

Lékové hypersenzitivní reakce

MUDr. Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Lékové hypersenzitivní reakce představují problematiku s celosvětově narůstající incidencí. Nežádoucí účinek podání léků podaného pro diagnostické a terapeutické účely může významně ovlivnit kvalitu života pacienta, stejně tak náklady na jeho léčbu. Prvotní projevy lékových hypersenzitivních reakcí jsou ve většině případů vázány na kožní povrch. Známe akutní lékové kopřivky, angioedémy či pozdní lékové kožní erupce charakteru makulo-papulárních exantémů, pozdních kopřivek atd. Objevit se však mohou i závažné komplikace pod obrazem anafylaktické reakce či těžkých pozdních lékových hypersenzitivit, jakou je například Steven-Jonesův syndrom.

Předmětem tohoto přehledového sdělení je současný pohled na klinické projevy, diagnostiku a management lékových hypersenzitivních reakcí.

Klíčová slova: léková hypersenzitivní reakce, kůže.

Drug hypersensitivity reactions

Drug hypersensitivity reactions are a healthcare problem with rising incidence. Adverse events diagnostic or therapeutical drugs could negatively affect patients' quality of life and increase healthcare costs.

The first signs of drug hypersensitivity reactions involve skin or mucosal surfaces. Skin symptoms like acute urticaria or angioedemas and delayed reaction with maculopapular eruptions are well described. Those conditions could be the initial step to life-threatening reactions like anaphylaxis or severe cutaneous adverse reactions – Steven-Jones Syndrome, for example.

This summary brings the current view on drug hypersensitivity symptoms, diagnostics and management.

Key words: drug hypersensitivity reactions, skin.

Úvod

Lékové hypersenzitivní reakce (LHR) jsou jedním z častých nežádoucích účinků léčiv užívaných v diagnostice a terapii našich pacientů. Dle odhadů představují 15 % hlášených nežádoucích reakcí po léčbě (1). Jejich projevy mohou nastupovat časně po podání rizikového léku – tj. do 6 hodin od podání poslední dávky léčiva. Časté jsou však i reakce pozdní, které se mohou objevit v řádu dnů až týdnů od první podané dávky léku. Abychom takový nežádoucí účinek léku mohli nazvat lékovou alergií, je nutno prokázat jeho původ v imunopatologické reakci (1).

Časně reakce jsou nejčastěji způsobeny IgE mediovanou aktivací žírných buněk a ba-

zofilních granulocytů. K rozvoji takové reakce je zapotřebí předchozí senzibilizace neboli známý kontakt s potenciálním spouštěčem reakce v osobní anamnéze pacienta. Při dalším kontaktu s takovým léčivem a jeho bílkovinným nosičem (hapténová teorie) dochází k aktivaci nízkofinitních IgE receptorů na žírných buňkách. Tento aktivací signál vede k vyplavení preformovaných mediátorů (histamin, tryptáza, chymáza, TNF alfa atd.) a de novo produkci dalších imunokompetentních cytokinů (leukotrieny, prostaglandiny, mitotické faktory, interleukiny atd.), které reakci potencují (2).

U pozdních lékových reakcí se potom uplatňuje buněčná imunita, nejčastěji

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(1):19-23

<https://doi.org/10.36290/der.2024.004>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 2. 2024

MUDr. Mojmír Račanský

mojmir.racansky@fnol.cz

T-lymfocyty. Aby došlo k interakci s receptory bílých krvinek, musí však být léčivo – antigen – pro imunitní systém rozpoznatelné. Nejčastěji je zmiňována hapténová teorie, kdy se malá molekula léčiva ireverzibilně váže na plazmatické bílkoviny a teprve tehdy se stává antigenem. Další hypotéza potom považuje léčivo za potenciální ligand specifického HLA receptoru na T-lymfocyty a jeho vazba na receptor potom vede k aktivaci samotné patofyziologické reakce – takzvaná farmakologická interakce. V případě některých virových infekcí (Ebstein-Baarové virus – ampicilinový rush, HHV-6 a DRESS) může dojít k interakci mezi léčivem, virem a receptorem, což zapříčiní rozvoji reakce mimikující T-lymfocytem mediovanou reakci (2, 3, 4).

