

## แนวทางการดูแลรักษากลุ่มอาการ

### Drug hypersensitivity syndrome

(Clinical practice guideline in the diagnosis and management of drug hypersensitivity syndrome)

ศรียศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, จรุญ เจตศรีสุภาพ, จุฬารัตน์ พฤษชาติคุณากร,  
ชมนาด นวลปลอด, เทอดพงศ์ เต็มภาคย์, ปาจารย์ ณิชกุล, มนตรี อุดมเพทายกุล,  
รัตนาวลัย จันทร, วนิดา ลิ้มพงสานุรักษ์, วาณี วิสุทธิเสวีวงศ์, ศิริวรรณ วนานุกุล,  
สุชีรา ฉัตรเพริดพราย, อมรศรี ชุณหรัศม์

Drug hypersensitivity syndrome (DHS) หรือ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) เป็นการแพ้ยาชนิดที่รุนแรง และอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เนื่องจากแพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กอาจยังขาดการตระหนักถึงภาวะนี้ รวมทั้งยังมีปัญหาในการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม ดังนั้นสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยจึงได้มอบหมายให้ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทยจัดทำแนวทางการปฏิบัติมาตรฐาน (Clinical practice guideline) เพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ DHS/DRESS ในประเทศไทย

แนวทางการดูแลรักษากลุ่มอาการ DHS/DRESS นี้เป็นความเห็นร่วมกันภายในชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นเพียงแนวทางเพื่อใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย มิใช่กฎตายตัวที่ต้องปฏิบัติตามที่เขียนไว้ทุกประการ ทั้งนี้เพราะผู้ป่วยแต่ละรายมีปัญหาแตกต่างกัน

วิธีการสร้าง Guideline นี้ประกอบด้วย การทบทวนผลงานวิจัยที่มีอยู่เดิมนำมาวิเคราะห์

**Level of evidence** คือ สาระสำคัญและแหล่งที่มาของผลการศึกษาได้ถูกจัดระดับของความน่าเชื่อถือเป็น 5 ระดับ ดังนี้

ระดับ I หลักฐานได้จากงานวิจัยที่เป็น systematic review หรือ randomized controlled clinical trials (RCT) ที่อย่างน้อย 1 งานวิจัย

ระดับ II หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น non-randomized controlled clinical trials หรือ before & after clinical trials หรือ cohort studies

ระดับ III หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น case-control studies หรือ individual case-control study, descriptive studies of case series

ระดับ IV หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น descriptive studies, case series หรือ case reports

ระดับ V หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น expert opinion หรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ

**Grade of recommendations** คือ ความเหมาะสมที่จะนำไปประยุกต์ใช้ คำแนะนำวิธีปฏิบัติมีระดับของความมั่นใจ (grade of recommendations) แบ่งได้เป็น 5 ระดับ

ระดับ A แนวทางปฏิบัตินี้ให้มีการนำไปใช้ (Strongly recommended)

ระดับ B แนวทางปฏิบัตินี้ควรมีการนำไปใช้ (Recommended)

ระดับ C แนวทางปฏิบัตินี้เป็นทางเลือกหนึ่งในการนำไปใช้ (Optional)

ระดับ D แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้นำไปใช้ในกรณีทั่วไป (Not recommended in normal situation)

ระดับ E แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้นำไปใช้ (Not recommended in all situation)

วิธีการจัดทำ Guideline นี้เริ่มโดยคณะกรรมการจัดทำได้เตรียมแนวทางเบื้องต้น นำเข้าที่ประชุมคณะกรรมการชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทยและปรับปรุงบทความให้สมบูรณ์ นำเสนอต่อคณะกรรมการสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อพิจารณาดำเนินการเผยแพร่ไปยังองค์กรทางการแพทย์ต่างๆต่อไป

คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมาย โดยไม่ผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

