

Karbamazepine Bağlı Dress Sendromu; Nadir Görülen Bir İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu

Carbamazepine-Related Dress Syndrome; A Rarely Seen Drug Hypersensitivity Reaction

Yakup CANITEZ, Hülya POYRAZ EFE, Nihat SAPAN

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



ÖZET

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu, ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumuyla karakterize, yaşamı tehdit edebilen ve çocukluk çağında nadir görülen bir gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonudur.

Beş yaşında kız hasta, epilepsi tanısı ile karbamazepin tedavisi başladıktan bir ay sonra, vücudunda yaygın döküntü ve ateş yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede ateş, deride yaygın makülopapüler döküntü, submandibular bölgede bilateral lenfadenopati ve hepatomegali mevcuttu.

Hastaya klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri (atipik lenfositlerin varlığı, eozinofili ve hipertransaminazemi) sonucunda DRESS sendromu tanısı konuldu ve destek tedavisi, sistemik kortikosteroid ve intravenöz immünglobulin (İVİG) ile tedavi edildi.

İlaç kullanma öyküsü, ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumu bulguları olan çocuklarda ayırıcı tanıda DRESS sendromu göz önünde tutulmalıdır. Tedavide temel prensipler, hastalığa erken tanı konulması, neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ve destek tedavisidir. Özellikle ciddi olgularda sistemik kortikosteroid ve İVİG tedavisi kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antikonvülzan, Çocuk, DRESS sendromu, Hipersensitivite, Karbamazepin

ABSTRACT

The DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome, characterized by fever, skin rash, lymphadenopathy and internal organ involvement is a delayed-type drug-hypersensitivity reaction that is life-threatening and rarely seen in childhood.

A five-year-old girl was admitted with complaints of extensive rash and fever a month after the onset of treatment with carbamazepine for a diagnosis of epilepsy. Physical examination revealed fever, an extensive maculopapular rash, submandibular lymphadenopathy and hepatomegaly.

The patient was diagnosed with the DRESS syndrome as a result of the clinical and laboratory findings (presence of atypical lymphocytes, eosinophilia and hypertransaminasemia) and treated supportively together with systemic corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IVIG).

The DRESS syndrome should be considered in the differential diagnosis in children with a history of drug use presenting with fever, skin rash, lymphadenopathy and internal organ involvement. The basic principles in the treatment include early diagnosis, termination of suspected drugs and supportive therapy. Systemic corticosteroids and IVIG therapy are recommended, especially in severe cases.

Key Words: Anticonvulsants, Child, DRESS syndrome, Hypersensitivity, Carbamazepine

GİRİŞ

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu; nadir görülen, ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfo-

sitler), iç organ (karaciğer veya diğer) tutulumu ile karakterize olarak yaşamı tehdit edebilen, gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1-3). Bu klinik antite ilk kez 1950 yılında "hidantoin hipersensitivitesi" olarak isimlendirilmiş, 1988 yılında ise çeşitli aromatik antikonvülzan ilaçlarla (fenitoin,

fenobarbital, primidon, karbamazepin vd.) ilişkili semptomları tarif etmek için "antikonvülzan hipersensitivite sendromu" olarak tanımlanmıştır (4). Sonraki yıllarda antikonvülzan ilaçlar dışında başka ilaçlar ile ilişkili olgular bildirilmiş ve isimlendirilmesi hakkında genel bir konsensüs olmadığı için ilk kez Bocquet ve ark. tarafından 1996 yılında "DRESS sendromu" olarak tanımlanması önerilmiştir (5). Ayrıca, ilk kez Bocquet ve ark. tarafından DRESS sendromu için tanı kriterleri; i- kutanöz ilaç reaksiyonu, ii- hematolojik bozukluklar (1500/mm³ üzeri eozinofil veya atipik lenfositler), iii- sistemik tutulum (lenfadenopati veya hepatit veya interstisyel nefrit veya pnömoni veya kardit) olarak belirlenmiş ve her üç durumun varlığı halinde DRESS sendromu tanısı konulması önerilmiştir (5). Günümüzde ise, Kardeş ve ark. tarafından 2007 yılında önerilen RegiSCAR skorlama sistemi (Tablo I), DRESS sendromu tanısı ve sınıflandırılması için yaygın olarak kullanılmaktadır (3).