Dále existují případy, kdy se klinický obraz jeví jako typická léková alergie, ale její mechanismus není podmíněn imunopatologickým mechanismem. Jedná se například o přímý histaminoliberační účinek opioidních analgetik, vankomycinu, periferních myorelaxancií nebo radiokontrastních látek. V tomto případě svou roli může hrát aktivace bazofilů a mastocytů pomocí MRGPRX2 receptoru (5). Známým nežádoucím účinkem inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu užívaného v terapii arteriální hypertenze je tvorba angioedému, jenž je podmíněn poruchou metabolismu bradykininu, a proto nereaguje na standardní terapii glukokortikoidem a antihistaminikem. Častým důvodem nežádoucích reakcí na nesteroidní antiflogistika a salicyláty je narušení metabolismu kyseliny arachidonové. Jiné léky mohou přímo aktivovat komplementovou kaskádu a vést tak ke tvorbě otoků, kožních výsevů a dušnosti – např. protamin (1).

Klinické projevy lékových hypersenzitivních reakcí

V případě časných reakcí se nejčastěji setkáváme s urtikárií, která může být provázena angioedémem. Výsevy jsou v typických embolizačních lokalitách a často je doprovází další systémové příznaky. Pacienty obtěžuje produktivní rýma, konjunktivitida, pocit cizího těla v hrdle, dechové a zažívací potíže. Pokud dojde k rozvoji náhle vzniklého kožního a/nebo slizničního výsevu spojeného s dušností, či poklesem krevního tlaku, hovoříme o anafylaktické reakci (1).

Anafylaktická reakce je potenciálně život ohrožující multiorgánový syndrom vycházející z překotného vyplavené mediátorů žírných buněk po jejich aktivaci antigenem. V takovém případě je zapotřebí rychlého terapeutického zásahu pro stabilizaci pacienta, protože rozvoj anafylaktického šoku je i v dnešní době spojen s vysokou mortalitou. Lékem volby je adrenalin podávaný intramuskulárně v dávce 0,5 mg pro dospělého člověka, respektive ve vypočítané dávce 0,01 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dítěte. V případě splnění klinických diagnostických kritérií anafylaxe není pro podání adrenalinu žádná absolutní kontraindikace (7).

Pozdní LHR jsou ovšem provázeny jiným spektrem příznaků. Nejčastěji se jedná o různorodé kožní projevy, jako je opožděný typ urtikárie, makulo-papulární exantémy, fixní lékové erupce, vaskulitické projevy, puchýřnaté dermatózy, nebo symetrické léky navozené intertriginózní a flexurální exantémy (SDRIFE). Známa je skupina závažných pozdních lékových reakcí s primární manifestací na kůži, které jsou označovány jako skupina SCAR (severe cutaneous adverse reactions) – zde řadíme Steven-Jonesův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (1).

Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Steven-Jonesův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) náleží k závažným polékovým reakcím, které jsou charakterizovány extenzivní nekrózou a odlučováním epidermis. Pokud je postiženo méně než 10 % kožního povrchu, hovoříme o SJS. V případě zasažení více než 30 % plochy kůže se jedná o TEN. Jedná se o raritní a závažné formy lékem indukovaných reakcí s incidencí 5–6 případů na milion za rok. Častější výskyt je u žen – poměr 2:1 v poměru k mužské populaci, a nejčastěji postihuje populaci starší 65 let. I přes zlepšení péče o takto postižené pacienty dosahuje mortalita celosvětově 34 % (8). Skupina léčiv s vysokým rizikem rozvoje SJS/TEN zahrnuje allopurinol, lamotrigin, carbamazepin, sulfamethoxazol a sulfasalazin. Riziková mohou být též fluorochinolonová an-

