento da função hepática apesar da descontinuação dos fármacos, favoreceu o diagnóstico de síndrome de DRESS, obtendo uma pontuação total de sete nos critérios da RegiSCAR (diagnóstico definitivo).

A síndrome de DRESS apresenta características particularmente distintas das outras reações cutâneas a fármacos que importa salientar, nomeadamente o tempo de latência longo (cerca de duas a oito semanas entre o início da terapêutica com o fármaco e o aparecimento dos primeiros sintomas), tal como no caso clínico apresentado, o agravamento clínico e a evolução prolongada de doença com recaídas frequentes após a descontinuação

do fármaco suspeito e a associação com a reativação de infecção latente por vírus da família *herpes*.

A associação com a reativação de infecção latente por vírus da família *herpes* foi inicialmente demonstrada para o *herpes virus* humano (HVH) 6, não sendo ainda totalmente compreendida. Existem essencialmente duas teorias sobre a sua etiopatogénese: (1) a síndrome de DRESS é primariamente uma reação imunológica específica a um fármaco, atuando este como um *trigger* para a reati-

vação viral, ou (2) o evento inicial é uma reativação viral clinicamente silenciosa induzindo a expansão de células T que reagiriam de forma cruzada com o fármaco; a lesão tecidual resultaria da ativação de células T citotóxicas CD8⁺ dirigidas a antígeno com homologia viral. Imunologicamente a síndrome de DRESS apresenta alterações dinâmicas, com uma hipoglobulinemia inicial (IgA, IgG e IgM), associada a diminuição dos linfócitos B e aumento das células T reguladoras e, posteriormente e na fase

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da síndrome de DRESS

Critérios clássicos (<i>Bocquet et al</i>) ⁹	Critérios japoneses					
Pelo menos três dos seguintes:	Diagnóstico confirmado pela presença de seis critérios (DRESS típico) ou dos primeiros cinco (DRESS atípico):					
1. Reação cutânea	1. Exantema maculopapular que se desenvolve mais de três semanas após início do tratamento com o fármaco					
2. Anormalidades hematológicas:	2. Sintomas persistentes após a remoção do fármaco					
a. Eosinofilia > 1500/ μ L	3. Febre (> 38°C)					
b. Presença de linfócitos atípicos	4. Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L)					
3. Envolvimento sistémico:	5. Anormalidades no leucograma (pelo menos 1):					
a. Adenomegalias	a. Leucocitose (>11 000/ μ L)					
b. Hepatite	b. Linfócitos atípicos (> 5%)					
c. Nefrite intersticial	c. Eosinofilia (> 1500/ μ L)					
d. Pneumonite	6. Reativação do HVH-6					
e. Cardite						
Critérios da RegiSCAR*						
Pontuação	-1	0	1	2	Min	Max
Febre	N	S			-1	0
Adenopatias		N / d	S		0	1
Eosinófilos		N / d	700-1499/ μ L	> 1500/ μ L	0	2
Linfócitos atípicos		N / d	S	> 20%	0	1
Envolvimento cutâneo						
Porcentagem da superfície corporal		N / d	> 50%		-2	2
Sugestivo de DRESS	N	d	S			
Histologia sugestiva	N	S / d				
Envolvimento sistémico		N / d				
Hepático			S		0	2
Renal			S			
Pulmonar			S			
Músculo / cardíaco			S			
Pâncreas			S			
Outro			S			
Resolução \geq 15 dias	N	S			-1	0
Serologia / reação em cadeia da polimerase						
Hepatite A, B, C						
Virus Epstein Barr, <i>citomegalovirus</i>						
<i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>					0	1
Anticorpos antinucleares						
Hemocultura			S			
Se nenhum + e até 3 -					-4	9

ALT - alanina aminotransferase; d - desconhecido; DRESS - síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos; HVH - *herpes virus* humano; N - não; RegiSCAR - *European registry of severe cutaneous adverse reactions*; S - sim.