Karbamazepin "iminostilbene" derivativesi aromatik bir antikonvülzan ilaçtır. Aromatik antikonvülzan ilaçların (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon, lamotrigin) kullanımına bağlı en sık görülen kutanöz reaksiyon %3.7-5.9 oranlarında görülebilen izole makülopapüler erüpsiyondur (4). Karbamazepin nadir olarak ciddi kutanöz advers reaksiyonlarına; Steven's Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve daha seyrek olarak da DRESS sendromuna yol açabilmektedir (6-8). Aromatik antikonvülzan ilaçlara bağlı DRESS sendromu genellikle ilaç ile ilk karşılaşma döneminde ortaya çıkmakta ve ilk veya ikinci ilaç reçeteleme döneminde gelişme riski 1-4.5 olgu/10000 olarak tahmin edilmektedir (9).

DRESS sendromunda tipik olarak klinik bulgular sorumlu ilacın başlanmasından genellikle 1-7 hafta sonra gelişmekte, bu süre seyrek olarak üç aya dek uzayabilmektedir (1,2,6). Klinik özelliklerinin geniş bir yelpazede olması ve ilaç kullanımının başlaması sonrasındaki latent periyodun uzun olabilmesi nedeniyle DRESS sendromunun tanısında sıklıkla zorluklar ve gecikmeler olabilmektedir (1,2). DRESS sendromunun kesin insidensi bilinmemekle birlikte 1.2-6 olgu / 1 milyon / yıl olarak tahmin edilmektedir (6). Genel olarak aromatik antikonvülzanlara

ve diğer ilaçlara bağlı DRESS sendromu, çocukluk çağında, erişkin yaş grubuna göre daha nadir görülmektedir (4,7,10-13). Bu nedenlerle karbamazepin tedavisi başlandıktan sonra DRESS sendromu gelişen bir çocuk olgu sunularak, güncel tanı ve tedavi yaklaşımları ile ilgili literatür gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

Beş yaşında kız çocuğu, epilepsi tanısı ile karbamazepin tedavisi başlandıktan bir ay sonra yaygın deri döküntüsü, yüksek ateş ve kaşıntı yakınmaları başlaması nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, vücut ısısı; 38.5°C (aksiller), yüzde ödem ve eritem, tüm vücut derisinde yaygın, basmakla solan, birleşme eğiliminde makülopapüler eritemli döküntüleri mevcuttu, Nikolsky bulgusu negatifti (Şekil 1A,B; 2A,B). Submandibuler bölgede bilateral lenfadenopati (en büyüğü 2.5 cm) ve hepatomegali (midklavikuler hatta kot altında 4 cm) saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 12.9 gr/dl, lökosit: 25900/mm³, trombosit: 201000/mm³, periferik yaymada; %34 nötrofil, %12 çomak, %32 lenfosit (atipik lenfosit %12), % 8 eosinofil, %14 monosit bulundu, total eozinofil sayısı: 1550/mm³ olarak saptandı. Biyokimyasal testlerinde; AST: 127 IU/L, ALT: 192 IU/L, LDH: 852 IU/L, total bilirubin: 1.62 mg/dl, direkt bilirubin: 1.26 mg/dl, GGT: 923 IU/L, ALP: 859 IU/L saptandı. Tam idrar tetkiki normal, ESR 12 mm/saat, ASO: 195 IU/ml (<200 IU/ml) bulunurken, CRP; 6.63 mg/L, ANA ve RF negatif saptandı. Boğaz, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı, serolojik incelemeleri [Ebstein-Barr Virus (EBV), sitomegalovirus (CMV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit A, B, C ve mikoplazma] normal olarak sonuçlandı. Abdominal ultrasonografide karaciğer boyutları artmış, parenkimi normaldi. Ayrıca akciğer grafisi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi normal bulundu.

Hasta RegiSCAR skorlama sistemine göre değerlendirilerek, toplam skoru sekiz puan olarak bulundu, "kesin" DRESS sendromu tanısı konuldu (Tablo I) (3). Karbamazepin tedavisi



Şekil 1A,B:

Karbamazepin kullanımı sonrası gelişen DRESS sendromu, yüzde eritem ve ödem, makülopapüler eritemli döküntüler.

Tablo I: DRESS sendromunun tanısı ve sınıflandırılması için RegiSCAR skorlama sistemi (3).