tibiotika (norfloxacin, ciprofloxacin) a amoxicilin/ampicilin (9). Známa je též asociace s některými HLA fenotypy s vysokým rizikem rozvoje SJS – např. HLA B*5801 a allopurinol, nebo HLA B*1502 a carbamazepin (10). Zásadní roli v patogenezi onemocnění hrají lékově specifické cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, NK/T a NK buňky a Th17 T-lymfocyty. Jejich aktivací dochází k produkci cytotoxických proteinů, jejichž uvolnění vede k epidermální nekrolýze na podkladě indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junctce (2, 3).

Projevy nastupují nejčastěji po týdnu až čtyřech týdnech od zahájení terapie rizikovým léčivem. Průvodním klinickým znakem bývají flu-like symptomy s horečkou. Často se připojuje konjunktivitida. Následně se připojuje makulo-papulární exantém predominantně na obličej, krku a dekoltu. Tyto progredují v temná erytematózní ložiska, která jsou provázána bolestivostí. Následně se rozvíjejí splývavé buly s pozitivním Nikolskyho znamením. Zasažena však není pouze pokožka a sliznice. Připojují se hematologické abnormality (lymfocytopenie, defekt koagulační kaskády až rozvoj diseminované intravaskulární koagulopatie), renální insuficience až obraz renálního selhání, připojit se může plicní edém, postiženy jsou jaterní funkce. Významnou komplikací je rozvoj septického stavu na podkladě invazivní infekce *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo dalších G-bakterií, pro něž je porušená kožní bariéra ideálním vstupním místem. Bakteremie a septicemie zvyšuje mortalitu SJS/TEN až čtyřnásobně (11).

Diagnóza se opírá o typické klinické projevy, anamnézu podání rizikového léčiva a nástupem projevů s latencí od zahájení takové léčby. Dobrým pomocníkem je SCORTEN score vyjadřující prognózu a rizika daného pacienta. V rámci diferenciální diagnózy je vhodným pomocníkem provedení biopsie kůže, která umožní odlišení od dalších forem bulózních erupcí, či jiných forem polékových postižení (11).

Základním terapeutickým postupem je identifikace spouštějícího léčiva a ukončení jeho podávání. Dále je nutná intenzivní podpůrná terapie – nutriční podpora, tlumení bolesti, léčba a prevence invazivních infekcí a řešení možných orgánových komplikací. Existují stu-

die zkoumající efekt imunosupresivní léčby ciclosporinem A, etanerceptem (anti TNF-alfa), systémovými steroidy, či intravenózními imunoglobuliny, které přinášejí příznivé výsledky vzhledem ke snížení mortality v důsledku SJS/TEN u léčených pacientů (12, 13).

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) je vzácným onemocněním asociovaným s pozdní imunopatologickou reakcí vznikající na podkladě podání léku. Na jejím vzniku se však mohou podílet též virové infekce (cytomegalovirus, Coxsackie virus, Parvovirus B19), kontaktní alergie (např. rtuť) nebo kousnutí pavoukem. Nejčastěji se vyskytuje u populace starší 55 let, predominantně v ženské populaci. Celková incidence je odhadována na 1–6 případů na milion a rok (14, 15).

Stav je klinicky charakterizován akutně nastupujícím erytémem a edémem obličeje, či intertriginózních oblastí, který se rychle rozšiřuje po kožním krytu. Následně se dostaví výsev četných sterilních pustul velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou silně svědivé a pálivé. Stav je provázen febriliemi, laboratorně potom sledujeme leukocytózu s neutrofilii, často se též připojuje eozinofilie. Mezi nejčastější spouštěče řadíme antibiotika (aminopeniciliny, makrolidy, cefalosporiny, fluorochinolony a tetracykliny), antimalarika, antimykotika (zejm. terbinafin), blokátory kalciových kanálů užívané v terapii arteriální hypertenze, nebo nesteroidní antiflogistika. Imunologickým podkladem AGEP je CD4+ a CD8+ T-lymfocyty indukovaný neutrofilní zánět (14, 16).