### ความนำ

การแพ้ยาเป็นภาวะที่เกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับยา ซึ่งยานี้อาจจะไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยบางราย ทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆเกิดขึ้นโดยเฉพาะอาการทางผิวหนัง ซึ่งเป็นอาการแสดงของการแพ้ยาที่พบได้บ่อยที่สุด อาการของการแพ้ยามีความรุนแรงแตกต่างกันซึ่งอาจมีอาการแพ้ยาเล็กน้อย เช่น ผื่นผิวหนัง ไข้ จนถึงอาการรุนแรงเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug hypersensitivity syndrome (DHS) การแพ้ยาที่รุนแรงที่จะกล่าวถึงในที่นี้ คือ กลุ่มอาการ drug hypersensitivity syndrome (DHS) หรือในรายที่พบ eosinophilia เรียกว่า drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

DHS/DRESS หมายถึง กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอาการรุนแรง และเป็นปฏิกิริยาแบบ idiosyncrasy ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่นอน มีการประมาณอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 1:1,000- 1:10,000<sup>1</sup> ของผู้ได้รับยา ผู้ป่วยมักมีประวัติการได้รับยาเป็นครั้งแรก อาการจะปรากฏภายหลังการได้รับยาเป็นเวลาตั้งแต่ 1-8 สัปดาห์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีผื่นผิวหนัง มีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ร่วมกับมีความผิดปกติของอวัยวะภายในอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น ตับอักเสบ ปอด

อักเสบ ใต้อักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้การตรวจ complete blood count จะพบมี eosinophil สูงขึ้น (บางรายตรวจพบในสัปดาห์ที่ 2-3) หรือพบ atypical lymphocyte ได้

ผื่นที่พบในภาวะนี้มีหลายแบบ ส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงราบ (macule/ patch) หรือนูน (papule/ plaque) แต่อาจพบตุ่มน้ำหรือเป็นตุ่มหนองได้

ยาที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิด DHS/DRESS ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ ยากันชักกลุ่ม aromatic<sup>1-5</sup> และยากลุ่ม sulfonamides<sup>6-7</sup> นอกจากนี้ยังมียาอีกหลายชนิดที่มีรายงานว่าอาจเป็นสาเหตุของการเกิด DHS/DRESS (ตามตารางที่ 1)

**ตารางที่ 1** แสดงยาที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิด DHS/DRESS

Drug group	Drug
Antiepileptic drugs	- Aromatic antiepileptic drug <sup>1-5</sup> : phenytoin, phenobarbital, carbamazepine - Lamotrigine <sup>8-10</sup>
Anti-infective agents	- Sulfonamide group <sup>6-7</sup> : sulfazalazine <sup>11</sup> - Antibiotics drugs: ampicillin <sup>12</sup> , cefotaxime <sup>12</sup> , vancomycin <sup>13</sup> , minocycline <sup>14</sup> , cotrimoxazole - Anti-tuberculosis drugs <sup>15-16</sup> : isoniazid - Anti-retroviral drugs <sup>17-18</sup> : nevirapine - Terbinafine <sup>19</sup> - Dapsone <sup>20-21</sup>
Cardiovascular drugs	- Calcium channel blocker: diltiazem <sup>22</sup> - Angiotensin-converting enzyme: captopril <sup>23-24</sup> - Beta-blocker agents <sup>24</sup>
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) <sup>25</sup>	- Aspirin <sup>26</sup> , ibuprofen <sup>27</sup>
Others	- Allopurinol <sup>28</sup> , atorvastatin <sup>29</sup> , quinine <sup>30</sup> , imatinib <sup>31</sup> , efalizumab <sup>32</sup> , chlorambucil <sup>33</sup> , mercury <sup>34</sup>

## การวินิจฉัยโรค

### ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยจะมีประวัติได้รับยาที่อาจเป็นสาเหตุมาก่อนประมาณ 1-8 สัปดาห์ และมีอาการไข้ อ่อนเพลีย เจ็บคอ นำมาก่อนที่จะมีผื่นผิวหนัง ซึ่งผื่นที่พบในภาวะนี้มีหลายแบบ ส่วนใหญ่เป็นผื่น แดงราบ (macule/ patch) หรือนูน (papule/ plaque) แต่พบตุ่มน้ำหรือเป็นตุ่มหนองได้ บางรายมีอาการคันหรือเจ็บที่ผื่นและมีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อต่างๆ เช่น ตาแดง ปากเจ็บ อาการแสบขัด เวลาถ่ายปัสสาวะได้ ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองโต ตัวและตาเหลือง ปวดท้อง บวม ปัสสาวะไม่ออก อาการเหนื่อยหอบ ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง

