

CASO CLINICO

CASE REPORT

Alternative terapeutiche nella sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo: descrizione di un caso clinico

Alternative treatments in allopurinol hypersensitivity syndrome: a case report

G. CALOGIURI, L. MURATORE*, M. CONGEDO**, A. VALACCA***, C. FOTI****, E. NETTIS*****, A. VACCA*****
4^a Divisione Pneumologica Ospedale "A. Galateo", San Cesario di Lecce; * Servizio di Allergologia ed Immunologia Clinica "Vito Fazzi", Lecce; ** Divisione di Dermatologia e Venereologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; *** Divisione di Medicina Interna, Ospedale Civile "Vito Fazzi", Lecce; **** Cattedra di Dermatologia e Venereologia, Università di Bari; ***** Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Bari

Parole chiave

Sindrome da ipersensibilità • Allopurinolo • Test di tolleranza orale • Kalnacitrato • Patch Test • Sindrome DRESS

Key words

Hypersensitivity syndrome • Allopurinol • Oral Challenge Test • Kalnacitrate • Patch Tests • DRESS syndrome

Riassunto

La sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo rappresenta una reazione avversa temibile nei pazienti in trattamento con tale farmaco per la potenziale pericolosità delle sue complicanze quali un'insufficienza renale associata a gravi quadri tossidermici. Nei pazienti con sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo si pone inoltre il problema del trattamento della patologia gottosa, dopo aver superato l'episodio acuto. Descriviamo un caso di sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo in un paziente di 70 anni e le alternative terapeutiche proposte ed adottate in tale paziente, malgrado la sua scarsa collaborazione.

Summary

Allopurinol hypersensitivity syndrome is an extremely dangerous adverse drug reactions in patients treated with the uricosuric agent because of clinical complications such as renal failure or generalized cutaneous manifestations. Another question regarding patients with allopurinol hypersensitivity syndrome is represented by basic treatment of gout with alternative drugs after the acute hypersensitivity crisis. Hereby we describe a case of a 70 year old man affected by allopurinol hypersensitivity syndrome and we report the therapeutic alternatives we adopted in this patient, despite his low compliance.

Introduzione

La sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo, pur rientrando fra le sindromi DRESS scatenate da farmaci (*Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms*) è frequentemente associata alla comparsa o all'aggravamento di un'insufficienza renale¹. I criteri adottati per effettuare una diagnosi di sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo sono quelli suggeriti da Singer e Wallace² e sono suddivisi in criteri maggiori quali l'assunzione documentata di allopurinolo, ma non di altri farmaci capaci di determinare quadri clinici simili, come ad esempio gli anticonvulsivanti, un aggravamento della funzionalità renale, segni di sofferenza epatica, eruzioni cutanee con quadri clinici di epidermonecrolisi tossica, di eritema polimorfo, di rash maculo-papuloso generalizzato o di dermatite

esfoliativa, e criteri minori che comprendono febbre, leucocitosi ed eosinofilia.

Per confermare la diagnosi sono sufficienti due criteri maggiori oppure un criterio maggiore e due minori. Sono inoltre considerati fattori di rischio la presenza di una pregressa insufficienza renale, sia pur lieve, il concomitante uso di diuretici tiazidici e cicli di terapia discontinui con allopurinolo¹. La frequenza della sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo è di circa 1 paziente ogni 260 trattati con allopurinolo³. La sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo, oltre ad avere un'evoluzione potenzialmente fatale⁴ se non si interviene tempestivamente sospendendo il farmaco e avviando un'adeguata terapia farmacologica, pone non poche problematiche nella gestione successiva all'episodio acuto dei pazienti affetti da iperuricemia o gotta e sensibilizzati all'allopurinolo. Infatti, seb-

bene altri farmaci uricosurici quali il sulfinpirazone (ENTUREN cpr 400 mg – Medivis) e la colchicina (COCHICINA LIRCA 1 mg cpr – Farm. Gen. Im.) siano disponibili quali molecole alternative all'allopurinolo, essi presentano tuttavia effetti collaterali ed una tossicità di gran lunga superiori a quelli evidenziati per l'allopurinolo.

