



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Dress syndrome : phénotype cutané et atteinte viscérale (étude rétrospective de 62 cas)

Dress syndrome: Cutaneous phenotype and systemic symptoms (a retrospective study of 62 cases)

F. Kettani*, F. Hali, K. Baline, F. Chiheb

Service de dermatologie, CHU d'Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 juillet 2019

Accepté le 25 septembre 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Toxidermie

Dress syndrome

Allopurinol

Phénobarbital

Phénotype cutané

RÉSUMÉ

Introduction. – Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome est une toxidermie grave, dont le taux de mortalité est estimé à 10. Si la pancytopenie et l'insuffisance rénale ont été identifiées comme facteurs de mauvais pronostic, il n'existe toujours pas de marqueurs phénotypiques cliniques de gravité reconnus.

Objectif. – Étudier le profil épidémiologique-clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique et évolutif des malades hospitalisés pour Dress syndrome et évaluer si le phénotype clinique peut être un indicateur pronostique dans le DRESS syndrome.

Matériel et méthodes. – Étude rétrospective colligeant tous les dossiers de patients ayant rempli les critères de RegiSCAR de janvier 2000 à décembre 2018 au service de dermatologie, centre hospitalier universitaire à Casablanca.

Résultats. – Soixante-deux patients ont été colligés (33 femmes, 29 hommes). L'éruption cutanée était : exanthème papulo-urticarien (47 cas), érythrodermie exfoliative (12 cas), Érythème Polymorphe-Like (2 cas), érythème morbiliforme (1 cas). Les patients ayant une éruption cutanée type exanthème papulo-urticarien présentaient une atteinte hépatique plus sévère mais cette association n'était pas statistiquement significative. Les atteintes viscérales retrouvées étaient l'atteinte hépatique (75 %), rénale (25 %), pulmonaire (11 %) puis l'atteinte cardiaque et musculaire. L'allopurinol était la molécule la plus incriminée (29 %), corrélée à la présence d'un taux élevé d'éosinophilie sanguine et à la survenue d'une atteinte rénale. Le phénobarbital était le plus souvent associé à une atteinte hépatique.

Conclusion. – Notre série de 62 cas de DRESS syndrome n'a pas démontré de corrélation significative entre le phénotype clinique et le degré d'implication systémique. D'autres études sont nécessaires pour identifier l'existence potentielle de cette association pronostique et permettre une meilleure prise en charge.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Background. – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) is a severe cutaneous drug-induced reaction with a mortality rate that can reach 10%. The major morbidity in DRESS arises from visceral involvement. Although certain factors indicative of a poor prognosis have been suggested, such as pancytopenia, clinical markers of prognosis have not yet been identified.

Objectives. – To describe the epidemiologic and clinical characteristics of DRESS and to investigate the clinical features of patients with DRESS syndrome in order to identify potential prognostic markers.

Patients and methods. – Retrospective analysis of data collected over a period of 19 years in 62 patients with DRESS syndrome. Clinical features, laboratory findings, responses to treatment and outcomes were investigated.

Keywords:

Dress syndrome

Allopurinol

Phenobarbital

Drug reaction

Cutaneous phenotype

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kettani.fatimazohra@gmail.com (F. Kettani).

Results. – Sixty-two patients were included (33 women, 29 men). Cutaneous involvement was identified as urticated papular exanthem (47 patients), morbilliform erythema (1 patient), exfoliative erythroderma (12 patients) and erythema multiforme-like (2 patients). Patients with urticated papular exanthem showed more severe liver impairment but this difference was not statistically significant. Reported visceral involvement comprised liver impairment (75%), renal impairment (25%), pulmonary dysfunction (11%), and cardiac and muscle involvement with lower frequencies. Allopurinol was the most commonly incriminated drug and it was correlated with both renal impairment and high eosinophil levels. Phenobarbital was mainly responsible for liver involvement.

Conclusion. – Our series of DRESS syndrome patients did not reveal any significant correlation between clinical phenotype and degree of systemic involvement. Other studies are needed to investigate prognosis factors and to allow a better medical care.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le Dress syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une réaction d'hypersensibilité retardée sévère dont le taux de mortalité s'élève à 10 %.