* Após exclusão de outras causas, pontuação final: < 2: excluída; 2-3: possível; 4-5: provável; > 5: definitivo.

de reativação viral, predominando o fenótipo citotóxico CD8⁺, com diminuição dos linfócitos T CD4⁺, aumento do fator de necrose tumoral α e interferão- γ .^{9,11,12}

Mais recentemente, outros vírus da família *herpes*, como o vírus Epstein Barr, *citomegalovirus* e o HVH-7, mostraram reativação durante a síndrome de DRESS de uma forma sequencial.⁹ Esta característica poderia explicar as recorrências da síndrome de DRESS apesar do fármaco potencialmente responsável já ter sido descontinuado.^{9,13} Quando investigado, por serologia ou reação em cadeia da polimerase, é positivo em cerca de 80% dos casos.^{1,14} No caso descrito, a reação em cadeia da polimerase para HVH-6, 7 e 8, vírus Epstein Barr e *citomegalovirus* foi negativa. Embora essenciais, a exposição ao fármaco e a reativação viral não são, contudo, suficientes para o desenvolvimento da síndrome de DRESS, sendo cada vez mais evidente que outros fatores interagem na sua etiopatogénese. De especial relevo são os fatores genéticos que influenciam a suscetibilidade à doença, nomeadamente variantes específicas do alelo do antígeno humano leucocitário (*human leucocyte antigen*, HLA).¹³

Feito o diagnóstico, a descontinuação dos fármacos suspeitos é obrigatória e deve ser realizada de imediato, aliada a medidas de suporte como hidratação adequada, o uso de analgésicos, antipiréticos e cuidados tópicos cutâneos.² A abordagem subsequente carece ainda de uniformização, sendo o uso de corticosteroides, Ig EV e/ou plasmaferese, opções disponíveis. O uso de corticosteroides é o tratamento mais largamente aceite.² No entanto, exige uma redução gradual da dose ao longo de três a seis meses para evitar recaídas e, além disso, a imunossupressão conferida pode favorecer a reativação viral, nomeadamente do HVH-6 ou vírus Epstein Barr, e condicionar um curso prolongado e corticodependente da doença.² A Ig EV em alternativa à corticoterapia parece ser eficaz,¹¹ havendo contudo um estudo que não recomenda o seu uso, após detetar uma elevada taxa de efeitos adversos.¹⁵ A Ig EV apresenta dois efeitos imunológicos principais:

- Compensa a hipogamaglobulinemia sérica do paciente e defeitos na imunidade contra o HVH-6 e outros *herpes virus*;
- Um efeito anti-inflamatório generalizado, quando usada em altas doses, regulando a resposta imune.

No caso clínico apresentado, dado tratar-se de uma doente com suspeita de tuberculose doença, a Ig EV foi considerada como opção terapêutica de primeira linha, atendendo ao risco da descontinuação dos fármacos antituberculosos aliado ao uso de terapêutica imunossupressora como os corticosteroides sistémicos. A administração decorreu sem intercorrências ou efeitos adversos, com apirexia sustentada ao final de 24 horas após terminar a infusão, com melhoria clínica e analítica

notórias e sem recaídas após um ano de seguimento, pelo que demonstrou ser uma terapêutica eficaz e segura, em alternativa aos corticosteroides.