การตรวจร่างกายพบต่อมน้ำเหลืองโต ตับโตกดเจ็บ ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะพบอาการเหนื่อยง่าย หัวใจเต้นเร็ว ระบบหายใจล้มเหลว เจ็บหน้าอก ระบบไหลเวียนล้มเหลวหรือ ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง เป็นต้น

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มอาการ DHS/DRESS ควรส่งตรวจ

1. Complete blood count มักพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น โดยเฉพาะจำนวน eosinophil ควรสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 เซลล์/ลบ.มม. หรือพบ atypical lymphocyte บางครั้งอาจพบมีภาวะซีดจาก hemolytic anemia, neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia หรือ aplastic anemia ได้
2. การตรวจหน้าที่ตับ มักพบมีระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้น
3. การตรวจปัสสาวะ และการตรวจหน้าที่ไต เพื่อประเมินภาวะ nephropathy
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น การตรวจเอกซเรย์ปอด การตรวจการทำงานของต่อมธัยรอยด์ ขึ้นกับประวัติและอาการของผู้ป่วยที่ตรวจพบ
5. การตรวจชิ้นเนื้อผิวหนัง มักไม่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยโรค

ในกรณีที่ไม่พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่เริ่มต้น ควรทำการตรวจซ้ำในอีก 1 สัปดาห์ต่อมา

### การวินิจฉัยกลุ่มอาการ DHS/DRESS

อาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 3 ข้อ<sup>35</sup> (level of evidence: IV) ดังต่อไปนี้

1. อาการแสดงทางผิวหนัง ผื่นที่พบในภาวะนี้มีหลายแบบ ส่วนใหญ่เป็นผื่นแดงราบ (macule/ patch) หรือตุ่ม (papule/ plaque) แต่อาจพบตุ่มน้ำหรือเป็นตุ่มหนองได้
2. Complete blood count พบ eosinophil มากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 เซลล์/ลบ.มม. หรือพบ atypical lymphocyte
3. มีอาการตามระบบต่างๆ อย่างน้อย 1 อาการได้แก่
  - a. ต่อม้ำเหลืองโต โดยมีขนาดมากกว่า 2 ซม.
  - b. ตับอักเสบ โดยพบมีระดับเอนไซม์ transaminase มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่า
  - c. Interstitial nephropathy
  - d. Interstitial lung disease
  - e. Myocardial involvement

ในกรณีที่ประวัติการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด DHS/DRESS แม้พบเกณฑ์การวินิจฉัยเพียงข้อ 1 และข้อ 3 ก็สมควรหยุดยาและให้การรักษา

### การวินิจฉัยแยกโรค

1. Acute viral infections เช่น การติดเชื้อ Epstein-Barr virus, hepatitis virus, influenza virus หรือ cytomegalovirus เป็นต้น
2. Cutaneous drug reactions อื่นๆ เช่น การแพ้ยาชนิด SJS และ TEN
3. Idiopathic hyper-eosinophilic syndrome
4. Kawasaki disease
5. Juvenile idiopathic arthritis
6. Lymphoma

### ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนของกลุ่มอาการ DHS/DRESS มักเป็นผลจาก internal organ involvement ได้แก่

1. ตับเป็นอวัยวะที่พบความผิดปกติได้บ่อยที่สุด จะตรวจพบระดับ transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin สูงขึ้น หรือมี inflammatory reaction เป็น hepatitis ในกรณีที่รุนแรงจะมี hepatic necrosis หรือ liver failure ได้ พบว่า ระยะเวลาที่หยุดยาลังมีอาการเกิดขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่ตับ