Diagnostika se opírá o typický klinický obraz, anamnézu užívání rizikového léku a nález z biopsie kůže. Zde jsou popisovány intra a subkorneální spongiformní pustuly, bohatá infiltrace neutrofilů a eozinofilů, nekrotické keratinocyty při absenci dilatovaného kapilárního řečiště (15, 16).

V případě rozpoznání spouštěče a jeho odstranění je AGEP self-limited onemocněním s dobrou prognózou. Projevy ustupují nejčastěji do dvou týdnů po vysazení rizikového léčiva. Uplatňuje se symptomatická terapie svědění pomocí selektivních antihistaminik, případně lokální či systémová kortikoterapie (14, 15, 16).

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) je závažným nežádoucím účinkem léku. Incidence je odhadována na 0,9 až 2 případů na 100 tisíc a rok. Častěji se vyskytuje u hospitalizovaných pacientů. V případě rizikových léčiv ze skupiny antikonvulziv se však incidence odhaduje na 1 na 1 000 až 1 na 10 tisíc uživatelů (17).

Klinický obraz je charakteristický dlouhou latencí od zahájení podávání rizikového léku. Tato je nejčastěji mez dvěma a osmi týdny, ale může být i delší. Prodromální fáze je provázena horečkou, schváceností a lymfadenopatií. Následně se rozvíjí makulo-papulární exantém progredující do splyvavého erytému. Ložiska jsou většinou na trupu a symetricky na končetinách. Typickým projevem je též angioedém obličeje. Přítomny mohou být i slizniční exantémy. V laboratorním vyšetření typicky nalézáme eozinofilii v periferní krvi, leukocytózu a atypické lymfocyty. U 90 % pacientů jsou patrné známky poškození orgánových soustav – typicky hepatopatie, renální insuficience s proteinurií až obraz akutního renálního selhání. Může však být přítomno i poškození plic, či kardiovaskulárního aparátu. V tomto případě se jedná o negativní prognostický faktor. Pomocníkem pro stanovení diagnózy DRESS je diagnostické skóre RegiSCAR (17, 18).

Nejčastější lékové spouštěče jsou allopurinol, antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, lamotrigin), sulfonamidy, vankomycin, minocyklin a antituberkulotika (rifampicin, etambutol, isoniazid a pyrazinamid). Patofyziologie DRESS není jasná, ale na jeho vzniku se podílejí faktory imunologické spolu s reaktivací latentních virových infekcí (Human herpes virus 6). Uplatňuje se zde Th2 mediovaná reakce se všemi jejími konsekvencemi spolu s expanzí T regulačních lymfocytů, které omezují aktivaci protivirové imunity (2, 18).

Diagnóza se opírá o typický klinický obraz spojený se zahájením léčby rizikovým léčivem. Dále o typický laboratorní obraz eozinofilie, leukocytózy a známek orgánového poškození. Histologický nález z kožních lézí je nespecifický (17, 18).

V terapeutickém postupu je opět číslem jedna ukončení podávání rizikového léčiva. Na rozdíl od SJS nebo AGEP je však doba do

ústupu projevů značně dlouhá. Navíc má DRESS sklony k relapsu v odstupu 6 týdnů od odeznění akutních projevů. V případě lehkého DRESS bez známek orgánového poškození je terapie čistě symptomatická – antihistaminika, topické steroidy. V případě záhytu orgánového poškození je na místě terapie systémovými steroidy ve středních až vysokých denních dávkách. V případě jejich selhání může být podán cyclosporin A, intravenózní imunoglobuliny, či JAK inhibitory (tofacitinib) (18, 19, 20, 21).