La présence d'une pancytopenie, d'une hyperleucocytose, une insuffisance rénale préexistante et le terrain de comorbidité sont connus comme étant des facteurs de mauvais pronostic. Néanmoins, peu d'études se sont intéressées au phénotype cutané comme étant un indicateur de mauvais pronostic [1].

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique des malades hospitalisés pour Dress syndrome au niveau du centre hospitalier universitaire Ibn Rochd à Casablanca.

L'objectif secondaire de ce travail étant de vérifier l'existence d'éventuelles corrélations entre le phénotype cutané, l'atteinte viscérale, la biologie, les médicaments pourvoyeurs et le pronostic de la maladie.

2. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective colligeant tous les cas de Dress syndrome pris en charge au Service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca, durant une période de 19 ans allant de janvier 2000 à décembre 2018.

Ont été inclus tous les malades hospitalisés pour toxidermie type Dress syndrome et répondant aux critères du registre européen des réactions cutanées sévères aux médicaments RegiSCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*) avec un score supérieur ou égal à 3 points.

Les données suivantes ont été recueillies et analysées pour chaque patient à partir des dossiers médicaux conservés aux archives : épidémiologie, antécédents médicaux, médicament incriminé, délai de latence, type d'éruption cutanée, atteintes viscérales, biologie, histologie, traitement et évolution.

3. Résultats

3.1. Patients

Nos patients se répartissaient en 33 femmes et 29 hommes. Le sex-ratio H/F était de 0,87. L'âge moyen était de 42 ans, avec des extrêmes allant de 4 ans à 88 ans. L'analyse des antécédents médicaux de notre population est illustrée dans le **Tableau 1**. La moyenne du délai de latence entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'éruption cutanée était de 27 jours avec des extrêmes allant de 13 à 90 jours.

Tableau 1

Répartition des antécédents par ordre de fréquence décroissant.

Pathologies neurologiques ou troubles psychiatriques	29 (46,7 %)
Hypertension artérielle	20 (32,2 %)
Goutte	11 (17,7 %)
Diabète	10 (16,1 %)
Tuberculose	5 (8,6 %)
Pathologies pulmonaires (Asthme ou BPCO)	5 (8,6 %)
Dyslipidémie	4 (6,4 %)
Pathologie rhumatologique (SPA, PR)	4 (6,4 %)
Insuffisance rénale chronique	3 (4,8 %)
Dysthyroïdie	2 (3,2 %)
Rectocolite hémorragique	1 (1,6 %)
Myélome multiple	1 (1,6 %)
Lupus LEAD	1 (1,6 %)
Lèpre	1 (1,6 %)
Hépatite virale C	1 (1,6 %)

3.2. Clinique

L'éruption prédominante à la phase aiguë a été notée dans tous les cas, de même que la présence de signes cutanés secondaires.

L'éruption la plus fréquente, observée chez 47 patients (75,8 %), était faite d'un exanthème de papules urticariennes siégeant essentiellement au niveau du cou, du tronc, des bras et des cuisses. Les papules étaient rouge vif, parfois purpuriques ; confluentes par endroits. Ces patients ont été désignés comme ayant un Exanthème Papulo-Urticarien (EPU) (**Fig. 1**). Douze patients (19,4 %) présentaient une Érythrodermie Exfoliative (EE) faite d'un érythème généralisé atteignant plus de 90 % de la surface corporelle accompagné d'une desquamation plus ou moins importante (**Fig. 2**). Deux patients (3,1 %) avaient développé une éruption consistant en des papules rouges œdémateuses arrondies réalisant un aspect en cocarde, siégeant au niveau des extrémités avec une prédilection acrale. Nous avons désigné ces patients comme présentant un Érythème Polymorphe-Like (EPL). Un patient (1,6 %) avait présenté un Érythème Morbiliforme (EM) fait de petites macules rosées confluentes en plaques par endroit, avec intervalle de peau saine. L'étendue de l'éruption à plus de la moitié de la surface corporelle était notée chez 53 patients (85,4 %). Un œdème facial était présent chez 53 patients (85,5 %) (**Fig. 3**). Concernant l'atteinte muqueuse, une chéilite était retrouvée chez 36 patients (58,1 %), une conjonctivite chez 15 patients (24 %), une perlèche chez 8 patients (12 %) et une glossite chez 5 patients (8 %). La présence de pustules était notée chez 10 patients (16 %). Un ictère cutanéomuqueux était décrit chez 3 patients dans notre série (4 %). La fièvre était présente chez 54 patients (87 %).