2. ไตเป็นอวัยวะที่พบความผิดปกติได้บ่อยรองลงมาจากตับ พบ mild hematuria, granulomatous interstitial nephritis ตรวจปัสสาวะพบ red blood cell, white blood cell หรือ eosinophil กรณีที่รุนแรงจะเกิดภาวะ acute renal injury
3. บริเวณเยื่อตาต่างๆ เช่น บริเวณเยื่อตา พบอาการเจ็บ ตาบวมแดง อาจเกิด purulent conjunctivitis, photophobia, pseudomembrane และ corneal ulceration นอกจากนี้ยังอาจพบรอยโรคที่อวัยวะเพศและทวารหนักได้
4. ระบบประสาทและสมอง พบความผิดปกติได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญ โดยจะพบ encephalitis หรือ aseptic meningitis ได้
5. ระบบทางเดินหายใจโดยเฉพาะปอด พบ interstitial pneumonitis, vasculitis, respiratory distress syndrome
6. ระบบต่อมไร้ท่อ ในช่วงแรกที่มีไข้ หัวใจเต้นเร็ว เป็นสาเหตุจาก thyroiditis ได้ ตรวจพบระดับ TSH ต่ำลง และในอีก 2-3 เดือนต่อมาจะเกิด hypothyroidism จากภาวะ autoimmune thyroiditis มีระดับ thyroxine hormone ต่ำลง ระดับ TSH สูงขึ้น หรือพบ anti-microsomal antibodies
7. ระบบทางเดินอาหาร มีความผิดปกติที่พบได้ เช่น colitis ผู้ป่วยจะมี bloody diarrhea, ปวดท้อง หรืออาจพบ pancreatitis ได้
8. ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่พบได้แต่ไม่บ่อย ได้แก่ ระบบเลือดอาจพบ neutropenia, agranulocytosis, aplastic anemia ระบบอื่นๆ เช่น epididymitis, myositis, myocarditis, arthritis

### การรักษา

1. ควรหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุทุกตัวทันที (grade of recommendation: A) และออกบัตรแพทย์
2. รักษาตามอาการ และรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่
  - 2.1 ให้ยาลดไข้ paracetamol
  - 2.2 ให้ยา antihistamines เช่น hydroxyzine, chlorpheniramine
  - 2.3 แก้ไขภาวะ fluid and electrolyte imbalance
  - 2.4 ให้อาหารที่มีพลังงานสูง
  - 2.5 เผื่อระวังการติดเชื้อแทรกซ้อนตามระบบต่างๆ
3. Systemic corticosteroids therapy (level of evidence: IV, grade of recommendation: B)
 

ในกรณีที่วินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ควรให้ systemic corticosteroids<sup>36-38</sup> เช่น prednisolone 1-2 มก./กก./วัน<sup>39</sup> ไปจนกว่า internal organ involvement จะเริ่มดีขึ้น เช่น ระดับ transaminase

ลดลง จึงค่อยๆปรับลดยาในระยะเวลาเฉลี่ย 2-4 สัปดาห์ ในกรณีที่ลดยาลงอย่างรวดเร็วอาจพบว่าผื่นกลับเป็นซ้ำได้ ในระหว่างการให้ systemic corticosteroids ควรเฝ้าติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากอาจมีผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อสูงขึ้น และอาจมีเลือดออกในทางเดินอาหารได้

ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานเช่น cyclosporine<sup>40</sup>, N-acetylcysteine<sup>41-42</sup> (level of evidence: IV, grade of recommendation: C)

### การดำเนินโรค

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาถูกต้อง อาการจะดีขึ้น บางรายอาจมีอาการกลับเป็นซ้ำได้อีกใน 3-4 สัปดาห์ แต่อาการมักน้อยกว่าครั้งแรก อัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10 ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะตับวาย

### การป้องกัน

#### 1. Primary prevention

การให้คำปรึกษาแก่ครอบครัวเกี่ยวกับโอกาสเสี่ยงการแพ้ยาในลักษณะเดียวกันใน first degree relatives ให้ระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มที่ผู้ป่วยแพ้ เนื่องจากความสามารถในการ detoxify ยา เกี่ยวข้องกับภาวะทางพันธุกรรม โดยเฉพาะยากันชักกลุ่ม aromatic anticonvulsants และยาปฏิชีวนะกลุ่ม sulfonamides (level of evidence: IV, grade of recommendation: B)