Skor	-1	0	1	2	Min.	Maks
Ateş $\geq 38,5$ °C	hayır /B	evet			-1	0
Lenfadenomegali		hayır /B	evet		0	1
Eozinofili		hayır /B			0	2
Eozinofil			0.7-1.49x 10 ⁹ L ⁻¹	$\geq 1.5 \times 10^9$ L ⁻¹		
Eozinofil (Eğer lökosit < 4.0x 10 ⁹ L ⁻¹)			%10-%19.9	≥ 20		
Atipik lenfosit		hayır /B	evet		0	1
Deri tutulumu					-2	2
Deri döküntüsü genişliği (vücut alanı %)		hayır/B	> %50			
DRESS'i destekleyen deri döküntüsü	hayır	B	evet			
DRESS'i destekleyen biopsi	hayır	evet/B				
Organ tutulumu *					0	2
Karaciğer		hayır /B	evet			
Böbrek		hayır /B	evet			
Akciğer		hayır /B	evet			
Kalp / kas		hayır /B	evet			
Pankreas		hayır /B	evet			
Diğer organ		hayır /B	evet			
Rezölüsyon ≥ 15 gün	hayır /B	evet			-1	0
Diğer nedenlerin değerlendirilmesi						
Antinükleer antikor (ANA)						
Kan kültürü						
HAV/HBV/HCV için seroloji						
Klamidya/mikoplazma						
(Hiçbirinde pozitiflik yok ve ≥ 3 negatif ise)			evet		0	1
Toplam skor					-4	9

Toplam skor; < 2 "değil", 2-3 "olası", 4-5 "büyük olasılıkla", > 5 "kesin" DRESS olarak değerlendirilir.

B; bilinmiyor veya sınıflandırmıyor.

*Diğer nedenler dışlandıktan sonra **1;** bir organ tutulumu, **2;** iki veya daha çok organ tutulumu;

HAV; Hepatit A virus, **HBV;** Hepatit B virus, **HCV;** Hepatit C virus.



Şekil 2: Karbamazepin kullanımı sonrası gelişen DRESS sendromu, tüm vücut derisinde makülopapüler eritemli döküntüler.

kesilerek, destek tedavisi ve H1 antihistaminik ilaç başlandı. Ek olarak, klinik tablosunun ciddiyeti nedeniyle sistemik kortikosteroid (metil prednisolon 2 mg/kg/gün, 10 gün) tedavisi başlandı ve her biri 600 mg/kg/dozda 3 kez intravenöz immunoglobulin (İVİG) infüzyonu verildi. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ikinci ile altıncı günler arasında düzelmeye başlayarak hastalığın ilk başlangıcının 16. gününde normale döndü. Hastanın tıbbi bilgileri ve fotoğraflarının kullanılabilmesi için aileden yazılı bilgilendirilmiş onay alındı.

TARTIŞMA

DRESS sendromuna en sık neden olduğu bildirilen ilaçlar aromatik antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon, lamotrigin), daha seyrek olarak diğer antikonvülzanlar (valproik asit, ethosüksimid), sülfonamidler, dapson, allopurinol olarak bildirilmektedir (1,2,4,8). Ayrıca DRESS sendromuna oldukça seyrek olarak neden olduğu bildirilen diğer ilaçlar; bazı antibiyotik ve antiviral ilaçlar (minosiklin, neviparin, abakavir, sidofovir, piperacillin, tazobactam vb.), bazı anti inflamatuvar ilaçlar (piroksikam, naproksen, diklofenak vb.), altın tuzları, anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril) olarak sayılabilir (1,2,4,6,8).

DRESS sendromu gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmakla birlikte etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Etiyopatogenezi sorumlu tutulan faktörler arasında ilaç metabolizmasıyla ilgili enzim defektleri, lenfosit aktivasyonu, eozinofili ve viral etkenler [özellikle insan herpes virüs-6 ve 7 (HHV-6 ve 7), EBV, HIV reaktivasyonları] bulunmaktadır (1,2,5,6,14-16). Aromatik antikonvülzan ilaçlar ile ilgili olduğu durumlarda; ilaç detoksifikasyonunda rol alan epoksit hidroksilaz enzim sistemindeki farmakogenetik bir defektten kaynaklandığı, detoksifikasyon yetersizliği sonucu artan reaktif metabolitlerin immünolojik reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (4,16). Aromatik antikonvülzan ilaçlar (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) aynı yol ile metabolize olduğundan, bu ilaçlar arasında potansiyel çapraz reaksiyon riski %40-80 arasında bildirilmektedir (6).