La présence d'adénopathies était constatée chez 42 patients (67 %). Les sites ganglionnaires les plus atteints étaient par ordre de fréquence : inguinal chez 28 patients (45 %), cervical chez



Fig. 1. Exanthème papulo-urticarien lors d'un DRESS syndrome.



Fig. 2. Erythrodermie exfoliative lors d'un DRESS syndrome.

28 patients (45 %) et axillaire chez 23 patients (37 %). Une hépatomégalie était objectivée chez une patiente avec une flèche hépatique à 13 cm. Une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle était objectivée chez 7 patients (11 %). Une atteinte musculaire était décrite chez une patiente. L'atteinte rénale s'est manifestée cliniquement par une oligurie dans un cas, et par des œdèmes des membres inférieurs chez deux patients.

3.3. Biologie

Une hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm³ était retrouvée dans 37 % des cas. Le taux moyen des éosinophiles chez nos patients était de 2195/mm³, avec des extrêmes allant de zéro (absence d'hyperéosinophilie) à 9100/mm³. Une hyperéosinophilie majeure supérieure ou égale à 1500/mm³ a été notée chez 38 cas (61 %). Une cytolysse hépatique a été retrouvée chez 47 patients (75 %). Une cytolysse hépatique dépassant deux fois la normale était retrouvée chez 33 patients (53 %). Une cholestase biologique a été notée dans 36 cas (58 %). Dans notre série, 15 patients avaient une atteinte rénale (24 %). Le taux moyen de créatinine était de 21,5 mg/L avec des extrêmes allant de 16,5 mg/L à 41,7 mg/L.

Aucune exploration virologique n'a été réalisée dans notre série.



Fig. 3. Œdème du visage lors d'un DRESS syndrome.

3.4. Histologie

L'étude anatomopathologique de 27 biopsies cutanées avait objectivé un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire chez tous les patients, une dermatite d'interface chez 19 patients (70 %), une spongiose superficielle chez 10 patients (37 %), une nécrose kératinocytaire chez 9 patients (33 %) et une dégénérescence vacuolaire des cellules basales chez 7 patients (25 %).

3.5. Médicaments incriminés

Plusieurs médicaments ont été incriminés dans la survenue du DRESS syndrome dans notre série (Fig. 4). Dix-huit patients ont présenté un DRESS syndrome à la suite de la prise de l'allopurinol soit 29 %. Treize patients étaient sous Phénobarbital (20 %), treize autres étaient sous carbamazépine (20 %), quatre patients avaient pris de la sulfasalazine (6 %), deux patients étaient sous traitement antibactérien, deux patients avaient pris des Anti Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) et deux autres étaient sous une antibiothérapie à base d'amoxicilline.

Les autres prises médicamenteuses étaient dans un cas chacun : la streptomycine, la dapsonne, la terbinafine, le paracétamol, l'acide acétylé salicylé, la miocamycine, l'irbésartan et l'interféron.

Chez les patients polymédiqués, une étude d'imputabilité du cas par l'unité de pharmacovigilance était réalisée et un score était établi pour chaque molécule prise par le patient.

3.6. Étude de dépendance

Nous avons étudié l'existence de relations entre les différents médicaments inducteurs du DRESS syndrome et l'existence ou non d'une cytolysé hépatique. On notait une dépendance significative entre le médicament et le taux d'ASAT et ALAT avec des valeurs de p respectivement à $0,018 < 0,05$ et $0,010 < 0,05$. Le plus incriminé des médicaments causant une atteinte hépatique était le phénobarbital (utilisé seul ou en association à un autre médicament).

Nous avons également étudié la relation entre les différents médicaments incriminés et l'existence d'autres atteintes viscérales notamment rénale, pulmonaire, cardiaque ou musculaire. La valeur de p était de $0,013 < 0,05$ donc il y a une dépendance significative entre le médicament et l'atteinte viscérale. Le plus incriminé des médicaments causant une atteinte viscérale est l'allopurinol, 56 % des patients qui prennent l'allopurinol ont eu une atteinte viscérale.