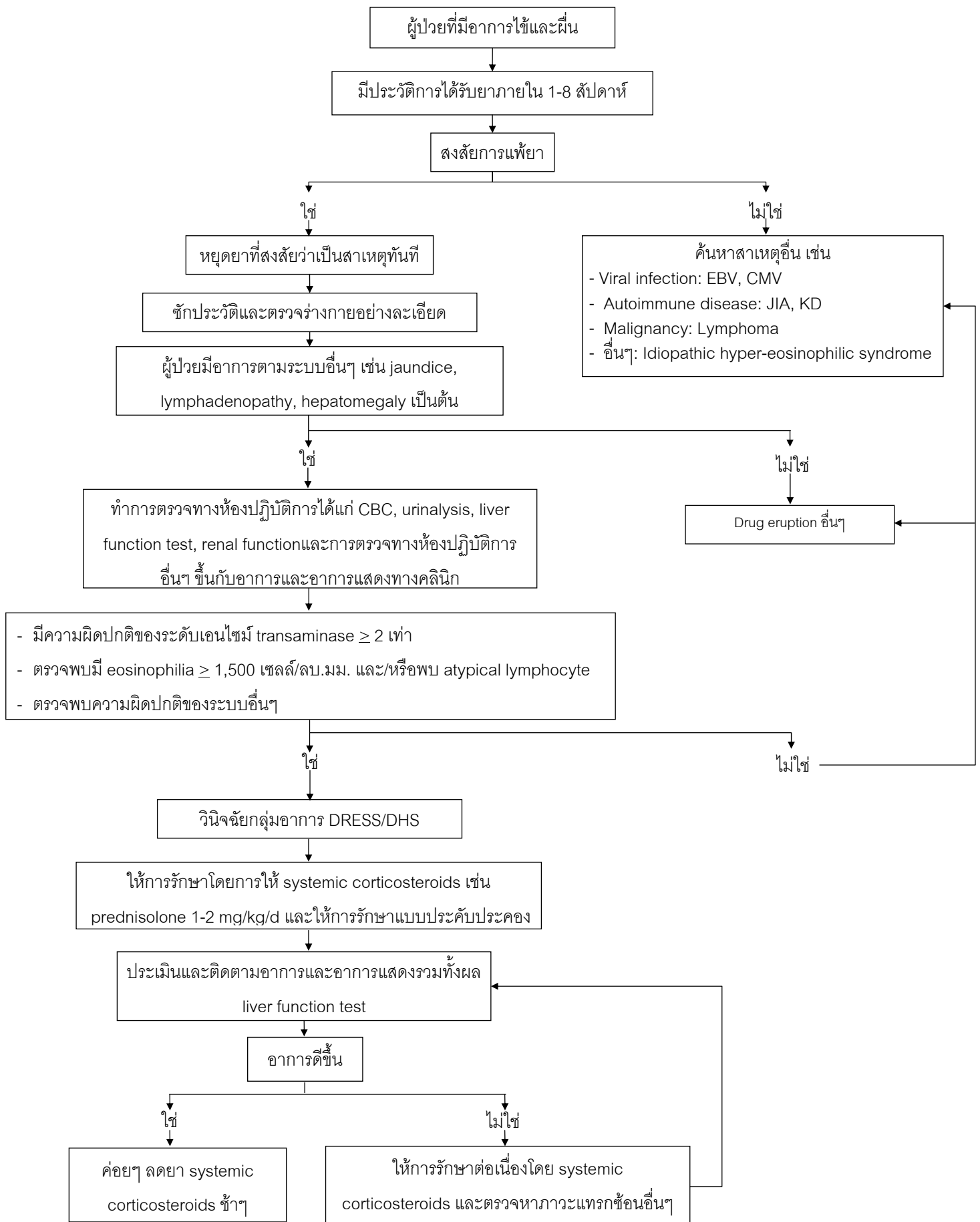
#### 2. Secondary prevention (grade of recommendation: A)

ควรให้ข้อมูลชื่อยาที่แพ้ กลุ่มยาที่ต้องหลีกเลี่ยงกับผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย แนะนำการพบบัตรแพ้ยาเพื่อแจ้งแพทย์ทราบ ต้องบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน หรือระบบยาของโรงพยาบาลเพื่อป้องกันการได้รับยาที่แพ้หรือกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงซ้ำ