Diagnostika lékových hypersenzitivních reakcí

Diagnostika LHR je vždy vázána na pečlivý odběr anamnézy. Je nutno znát osobní a rodinnou anamnézu pacienta. Dále kompletní seznam medikace, potravinových doplňků a bylin, které užíval v době rozvoje příznaků. Důležitým údajem je časový interval mezi úvodem léčby rizikovým léčivem a rozvojem klinických příznaků. Tyto příznaky také musejí odpovídat klinickému obrazu LHR. Pro usnadnění diagnostiky může posloužit např. dotazník ENDA. Ten je však pro běžnou klinickou praxi příliš komplikovaný, a proto většina alergologických pracovišť zabývajících se diagnostikou LHR využívá jeho individualizované varianty. Nelze opomenout, že alergologické vyšetření by mělo proběhnout nejdříve za 4–6 týdnů po odeznění projevů hypersenzitivní reakce z důvodu tzv. refrakterní fáze, kdy by mohla být vyšetření falešně negativní (1, 22).

Zlatým standardem diagnostice lékových hypersenzitivních reakcí je provedení expozičního testu s léčivem. Takový test spočívá v podání léčiva ve formě kožního testu (prick test, při negativitě intradermální test). Např. lokální anestetika se standardně testují formou kožních testů, kdežto léčiva, která jsou aktivní až po metabolizaci, jsou nejčastěji podávána perorální cestou. Pro samotné expoziční testy existují doporučené postupy. Často je však nutno je přizpůsobit potřebám pracoviště a pacienta. V případě pozdních lékových reakcí s kožními projevy je možno využít i epikutáních testů, skin prick testů nebo intradermálních testů s pozdním odečtem. Další možnou diagnostickou variantou je provokační test, kdy má být v průběhu testování podána plná terapeutická dávka rizikového léčiva. Pojem expoziční a provokační test se v praxi překrý-

vají. Anglosaská literatura doporučuje užívat obecně termín „drug challenge“ (1, 22).

Expoziční testy však mají svá omezení. Není možno testovat pacienta v akutním infektu, s plně rozvinutými příznaky alergického onemocnění včetně nekontrolovatelného astmatu. Dále je testování s nativním léčivem kontraindikováno u těhotných. V případě polymorbidních pacientů, u kterých existuje alternativní léčebná strategie, se od expozičního testu též upouští s ohledem na rizika komplikací s ním spojených. Lékové provokační testy s rizikovým léčivem jsou striktně kontraindikovány u pacientů, kteří prodělali některou reakcí ze skupiny SCARs, nebo závažnou anafylaktickou reakcí (1, 22).

V případě in vitro vyšetření jsou možnosti diagnostiky LHR omezené, nejsou dostatečně senzitivní. S ohledem na povahu reakce je možno indikovat stanovení alergen specifických IgE protilátek v séru. Jejich vypovídací hodnota je však malá. Stejně tak zkušenosti s testy aktivace bazofilů s léky nejsou dosud pozitivní. V případě pozdních LHR se v posledních letech dostávají do hledáčku lymfocytární proliferací testy a testy blastické transformace T-lymfocytů. Genetické vyšetření rizikových alel v rizikové populaci je standardním postupem před indikací abacaviru. Nadále však platí, že zlatým standardem s nejvyšším klinickým přínosem pro pacienta je provedení expozičního/provokačního testu (1, 22).

Management lékových hypersenzitivních reakcí

Základem úspěšného řešení LHR je identifikace léčiva vedoucího k rozvoji příznaků,

ukončení jeho užívání a v případě akutních projevů pod obrazem anafylaktické reakce její okamžitá terapie. Při benigních projevech jako jsou lékové exantémy vystačíme s topickými steroidy, případně krátkodobou systémovou terapií v kombinaci se selektivními antihistaminiky. Možné terapeutické přístupy u SCARs jsou zmíněny v příslušných odstavcích (1, 22).