Enfin, nous avons étudié la relation entre les différents médicaments incriminés et l'existence ou non d'une hyperéosinophilie dépassant $1499/\text{mm}^3$. La valeur de p était de $0,017 < 0,05$, donc il y a une dépendance significative entre le médicament et le taux

éosinophilie. Le plus incriminé des médicaments est l'allopurinol, 34 % des patients ayant un taux élevé d'éosinophiles étaient sous ce médicament. Dans notre série, la présence d'une hyperéosinophilie supérieure à $1500/\text{mm}^3$ était associée à la présence d'une atteinte hépatique ($p = 0,03$).

Concernant le phénotype cutané, nous avons noté la présence d'une atteinte hépatique plus sévère chez les patients présentant un exanthème papulo-urticarien, mais cette association n'était toutefois pas statistiquement significative ($p > 0,05$). Au même titre, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le phénotype cutané d'une part et les autres atteintes viscérales, l'éosinophilie et les médicaments incriminés d'autre part.

4. Discussion

Le Dress syndrome est une réaction idiosyncrasique sévère, ayant de multiples aspects cliniques et pouvant mettre en jeu le pronostic vital [2].

Contrairement aux caractéristiques clinico-pathologiques distinctes du syndrome de Stevens–Johnson (SJS) et de la nécrolyse épidermique toxique (NET), la nature hétérogène des caractéristiques cutanées et histopathologiques du DRESS syndrome a longtemps brouillé les tentatives de définition d'un phénotype unique. Dans la littérature, diverses lésions ont été décrites, notamment des vésicules, des bulles, des pustules, des lésions en cocarde, une atteinte des muqueuses, un purpura, un œdème facial ; associées à l'apparition de divers exanthèmes. À ce jour, peu d'études se sont intéressées à l'évaluation des caractéristiques cutanées du DRESS syndrome [3,4].

Dans notre étude, 62 patients atteints de DRESS syndrome ont bénéficié d'une évaluation de leurs signes cutanés et de leurs caractéristiques histologiques. Afin d'identifier les marqueurs pronostiques potentiels, nous avons recherché d'éventuelles corrélations entre l'atteinte cutanée et l'atteinte viscérale, les médicaments incriminés et l'hyperéosinophilie.

Sur la base d'une évaluation détaillée de la morphologie des éruptions cutanées dans notre série de patients, comme dans l'étude de Walsh et al. [1], nous avons pu classer nos patients en 4 modèles distincts d'atteinte cutanée. Le phénotype cutané dominant était l'exanthème papulo-urticarien retrouvé chez 75,8 % des patients, phénotype qui était également dominant dans différentes séries de la littérature [5–8], suivi de l'érythrodermie exfoliative présente chez 12 patients (19,4 %) ; l'érythème Polymorphe-Like était noté chez 2 patients (3,1 %) et l'érythème morbiliforme chez 1 patient.

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélations significatives entre le phénotype cutané et le degré d'implication systémique.

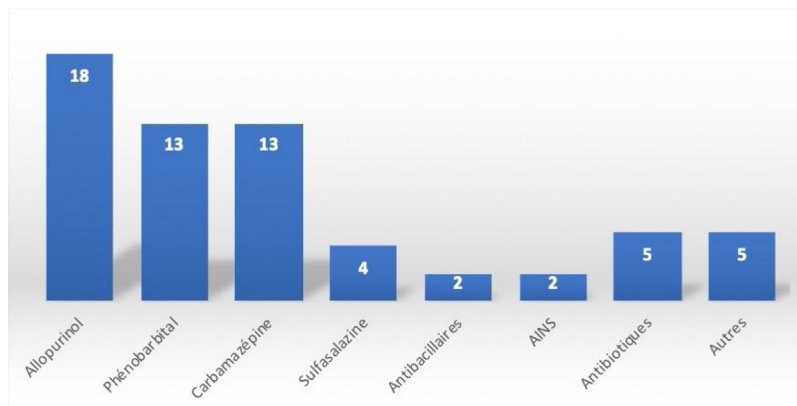


Fig. 4. Médicaments incriminés dans la survenue du DRESS syndrome dans notre étude.

Par ailleurs, nous avons noté la présence d'une atteinte hépatique plus sévère chez les patients présentant un exanthème papulo-urticarien, mais cette association n'était toutefois pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

Dans l'étude de Walsh et al., l'atteinte cutanée de type Érythème morbiliforme, était associée histologiquement à la présence de nécrose kératinocytaire. La présence de cette dernière était corrélée dans tous les cas à la présence d'une atteinte hépatique [1].