Caso clinico

Un uomo di 70 anni obeso, affetto da gotta, lieve insufficienza renale cronica, diabete mellito 2° tipo, ipertensione arteriosa e broncopneumopatia cronica ostruttiva veniva ricoverato nella 4° Divisione del Presidio Pneumologico "A. Galateo" di Lecce. All'ingresso il paziente presentava una febbre elevata (38,5-39 °C) ed un eritema maculo-papuloso generalizzato estremamente pruriginoso associato ad un'imponente angioedema del viso (Figg. 1 e 2). Il paziente era inoltre dispoico, agitato e tachicardico e lamentava profonda astenia con malessere generale. All'esame obiettivo vi era marcata ritenzione idrica con edemi declivi degli arti inferiori, bronchi russanti inspiratori ed espiratori diffusi mentre a causa dell'eccesso di adipe i linfonodi non erano valutabili correttamente. Riferiva di aver ricominciato ad assumere allopurinolo in compresse da 300 mg (Zyloric – Allen), dopo aver sospeso la sua assunzione da circa un mese, per trattare un'iperuricemia sintomatica. Aveva assunto una compressa da 300 mg al giorno ma aveva iniziato ad accusare la comparsa delle prime manifestazioni cliniche caratterizzate da febbre e prurito nelle 12 ore successive l'assunzione della terza compressa, alle quali si era aggiunta inoltre un aggravamento dei sintomi respiratori. Il paziente era già in terapia con glibenclamide, una compressa a pranzo e cena, losartan, digossina, furosemide 25 mg al giorno e 2 puffi di formoterolo/budesonide 16/4,5 bis in die.

Tutti i farmaci che assumeva abitualmente furono sospesi al momento del ricovero in ospedale.

Il paziente non era atopico ma riferiva la presenza di un'allergia a farmaci caratterizzata da episodi di orticaria-angioedema del viso in seguito all'assunzione di alcuni antinfiammatori non steroidei quali Ketoprofene, Pirazolonici e Diclofenac, mentre, a suo dire, tollerava l'Aspirina. Per tali disturbi il suo medico curante non aveva ritenuto opportuno fargli effettuare in precedenza alcuna visita allergologica o dermatologica.

Gli esami urgenti effettuati all'ingresso presentavano una leucocitosi con 12.000 bianchi/mm³, un'eosinofilia (1.250/mm³) (valori normali fino a 350/mm³), un'iperglicemia 1,90, un'ipercreatininemia, un'iperazotemia ed un'iperuricemia che dimostravano un peggioramento della funzionalità renale, un modico rialzo delle transaminasi e delle gamma-GT. Era presente

Fig. 1. Angioedema del volto nel paziente con sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo.



Fig. 2. Eritema maculo-papuloso generalizzato nel paziente con sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo.



inoltre un'iperkalemia (5,9 mmEq/L – valori normali 3,8-5). All'emogasanalisi si evidenziava una pCO₂ pari a 50 mmHg ed una pO₂ di 56 mmHg con un pH 7,36 con acidosi mista per riduzione dei bicarbonati. L'elettrocardiogramma dimostrava un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, compatibile con ipertensione arteriosa, mentre il radiogramma toracico confermava il quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva con qualche bolla d'emfisema, ma senza lesioni a focolaio.

Il paziente veniva pertanto posto in ossigenoterapia con maschera di Venturi 31% a 6 l/m e gli venivano somministrati corticosteroidi sistemici, diuretici, glucosata 5% associati a terapia insulinica. Non venivano somministrati teofillinici⁵. Si predisponavano controlli frequenti della glicemia, della funzionalità renale e

dei valori emogasanalitici. Qualche giorno dopo venivano richieste varie consulenze fra cui una dermatologica, una nefrologica ed una reumatologica.