DRESS sendromu tanısı ve sınıflandırılması için Kardaun ve ark. tarafından 2007 yılında önerilen RegiSCAR skorlama sisteminde öngörülen toplam skor -4 ile 9 aralığında bulunmakta; <2 "değil", 2-3 "olası", 4-5 "büyük olasılıkla", >5 "kesin" DRESS sendromu olarak tanımlanmaktadır (Tablo I) (3). DRESS sendromunda klinik semptom ve bulgular değişkenlik gösterebilir. DRESS sendromunun sık görülen klinik bulguları; ateş (% 90-100), deri bulguları (% 87-95), lenfadenopati (% 70-88) olarak belirtilmektedir (1,2,4,6,8). Uluslararası çok merkezli prospektif RegiSCAR çalışmasında 2003-2009 yılları arasında 117 DRESS sendromlu olgu tanımlanmış, bu olgularda deri döküntüsünün genellikle monomorfik makülopapüler özellikte olduğu, daha az oranda morbiliform eritem, eritrodermi, yine az sayıda olguda ise püstül veya blister şeklinde görülebildiği bildirilmiştir (8). Ayrıca deride kaşıntı (% 81), yanma veya ağır

hissi (% 35), yüzde ödem (% 76), hafif mukozal tutulum (% 56), oranlarında bildirilmiştir (8).

Karaciğer tutulumu, hastaların % 50-93.8'inde görülen en sık iç organ tutulumu olarak bildirilmiştir (1,4,8,10,16). Hepatit ve eşlik eden karaciğer yetmezliği prognozu belirleyen en önemli faktördür ve genellikle mortalite ciddi karaciğer tutulumuyla ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir (1,4,8,16). Sunulan olguda da karaciğer enzimlerinde belirgin yükseklik ve hepatomegali mevcuttu. Olası bir böbrek, akciğer, kalp veya diğer organ tutulumuna yönelik incelemeler normal bulundu. DRESS sendromunda görülebilen diğer iç organ tutulumlarından böbrek tutulumu, hafif proteinüriden ciddi böbrek fonksiyon bozukluğuna kadar değişen bir yelpazede (interstisyel nefrit %9-11) görülebilir (1,2,4,8,10). Ayrıca akciğer (interstisyel pnömoni % 5-9), daha az sıklıkla da kalp (myokardit, perikardit), pankreas, kas (myozit), nadiren merkezi sinir sistemi (ensefalit veya menenjit), gastrointestinal traktus (kolit), ve tiroid tutulumu (tiroid fonksiyon testi anormallikleri) bildirilmektedir (4,8,10,17).

DRESS sendromunda saptanabilen laboratuvar bulguları içinde çeşitli hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositler, lökositoz, anemi, trombositoz, trombositopeni vd.) %50-95 oranlarında saptanmaktadır (6,8,10,16). Eozinofili, atipik lenfositler ve lökositoz, sırasıyla %95, %67 ve %95'e ulaşan oranlarda görülebilir (8). DRESS sendromu ayırıcı tanısında SJS, TEN, akut viral enfeksiyonlar veya reaktivasyonları (HHV-6, CMV, EBV, HIV), sepsis, neoplastik hastalıklar (lenfoma, lösemi, hipereozinofilik sendrom) yer alır (1,2,6,10). Sunulan olguda ayırıcı tanıya yönelik gerekli testler yapıldı ve viral serolojik incelemeler normal olarak bulundu. DRESS sendromlu olguların deri biyopsilerinde patolojik inceleme bulguları az sayıda çalışmada araştırılmıştır, patolojik inceleme sonuçları deri döküntüsü tipine göre değişkenlik göstermektedir. Bir olgu serisinde, en sık rastlanan bulgu (16/27 olguda) süperfisyel spongiotik dermatit ve daha az sayıda olguda ise (9/27 olgu) bazal hücrelerde vakuolar dejenerasyon ve nekrotik keratinositlerin varlığı olarak rapor edilmiştir (16).