La nécrose kératinocytaire n'était pas corrélée à la sévérité de l'atteinte hépatique dans notre échantillon ($p > 0,05$).

L'atteinte hépatique est la plus fréquente des manifestations viscérales rapportées dans la littérature [9]. Elle serait présente dans plus de 50 % des cas de DRESS syndrome [10]. Dans notre série, une atteinte hépatique était retrouvée dans 75 % des cas.

L'hyperéosinophilie est le signe biologique le plus fréquent du DRESS syndrome puisque présente dans 70 à 80 % des cas, elle peut parfois être inexistante [4].

Cette hyperéosinophilie est responsable de la plupart des atteintes viscérales avec néphropathies et pneumopathies interstitielles, myocardites, péricardites, atteintes thyroïdiennes ou cérébrales [11]. Dans notre série, une hyperéosinophilie majeure supérieure ou égale à $1500/\text{mm}^3$ était notée dans 38 cas (61 %). Elle était associée à la présence d'une atteinte hépatique ($p = 0,03$).

L'identification de l'agent médicamenteux en cause impose une enquête minutieuse des médicaments introduits entre 3 à 8 semaines avant le début des symptômes. Les médicaments les plus pourvoyeurs de Dress syndrome sont la carbamazépine et l'allopurinol [12]. Dans notre série, l'allopurinol était le médicament le plus incriminé. Parmi les facteurs de risque associés à l'hypersensibilité à l'allopurinol, on peut citer l'initiation récente de l'allopurinol, la co-prescription de diurétiques, l'insuffisance rénale [13,14] et la présence de l'allèle HLA-B*5801 particulièrement dans les populations asiatiques [13]. Le DRESS syndrome à l'allopurinol est plus susceptible d'induire une insuffisance rénale comparé aux autres médicaments [15]. Ceci a également été retrouvé dans notre série, et il peut être expliqué par l'association que nous avons trouvée entre la prise de l'allopurinol et l'existence d'un taux majeur d'éosinophilie sanguine supérieur à $1500/\text{mm}^3$ retrouvé chez nos patients ($p = 0,017$). La mortalité parmi les cas induits par l'allopurinol semble également être supérieure à celle rapportée avec d'autres médicaments et qui peut varier entre 12 et 27 % [13,15].

Une étude menée à Casablanca a par ailleurs rapporté la survenue de toxidermies graves – DRESS syndrome, SJS et NET – à l'allopurinol à la suite d'un mésusage de ce médicament puisqu'elle était principalement liée au non-respect des indications et notamment : la prescription devant des hyperuricémies asymptomatiques, la non adaptation de sa posologie en cas d'insuffisance rénale et à la co-prescription de diurétiques thiazidiques [16]. Des résultats comparables ont été retrouvés dans notre série où la prescription de l'allopurinol a été faite pour une hyperuricémie asymptomatique dans la moitié des cas.

Les anticonvulsivants constituent historiquement les premiers pourvoyeurs de DRESS syndrome. Il s'agit principalement des antiépileptiques aromatiques avec une incidence de 1/1000 à 1/10 000 [9]. Dans notre série, les anticonvulsivants étaient incriminés dans 41 % des cas. La carbamazépine et le phénobarbital en chefs de file, retrouvés chez 13 patients chacun (20 %).

Concernant les facteurs pronostiques, bien que le score de sévérité (SCORTEN) a été proposé pour les NET il y'a plus de 10 ans, il n'existe toujours pas de score pronostique pour le DRESS syndrome. Néanmoins, certains facteurs pronostiques ont été récemment proposés comme l'hyperéosinophilie, les tares sous-jacentes, la réactivation du virus HHV6 et la pancytopenie [17]. Chiou et al. ont montré qu'une éosinophilie sanguine $> 6000/\text{mm}^3$ était associée à un risque accru de décès. Ceci est expliqué par l'importance

de l'infiltration des éosinophiles dans les différents organes causant des atteintes viscérales diverses [2]. Dans notre série, la présence d'une hyperéosinophilie supérieure à $1500/\text{mm}^3$ était associée à la présence d'une atteinte hépatique ($p = 0,03$).