### สรุป

กลุ่มอาการ DHS หรือ DRESS เป็นปฏิกิริยาการแพ้ยาที่รุนแรง ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต และมีอวัยวะภายในมีความผิดปกติร่วมด้วย ที่สำคัญและพบบ่อยคือตับ อาการไข้และผื่นมักเกิดขึ้นภายใน 1-8 สัปดาห์ หลังได้รับยาเป็นครั้งแรก มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10 ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะตับวาย ยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ ยากันชักกลุ่ม aromatic, ยาปฏิชีวนะกลุ่ม sulfonamides เมื่อให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการ DHS/DRESS ควรหยุดยาที่เป็นสาเหตุทันที ให้การรักษาตามอาการ และการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการให้ systemic corticosteroids

แผนภูมิที่ 1 แสดงการวินิจฉัยและการรักษากลุ่มอาการ DRESS





## เอกสารอ้างอิง

1. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 7):S3-7.
2. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826- 32.
3. 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.
4. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489 -501.
5. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007;27:1425-39.
6. Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA, et al. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996;15:9-50.
7. Epstein M, Wright J. Severe multisystem disease caused by trimethoprim-sulfamethoxazole: possible role of an in vitro lymphocyte assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:416-7.
8. Bessmertny O, Pham T. Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:34- 9.
9. De Vriese AS, Philippe J, Van Renterghem DM, De Cuyper CA, Hindryckx PH, Matthys EG, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:144-51.
10. Amante MF, Fillipini AV, Cejas N, Lendoire J, Imventarz O, Parisi C. DRESS syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol* 2009;8:75-7.
11. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5.
12. Fujiwaki T, Yoshikawa T, Urashima R, Ishioka C. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by cefotaxime and ampicillin. *Pediatr Int* 2008;50:406-8.

13. Vauthey L, Uckay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T, et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. *Pharmacology* 2008;82:138-41.
14. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996;132:934-9.
15. Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, Sedano E, Sanchis ME, Asensio T, et al. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45:306.
16. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-5.
17. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-93.
18. Knudtson E, Para M, Boswell H, Fan-Havard P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003;101:1094-7.
19. Gupta AK, Porges AJ. Hypersensitivity syndrome reaction to oral terbinafine. *Australas J Dermatol* 1998;39:171-2.
20. Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981;117:38-9.
21. Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G. Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol* 2003;11:21.
22. Knowles S, Gupta AK, Shear NH. The spectrum of cutaneous reactions associated with diltiazem: three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:201-6.
23. Crantock L, Prentice R, Powell L. Cholestatic jaundice associated with captopril therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:528-30.
24. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Sclores M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Med Port* 2008;21:367-72.

25. O'Brien W, Bagby G. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985;12:347-53.
26. Kawakami T, Fugita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:146-9.
27. Kucharewicz I, Kemon-Chetnik I, Reduta T, Wierzbicka I, Flisiak R, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after ibuprofen intake. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:347-8.
28. Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:32-4.
29. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:50-3.
30. Bankar RN, Kohnke A, Palani SB. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome due to quinine. *J Postgrad Med* 2007;53:272-3.
31. Goldman J, Duval-Modeste AB, Lambert A, Contentin N, Courville N, et al. Imatinib-induced DRESS. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:393-6.
32. White JM, Smith CH, Robson A, Ash G, Barker JN. DRESS syndrome caused by efalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:50-2.
33. Vaida I, Roszkiwicz F, Gruson B, Makdassi R, Damaj G. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after chlorambucil treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacology* 2009;83:148-9.
34. Tschanz C, Prins C. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms caused by topical application of mercury. *Dermatology* 2000;201:381-2.
35. 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;1:250-7.
36. Roujeau JC: Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-22.
37. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJH. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:1109-12.

38. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
39. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2007;25:245–53.
40. Harman K, Morris S, Higgins E. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:364–5.
41. Redondo P, de Felipe I, de la Pena A, Aramendia JM, Vanaclocha V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997;136:645–646.
42. Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, De Dobbeleer G, Heenen M. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br Dermatol* 1998;138:553.
43. Fitton A, Goa KL: Lamotrigine: An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691–713.