DRESS sendromunun tedavisinde öncelikle sorumlu veya şüpheli ilaç kesilmelidir. Bazı hastaların sorumlu ilacın kesilmesi ve destek tedavisi ile düzelebildiği bildirilmiştir (1,4,8,10). Fransız Dermatoloji Derneğinin yayınladığı konsensus raporunda; şiddetli semptomların yokluğunda topikal kortikosteroid, nemlendirici, H1-antihistaminikler, şiddetli semptomların varlığında (transaminazlarda beş kat artma, pnömöni, hemofagositoz, kardiyak tutulum, iç organ tutulumu) prednizolon 1 mg/kg/gün ve multi-disipliner değerlendirme, hayatı tehdit eden bulguların varlığında (kemik iliği yetmezliği ile birlikte hemofagositoz, ensefalit, ciddi hepatit, renal yetmezlik, solunum yetmezliği), 0.5-2 gr/kg/doz İVİG, major viral reaktivasyon ile birlikte şiddetli bulguların varlığında steroid, antiviral ajanlar ve/veya İVİG kombinasyonunu önerilmektedir (17). Diğer yayınlarda da şiddetli belirtiler varlığında sistemik kortikosteroidler, İVİG tedavisi ve daha seyrek olarak plazmaferez ya da bunların kombine edildiği tedavi seçenekleri önerilmektedir (1,4,10,18,19). Ciddi olgularda İVİG tedavisinin

0.5-2 gr/kg/gün dozlarında bir ile dört gün verilmesi ile genellikle iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (18). Tedaviye intravenöz N-Asetil sistein eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediğine dair bazı kanıtlar mevcuttur (19). Sunulan olguda iç organ tutulumu, hepatit ve transaminazlarda artma, olgunun klinik tablosunun ciddiyeti nedeniyle sistemik kortikosteroid tedavisine ek olarak İVİG tedavisi verildi.

DRESS sendromunun mortalite oranı 1990'lu yıllarda %10 oranında bildirilirken, 1997-2009 yıllarını kapsayan bir literatür taramasında 172 olguda %5 olarak rapor edilmiştir (1,5). RegiSCAR çalışmasında ise mortalite oranı, önceki yıllardaki yayınlardan daha düşük bir oranda, 2/117 olgu olarak bildirilmiştir (8).

DRESS sendromu tanısı almış olgularda tedaviden sonraki dönemde, sorumlu ilaçlarla yeniden karşılaşma veya kendi aralarında çapraz reaksiyon görülebilen aromatik antikonvülzan ilaçlar gibi ilaçların kullanımından ve ilaç provokasyon testlerinden, hayati tehdit edebilecek reaksiyon riski nedeniyle kaçınılmalı, hasta, hasta yakınları ve tedavi eden doktorlar bu konularda yeterince bilgilendirilmelidir (1,4,6,10). Gerekli durumlarda DRESS sendromunu indükleyen antikonvülzan ilacın saptanmasında ve güvenli alternatif ilacın belirlenmesi için, antikonvülzan ilaçlarla epikutanöz yama (patch) testinin kullanışı ve güvenli bulunduğu bildirilmiştir (20).

Sonuç olarak; DRESS sendromu yaşamı tehdit edebilen ve çocukluk çağında nadir görülen bir gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonudur. İlaç kullanma öyküsüyle birlikte ateş, yaygın deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumu bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında göz önünde tutulmalıdır. Hastaların son dönemlerde kullandığı ilaçlar (özellikle antikonvülzan ilaçlar) mutlaka ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Tedavide temel prensipler, hastalığa erken tanı konulması, neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ve destek tedavisidir. Özellikle ciddi olgularda sistemik kortikosteroid ve İVİG tedavisinin olumlu sonuçları bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome, Part I: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693-705.
3. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
4. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: An update. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:767-78.
5. 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;15:250-7.
6. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012;14:577-82.
7. Li L-F, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:642-7.
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
9. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49:542-6.
10. Newell BD, Moinfar M, Mancini AJ, Nopper AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol* 2009;26:536-46.
11. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Network of the French Pharmacovigilance Centers. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-8.
12. Irga N, Kosiak W, Jaworski R, Zielinski J, Adamkiewicz-Drozynska E. Pediatrician! Do you know the symptoms of DRESS syndrome? A case report of a 4-year-old girl. *Pediatr Emer Care* 2013;29:504-7.
13. Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
14. Oskay T, Karademir A, Erturk OI. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res* 2006;70:27-40.
15. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of humanherpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934-40.
16. 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;168:391-401.
17. Descamps V, Ben-Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie: Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:703-8.
18. Prais D, Straussberg R, Amir J, Nussinovitch M, Harel L. Treatment of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with intravenous immunoglobulins and corticosteroids. *J Child Neurol* 2006;21:380-4.
19. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir-a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:57-62.
20. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. Toxidermies Group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-62.