V dlouhodobém hledisku je však stěžejní zevrubná edukace pacienta o léčivu, které vedlo k rozvoji LHR. Každý takový pacient s verifikovaným kauzálním lékem by měl být vybaven seznamem rizikových léků spolu s možnými alternativami. Tento seznam musí být pravidelně aktualizován. Pacienti s anamnézou anafylaktické reakce a dalších alergických komorbidit musejí být vybaveni záchranným balíčkem s adrenalinovým autoinjektorem, perorálním glukokortikoidem, antihistaminikem a inhalačním betamimetikem. V případě nealergických LHR potom pacienta vybavujeme doporučením o premedikaci před rizikovým výkonem – např. podání radiokontrastní látky. Základem dlouhodobého managementu je též hlášení LHR Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Velkým přínosem by byla centrální databáze zdravotních údajů včetně údajů o lékové alergii, která by byla dostupná všem lékařům (1, 22).

U léčiv, která nemají adekvátní alternativní variantu, je možno přistoupit k desenzitizaci. Jedná se o postup vedoucí ke krátkodobému navození tolerance vůči takovému léčivu. Jsou vypracovány specifické protokoly pro takové procedury. K desenzitizaci se přistupuje např. u HIV pozitivních pacientů s pneumocystovou

pneumonií u sulfonamidů, monoklonálních protilátek užívaných v onkologii a hematologii, u cytostatik a taxanů, případně u fluorochinolonů u pacientů s cystickou fibrózou (1, 22).

Závěr

Lékové hypersenzitivní reakce představují širokou problematiku vyžadující komplexní přístup a zevrubnou diagnostiku. Jejich projevy jsou velmi často vázány na kožní a slizniční povrchy.

Typická poléková kopřivka se během okamžiku může přehoupnout do obrazu anafylaktické reakce, benigní polékové exantémy mohou progredovat až do obrazu toxické epidermiolýzy. Nesmíme proto podceňovat informace, které nám naši pacienti sdělují. Na druhou stranu stesky na nevolnost po širokospektrém antibiotiku nebo vyrážku na podkladě fototoxické reakce po lokální aplikaci ketoprofenu zařadit do kolony lékové alergie nemůžeme.

Základem diagnostiky LHR je právě zevrubný odběr anamnézy se zaměřením na chronologii, typ příznaků a jejich trvání. Na základě anamnestických údajů se potom rozvíjí další diagnostika, která v případě LHR nejčastěji vede k lékovým expozičním a provokačním testům. Teprve v případě potvrzení imunopatologického podkladu dané reakce lze hovořit o lékové alergii.

Základem managementu LHR je identifikace potenciálního alergenu, jeho eliminace a poučení pacienta o rizikových lécích a jejich alternativách. V případech, kdy není možnost alternativní terapie, lze využít i desenzibilizačních protokolů.

LITERATURA

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:1457.
- Pichler WJ, Adam J, Watkins S, et al. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168:13.
- Pichler WJ, Thoo L, Yerly D. Drug hypersensitivity and eosinophilia: The decisive role of p-i stimulation. *Allergy*. 2023;78:2596.
- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519:237.
- Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012;67(11):1338-1346. doi: 10.1111/all.12008. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22943588.

- Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1240.
- Lee HY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) In: UpToDate, Mockenhaupt M (Ed), Wolters Kluwer.
- Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:289.
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996.
- Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Estrada R. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN based systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:159.

- Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:390.
- Creadore A, Desai S, Alloo A, et al. Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients With Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US. *JAMA Dermatol*. 2022;158:176.
- Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010;20:425.
- Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *Int J Dermatol*. 2017;56:405.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. 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.

18. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932268.

19. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, et al. Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020;156:704.

20. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol.* 2013;149:494.

21. Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib. *JAAD Case Rep.* 2019;5:1018.

22. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Dec;150(6):1333-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028. Epub 2022 Sep 17. PMID: 36122788.