Gli esami successivi non evidenziavano la presenza di IgM per virus pneumotropi, per *Chlamidia*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella*, mentre erano presenti IgG per *Haemophilus*, virus dell'epatite A, virus parainfluenzali A e B, Cytomegalovirus e virus di Epstein-Barr. Il dosaggio del HHV-6 non veniva effettuato per mancanza del reattivo, mentre gli esami virologici per epatite B e C ed HIV risultavano negativi. Dopo le opportune consulenze dermatologica e nefrologica veniva confermata la diagnosi di sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo e il paziente veniva trattato con ciclosporina 250 mg al dì per una settimana⁶ associata a metilprednisolone 40 mg e.v. con stretto monitoraggio della pressione arteriosa, della funzionalità renale e della glicemia. Il paziente rifiutava la biopsia cutanea.

Dopo 18 giorni di ricovero presso la Divisione Pneumologica, in cui non si verificavano sierconversioni per *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamidia* il paziente veniva dimesso con valori emogasanalitici notevolmente migliorati ed un'evoluzione verso il miglioramento della dermatite con cute secca, pruriginosa in fase esfoliativa al viso e al tronco. Gli veniva pertanto prescritta idonea terapia domiciliare sistemica e topica con emollienti e soprattutto una dieta specifica per l'iperuricemia.

A causa dell'incapacità ad effettuare correttamente la dieta, il paziente ritornava alla nostra attenzione dopo meno di un mese accusando agitazione notturna associata a lieve dispnea e intenso prurito agli arti inferiori.

Una rivalutazione generale riscontrava un'emogasanalisi discreta ma un'uricemia di 12,6 mg/dl (v.n. fino a 7,5). Poiché persistevano ancora le lesioni cutanee, le prove allergologiche per l'allopurinolo non potevano essere effettuate ed il paziente veniva inviato in Medicina Interna del P.O. "Vito Fazzi" per essere inserito in un gruppo di pazienti allergici all'allopurinolo e valutare l'impiego di routine del Rasburicase in tali pazienti. A causa della scarsa compliance il paziente veniva successivamente escluso da tale studio.

Ad un controllo successivo si decise di somministrare al paziente il kalnacitrato (URALYT U granulare – Madaus), un agente in grado di determinare l'alcalinizzazione delle urine, favorendo così l'escrezione degli acidi urici. Un test di tolleranza rapido⁷, opportunamente modificato per adeguarlo al tipo di reazione avversa accelerata accusata dal paziente, veniva effettuato in ambiente protetto presso la 4° Divisione di Pneumologia del Presidio Ospedaliero "A. Galateo". Pertanto, 40 mg di kalnacitrato venivano somministrati al mattino del giorno 0 seguiti da 200 mg bis in die il giorno successivo, previo consenso informato.

Il paziente tollerava il farmaco e pertanto veniva avviato a terapia con kalnacitrato 200 mg due volte al giorno per 10 giorni con controlli serotini delle urine mediante le apposite strisce di carta colorimetrica, accluse alla confezione, per valutare che il range del pH urinario rimanesse ottimale e la posologia del farmaco non richiedesse modifiche. Il paziente ritornava a controllo dopo 5 giorni esibendo le strisce colorimetriche impiegate per verificare l'eventuale necessità di aggiustamenti posologici. Gli veniva inoltre modificata la terapia diuretica ed anti-ipertensiva per evitare l'accumulo di potassio.

Dopo 12 giorni di terapia ad un nuovo controllo ematochimico l'uricemia era scesa a valori di 6,8 mg/dl e la potassiemia continuava a rimanere nel range di normalità. Poiché le lesioni cutanee erano migliorate notevolmente il paziente veniva inoltre sottoposto a patch test con allopurinolo 5% e 10% in vaselina con Van der Bend Chambers, in accordo alle modalità di esecuzione proposte dalla *Position Paper ENDA (European Network for Drug Allergy)* sui test cutanei per farmaci⁸. I tests venivano letti in 2°, 3° e 4° giornata con esito negativo. Uno *scratch patch tests* veniva inoltre effettuato con le medesime concentrazioni e dava un risultato dubbio al 10%. Il paziente tuttavia rifiutava nuovamente la biopsia cutanea nell'area dello *scratch patch test* e di sottoporsi ad ulteriori indagini, compreso un test di tolleranza con la piperazina.