A determinação do fármaco implicado no desenvolvimento da síndrome de DRESS constitui um desafio, sobretudo quando múltiplos fármacos são iniciados simultaneamente,² como foi o caso. A prova de provocação oral é considerada o *gold standard* para a comprovação de reações cutâneas a fármacos; no entanto, está contraindicada na síndrome de DRESS, dada a gravidade da apresentação clínica e risco de recaída. Por esse motivo e considerando a síndrome de DRESS como uma forma de hipersensibilidade tardia tipo IV, os testes epicutâneos são utilizados com frequência para a determinação do fármaco responsável.^{2,16} A baixa sensibilidade confere aos testes epicutâneos um baixo valor preditivo negativo, o que significa que, perante um resultado negativo, não pode ser excluída uma reação de hipersensibilidade ao fármaco testado. Pelo contrário, um resultado positivo é altamente sugestivo. A ser realizado, o mesmo deve ser feito dois a seis meses após a apresentação inicial do quadro.¹⁶ O teste *in vitro* de transformação linfocitária é outro método para determinação do eventual fármaco incriminado, tendo especial interesse na síndrome de DRESS. Este avalia a ativação específica de células T induzida pelo fármaco suspeito presente em solução. Tem a vantagem de não conferir risco para o paciente e de ter uma sensibilidade e especificidades superiores aos testes cutâneos, devendo igualmente ser realizado após a fase aguda, cerca de cinco a oito semanas depois.² A sua realização exige pessoal treinado, com experiência na área da farmacologia e imunologia, bem como equipamento próprio dispendioso, pelo que raramente está disponível.

No caso clínico apresentado, um teste epicutâneo positivo para a rifampicina, leva-nos a crer que este terá sido, provavelmente, o fármaco responsável, não se podendo, contudo, excluir a participação dos restantes. A gravidade da reação cutânea à rifampicina, que impedia a sua utilização, e o padrão de suscetibilidade do caso índice (resistente à isoniazida), obrigaria à utilização de esquemas prolongados com fármacos de segunda linha, nomeadamente com o uso de injetável, e de menor eficácia no tratamento da tuberculose. Por este motivo, o benefício em iniciar terapêutica numa paciente assintomática, com culturais negativos para *Mycobacterium tuberculosis* e normalização radiológica era baixo, tendo-se optado por manter vigilância clínica. Um ano após a adolescente mantinha-se assintomática, sem sinais de doença ativa e sem recidiva da síndrome de DRESS.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- A síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, com o acrónimo DRESS, é uma forma grave de hipersensibilidade a fármacos, com um desfecho potencialmente fatal.
- As características clínicas e analíticas que a caracterizam são inespecíficas e surgem geralmente de forma gradual, várias semanas após início do fármaco, podendo haver agravamento após interrupção do mesmo, pelo que é necessário um elevado índice de suspeita clínica.
- Embora raro, pode associar-se aos antituberculosos.
- A interrupção do fármaco suspeito é imperativa e deve ser imediata.
- A terapêutica com imunoglobulina endovenosa é eficaz e deve ser considerada em alternativa aos corticosteroides.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Apresentações e Prémios

Este caso clínico foi apresentado sob a forma de poster com discussão no 14º Congresso Nacional de Pediatria, Porto, outubro de 2013.

Correspondência

Maria Adriana Rangel
 mariaadrianarangel@hotmail.com
 Serviço Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia e Espinho, Rua Francisco Sá Carneiro, 4400-129 Vila Nova de Gaia, Portugal

Recebido: 24/07/2016

Aceite: 12/04/2017

Referências

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
2. Husain Z, Reddy B, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-9.
3. Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. Dress syndrome: A case report and literature review. *BMJ Case Rep* 2011;pii:bcr02201113898.
4. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;17:76-8.
5. Rodríguez R, Jover V, Orozco I, Domenech J. DRESS syndrome in a 19-year-old patient following the administration of first-line anti-tuberculosis drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22:380-1.
6. Kim JY, Sohn KH, Song WJ, Kang HR. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by ethambutol with early features resembling Stevens-Johnson syndrome. *Acta Derm Venereol* 2013;93:753-4.
7. Cheng J, Rawal S, Roberts A, Guttman OR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with antituberculosis medications. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1388-90.
8. Roujeau J. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). [consultado em 30 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
9. Criado P, 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;87:435-9.
10. Boguniewicz M, Lueng DY. Adverse drug reactions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.824-8.
11. Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012;92:100-1.
12. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2:46ra62.
13. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012;24:730-5.
14. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
15. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit / risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543-4.
16. Elzagallaai A, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Drug Saf* 2009;32:391-408.