Certains médicaments sont plus fréquemment responsables d'atteintes viscérales au cours du DRESS syndrome, notamment la survenue plus fréquente d'atteintes rénales avec l'allopurinol [18], ou d'atteintes pulmonaires à la minocycline [19]. Dans notre série, l'utilisation du phénobarbital était associée à la survenue d'une atteinte hépatique ($p = 0,01$), tandis que l'utilisation de l'allopurinol était corrélée à la survenue d'une atteinte rénale ($p = 0,013$) et à la présence d'une hyperéosinophilie majeure ($p = 0,017$).

Certains facteurs ont été associés à une sévérité accrue du DRESS syndrome. On retrouve parmi ces facteurs un antécédent personnel ou familial de DRESS syndrome ; une origine afro américaine, l'association à certains allèles HLA et l'infection VIH [20–22].

Enfin, d'autres facteurs ont été identifiés comme étant prédictifs du décès, tels que la tachycardie, la tachypnée, la présence d'une coagulopathie, les hémorragies digestives, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et la leucocytose [17].

5. Biais de l'étude

Les patients de notre étude ont été recrutés dans un centre hospitalier universitaire qui est un centre de référence tertiaire, ce qui pourrait avoir entraîné une surreprésentation des atteintes cutanées sévères.

Une autre source potentielle de biais dans notre travail est le caractère rétrospectif de l'étude.

6. Conclusion

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 62 patients atteints de DRESS syndrome sur une période de 19 ans.

Les résultats issus de notre enquête sont superposables à ceux de la littérature en ce qui concerne les données épidémiocliniques.

L'analyse statistique des résultats a montré certaines corrélations, notamment une dépendance significative entre le médicament et l'atteinte viscérale d'une part et entre le médicament et l'éosinophilie d'autre part, une atteinte hépatique plus fréquente sous phénobarbital et l'association d'une hyperéosinophilie supérieure à $1500/\text{mm}^3$ à la présence d'une atteinte hépatique.

Par ailleurs, notre étude n'a pas démontré l'existence de corrélations significatives entre le phénotype cutané et le degré d'implication systémique.

D'autres études concernant les facteurs pronostiques du DRESS syndrome sont souhaitables pour une meilleure prise en charge.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] 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(2):391–401.
- [2] Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, 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.
- [3] Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume J-C, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145(1):67–72.

- [4] Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Vénéréol* 2004;131:293–7 [éd. cité 4 déc 2018; D].
- [5] Hiranuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Pongpruthiphan M, Ruxrungtham K. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. (52patients). *Allergology International* 2016;65(4):432–8.
- [6] Lee JY, Lee S-Y, Hahm JE, Ha JW, Kim CW, Kim SS. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol* 2017;56(9):944–51.
- [7] Mehrholz D, Urban E, Herstowska M, Nowicki R, Cubala W, Barañska-Rybak W. A retrospective study of DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Psychiatria Polska* 2017;51(6):1079–93.
- [8] Avancini J, Maragno L, Santi CG, Criado PR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol* 2015;40(8):851–9.
- [9] Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)* 2018;46(3):152–62.
- [10] Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, De Vencay P, Le Brun V, Liozon E, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste: pièges diagnostique et thérapeutique. Huit observations. *La Revue de Médecine Interne* 2000;21(12):1052–9.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, Smith MWH, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf* 2013;36(10):953–80.
- [14] Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Juo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxy-purinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2157–64.
- [15] Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol Dosing in Renal Impairment: walking the Tightrope Between Adequate Urate Lowering and Adverse Events. *Seminars in Dialysis* 2007;20(5):391–5.
- [16] Erraji H, Hali F, Baline K, Chiheb S. Toxidermies graves à l'allopurinol: attention au mésusage. *Revue Française d'Allergologie* 2018;58(4):331–3.
- [17] Wei C-H, Chung-Yee Hui R, Chang C-J, Ho H-C, Yang C-H, Lin Y-J, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2011;21(6):930–7.
- [18] 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(4):743–59 [xi].
- [19] Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci* 2017;18(6).
- [20] Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991;91(6):631–4.
- [21] Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol* 2003;13(5):478–81.
- [22] Alfirevic A, Pirmohamed M. Drug Induced Hypersensitivity and the HLA Complex. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;4(1):69–90.