Discussione

Nel novero delle reazioni avverse da farmaci rientrano alcune sindromi cliniche caratterizzate da: 1) un severo ed esteso interessamento cutaneo, 2) un'attivazione dei meccanismi immunologici, in particolare del comparto T linfocitario, 3) la presenza o l'accumulo nell'organismo dei metaboliti tossici di un farmaco. Esse vengono definite tossidermie iatrogene dai dermatologi o anche reazioni avverse a grave impegno cutaneo, gravi reazioni allergiche ritardate dagli allergologi e immunologi clinici e sindrome del metabolita reattivo dai farmacologi clinici⁹.

Il meccanismo che spiega parzialmente tali sindromi si basa sulla teoria del pericolo di Matzinger⁹. La sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo sembra sia dovuta all'accumulo nell'organismo di un metabolita tossico e reattivo dell'allopurinolo, l'ossipurinolo¹⁰, che causerebbe lo scatenamento delle manifestazioni cliniche mediante l'attivazione T linfocitaria nei soggetti geneticamente ed immunologicamente predisposti, come confermato dall'associazione delle manifestazioni cutanee con particolari aplotipi HLA¹¹. Recentemente uno studio effettuato su un gruppo di 93 pazienti cinesi di razza Han evidenziava in questo gruppo etnico nell'allele HLA B 5801 un marker genetico associato alle gravi reazioni cutanee avverse da

allopurinolo¹². La sospensione dell'allopurinolo per giunta non comporta un beneficio immediato per il paziente poiché l'emivita dell'ossipurinolo è di circa 18 ore contro le 4 ore dell'allopurinolo, ciò significa che il metabolita reattivo continua la sua azione dermo-immuno-tossica, nonostante l'interruzione della terapia¹⁰.

Le sindromi di ipersensibilità a tipo DRESS tuttavia sono state descritte anche in corso di infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* con sieroconversione e positività degli anticorpi IgG durante il ricovero¹³.

Nel nostro caso non si è verificata alcuna sieroconversione o comparsa di IgG per *Mycoplasma* e lo stato ipossiémico è stato interpretato come un episodio di riesacerbazione della BPCO in corso di immunoflogosi.

In questo paziente abbiamo inoltre utilizzato, con buoni risultati terapeutici, la ciclosporina A il cui impiego era già stato proposto nelle gravi reazioni avverse cutanee da farmaci per la sua azione immunosoppressiva inibente l'attività di trascrizione di numerose citochine pro-infiammatorie rilasciate sia dai Th1 che dai Th2⁶.

I pazienti che presentano gravi manifestazioni di ipersensibilità all'allopurinolo pongono delle problematiche nella gestione della patologia gottosa successivamente all'episodio acuto. La desensibilizzazione all'allopurinolo per via orale trova indicazione ed è stata effettuata con un buon successo solo nei pazienti che presentavano rash cutanei di modesta entità¹⁴ o in caso di eritema fisso da farmaco¹⁵, ma non in caso di grave reazione avversa al farmaco.

Recentemente nuovi agenti uricosurici quali il febuxostat, un inibitore selettivo non purinico della xantina-ossidasi, è stato introdotto ed è già disponibile negli USA¹⁶. Al dosaggio di 80-120 mg al giorno si è dimostrato più efficace dei 300 mg giornalieri dell'allopurinolo nell'abbassare gli urati sierici¹⁶. Per giunta la formula di struttura, la farmacocinetica e il meccanismo molecolare che determinano l'inibizione della xantina-ossidasi da parte del febuxostat sono stati delineati e presentano delle differenze sostanziali con quelle proprie dell'allopurinolo¹⁷. Pertanto, in un prossimo futuro questo farmaco potrebbe rappresentare una molecola alternativa da impiegare nei soggetti allergici all'allopurinolo.

Il Rasburicase (FASTURTEC fiale 1,5 e 7,5 mg – Sanofi-Synthelabo) è un altro farmaco già presente in Italia ed Europa che è stato impiegato per abbassare gli acidi urici nei soggetti allergici all'allopurinolo^{18,19}. Il Rasburicase è una molecola enzimatica ricombinante, un'urato-ossidasi, estratta dall'*Aspergillus flavus* e purificata in grande quantità con tecniche di ingegneria genetica dal *Saccharomyces cerevisiae*. Il Rasburicase è una proteina tetramica costituita da 4 identiche sub-unità di 301 aminoacidi per un peso molecolare complessivo di

34 kd. Tale enzima esplica la sua attività nella parte finale del catabolismo purinico convertendo gli acidi urici in allantoina che è circa 5-10 volte più solubile nelle urine dello stesso acido urico. Il farmaco viene utilizzato per evitare la comparsa di una grave insufficienza renale nell'iperuricemia associata alla sindrome da lisi tumorale tipica dei pazienti affetti da tumori altamente proliferativi quali linfomi e leucemie²⁰. Il Rasburicase tuttavia, essendo una proteina enzimatica, ha tutte le caratteristiche dell'antigene completo; pertanto, la sensibilizzazione allergica con la conseguente reazione anafilattica rappresenta la più grave reazione avversa che il farmaco può indurre nel paziente, considerando che il suo impiego è unicamente per via endovenosa²⁰. Esistono peraltro una serie di fattori che pregiudicano l'utilizzo routinario del Rasburicase nei pazienti affetti da gotta con ipersensibilità all'allopurinolo: l'obbligatorietà della via endovenosa e la possibilità di gravi reazioni allergiche di tipo immediato in corso di terapia²¹ rendono necessaria la somministrazione della terapia in ambiente ospedaliero controllato. A ciò si uniscono gli alti costi del farmaco e soprattutto la mancanza di schemi convalidati di trattamento in tali pazienti.

Alla fine, come trattamento alternativo è stato scelto il kalnacitrato, un complesso esasadico esapotassico pentacitrato in grado di rendere alcaline le urine, favorendo così l'escrezione dell'acido urico con le stesse. Sebbene altri agenti alcalinizzanti le urine siano disponibili, quali ad esempio la piperazina (CI-TROPIPERAZINA bst 6 g – Bruno Farmaceutici), il kalnacitrato sembra possedere un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla piperazina, nonostante sia controindicato nei pazienti con insufficienza renale per il possibile eccessivo apporto di potassio. Per tale motivo il suo impiego è stato effettuato per un periodo limitato di tempo nel paziente da noi seguito.

Per quanto riguarda infine le prove allergologiche con l'allopurinolo, non siamo in grado di valutarne l'effettiva attendibilità, poiché i *patch tests* eseguiti alle concentrazioni indicate non hanno elicito alcuna reazione positiva nelle 2 segnalazioni riportate in letteratura poiché in entrambi i casi l'agente responsabile risultava essere rispettivamente l'amoxicillina²² e lo spironolattone²³, assunti in associazione con l'allopurinolo.

Anche le intradermoreazioni con l'allopurinolo sembrano suggerire la scarsa specificità dei tests in vivo. In 9 pazienti che avevano presentato un'eruzione cutanea generalizzata di tipo maculo-papuloso associata ad insufficienza renale in seguito all'assunzione di allopurinolo, le intradermoreazioni con l'ossipurinolo e l'allopurinolo, diluiti a 1 mcg/ml e 0,1 mcg/ml sia in fisiologica che in glicerolo, risultavano positive ad una lettura ritardata dopo 48 ore dalla loro esecuzione solo in 2 pazienti in glicerolo, ma non in fisiologica¹⁰.

Conclusioni

Sebbene la sindrome da ipersensibilità a farmaci sia considerata una patologia di principale pertinenza dermatologica, in realtà essa richiede un approccio pluri-specialistico a causa dell'interessamento di più organi ed apparati, oltre a quello cutaneo.

Bibliografia

- ¹ Arellano F, Sancristan JA. *Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review*. Ann Pharmacother 1993;27:337-43.
- ² Singer JZ, Fallace SL. *The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality*. Arthritis Rheum 1986;29:82-7.
- ³ McInnes GT, Lawson DH, Jick H. *Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients*. Ann Rheum Dis 1981;40:245-9.
- ⁴ Gutierrez-Macia A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-De la Villa F. *Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricemia*. BMJ 2005;33:623-4.
- ⁵ Morita Y, Nishida Y, Kamatani N, Miyamoto T. *Theophylline increases serum uric acid levels*. J Allergy Clin Immunol 1984;74:707-12.
- ⁶ Congedo M, Nettis E, Ferrannini A, Quarta G. *Ciclosporina A nelle reazioni cutanee avverse a farmaci: un nuovo impiego clinico?* Giorn Ital Dermat Venereol 2002;137:135-40.
- ⁷ Passalacqua G, Milanese M, Mincarini M, Ciprandi G, Guerra L, Scordamaglia A, et al. *Single-dose oral tolerance test with alternative compounds for the management of adverse reactions to drugs*. Int Arch Allergy Immunol 2002;129:43-7.
- ⁸ Brockow K, Romano A, Blanca M, Pichler WJ, Demoly P. *General considerations for skin tests procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002;56:45-51.
- ⁹ Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. *Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndrome*. Lancet 2000;356:1689-91.
- ¹⁰ Emmeson BT, Hazelton A, Frazer IH. *Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol*. Arthritis Rheum 1988;31:436-40.
- ¹¹ Chan SH, Tan T. *HLA and allopurinol drug eruption*. Dermatologica 1989;179:32-3.
- ¹² Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. *HLA B5801 allele as genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol*. Proceed Natl Acad Sci 2005;102:4134-9.
- ¹³ Kosseian-Bal I, Bocquet H, Benetton N, Encaoua R, Deforges L, Roujeau JC, et al. *Hypersensitivity syndrome in a patient with Mycoplasma pneumoniae*. Ann Derm Venereol 1998;125:329.
- ¹⁴ Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. *Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions*. Am J Med 1992;93:299-302.
- ¹⁵ Kelso JM, Keating RM. *Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1171-2.
- ¹⁶ Becker MA, Schumacher R jr, Wortmann RL, McDonald PA, Eustace D, Palo AW, et al. *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout*. NEJM 2005;353:2450-61.
- ¹⁷ Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T. *Febuxostat: an extreme potent inhibitor of xanthine-oxidoreductase*. J Biol Chem 2003;278:1848-55.
- ¹⁸ Vogt B. *Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout*. Nephrol Dial Transpl 2005;20:431-3.
- ¹⁹ Richette P, Bardin T. *Successful treatment with rasburicase of tophaceous gout in patient allergic to allopurinol*. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:338-42.
- ²⁰ Ribeiro RC, Pui CH. *Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies*. Clin Lymphoma 2003;3:225-32.
- ²¹ Trujillo M, Morales M. *Rasburicase induced fatal respiratory arrest?* Ann Oncol 2007;18:399-400.
- ²² Perez A, Cabrerizo M, De Barrio M, Diaz MP, Herretero T, Tornero P, et al. *Erythema multiforme-like eruption from amoxycillin and allopurinol*. Contact Dermatitis 2001;44:113-4.
- ²³ Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonckt O, Tennsted D, Marot L, Lachapelle JM. *Drug induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch test reaction to spironolactone: DRESS syndrome*. Acta Derm Venereol 2004;84:65-8.