

# DRESS syndróm

Monika Adamcová, Igor Šturdík, Tomáš Koller, Juraj Payer

*V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Slovenská republika*

## Súhrn

DRESS syndróm je závažná reakcia alergického typu, ktorá vzniká zvyčajne u predisponovaného jedinca niekoľko týždňov po užívaní lieku. Prejaví sa zvýšenou hladinou eozinofilov, kožným exantémom a orgánovým poškodením. Pri ťažkých reakciách je potrebné podávanie glukokortikoidov. Popisujeme prípad 56ročnej pacientky v predchorobí so svrbivou kožnou vyrážkou na hrudníku a končatinách, s febrilitami a so zhoršenými hepatálnymi parametrami. Na základe realizovaných vyšetrení, typického kožného nálezu, charakteristických zmien v krvnom obraze a expozíciu alopurinolom, sme stav vyhodnotili ako DRESS syndróm. Vzhľadom na možné fatálne následky je nutné na DRESS syndróm myslieť u pacientov, u ktorých pozorujeme výskyt popisovaných príznakov pri užívaní nového lieku.

**Kľúčové slová:** alopurinol – DRESS syndróm – hepatopatia

## DRESS syndrome

### Summary

DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is severe drug-induced allergic-type reaction which occurs few days to weeks after taking a drug in a predisposed patient. Organ damage, eosinophilia and skin rash are typical at presentation. Corticotherapy is often necessary in severe cases. In this report we describe a case of 56-year old female with fever, elevated liver tests and skin rash. DRESS syndrome was diagnosed and allopurinol was identified as a causative drug. Due to possible fatal outcome, DRESS syndrome should be considered in a differential diagnosis of all patients presenting with similar signs and symptoms.

**Key words:** allopurinol – DRESS syndrome – hepatopathy

## Úvod

### DRESS syndróm

DRESS syndróm (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms) je zriedkavá, nežiaduca lieková reakcia alergického typu, ktorá môže vyústiť do život ohrožujúceho stavu. Je charakterizovaný kožným exantémom, lymfadenopatiou, eozinofiliou a postihnutím vnútorných orgánov. Najčastejšie sa prejaví ako akútna hepatitída, zlyhanie obličiek, postihnutie pľúc alebo pankreasu [1]. Príčinou je podávanie lieku u predisponovaného jedinca. Doba užívania lieku pred objavením symptómov je obvykle niekoľko týždňov (2–6 týždňov).

Incidencia sa pohybuje v rozmedzí 1 : 1 000 až 1 : 10 000 prípadov. Mortalita dosahuje v dospeljej populácii 10–20 %. DRESS syndróm bol prvýkrát popísaný v roku 1996 (Bocquet et al). V literatúre je známy aj pod názvom Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DISH) [2–4].

Presný patogenetický mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy, ale predpokladá sa vplyv geneticky podmieneného abnormálneho metabolizmu liekov, reaktivácia herpetickej infekcie (HHV6, CMV, EBV, HHV7) a individuálna predispozícia. Mutácia génov pre enzýmy

podieľajúce sa na biotransformácii liekov vedie ku vzniku toxických medziproduktov a k poruche ich eliminácie. Tým dochádza k ich akumulácii. Pri interakcii s bunkovými proteínmi sa spustí imunitná reakcia alebo príde k reaktivácii vírusovej infekcie [5–7]. Pri DRESS syndróme vyvolanom antikonvulziami bola popísaná mutácia génu pre epoxid hydroxylázu, ktorá detoxikuje vysokoreaktívne metabolity aromatických aminov. Porucha normálnej N-acetylácie pri liečbe sulfonamidmi zase vedie k zvýšenej tvorbe hydroxylaminov. Genetický polymorfizmus detoxikačných enzýmov pravdepodobne zodpovedá za rodinný výskyt DRESS syndrómu a za jeho vyššiu prevalenciu u negroidnej rasy [5]. Predpokladá sa, že lieky alebo ich metabolity sa po väzbe na bunkové proteíny naviažu na leukocytové antigény (HLA). Vzniknutý haptén reaguje s T-lymfocytmi prostredníctvom T bunkového receptora a spustí kaskádu imunitných reakcií vedúcich k poškodeniu organizmu [6,10]. Pozitívnu asociáciu určitých typov HLA antigénov s výskytom DRESS syndrómu potvrdili farmakogenetické štúdie [9]. Napr. HLA-B\*5801 je spojený so vznikom ochorenia po alopurinole, HLA-A\*3101 po karbamazepíne a HLA-B\*5701 po abaktavíre [5,7].

Je známych viac ako 50 druhov liekov, ktoré sú asociované so vznikom DRESS syndrómu. Patria tu skupiny liekov, ako sú antiepileptiká, antimikrobiálne látky, nesteroidné antiflogistiká, antihypertenzíva, antidepresíva a iné (tab. 1) [2,3,9].

Na potvrdenie diagnózy je potrebný typický klinický obraz, charakteristické laboratórne ukazovatele a pomôcť môžu aj skórovacie systémy. Podľa skóre RegiSCAR (The European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction study group) musí pacient spĺňať 3 z 5 hlavných kritérií, medzi ktoré patrí kožný výsev, lymfadenopatia aspoň na 2 miestach, horúčka > 38 °C, postihnutie aspoň jedného vnútorného orgánu a abnormality lymfocytov a eozinofilov (tab. 2) [8]. Podľa iného skóre J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction group) je DRESS syndróm potvrdený pri splnení 7 hlavných kritérií z 9 (makulopapulózna vyrážka, ktorá vznikla aspoň 3 týždne od liečby, klinické príznaky pretrvávajúce viac ako 2 týždne po ukončení liečby, horúčka > 38 °C, pečienkové abnormality alebo iné znaky orgánového poškodenia, leukocytóza, atypické lymfocyty, eozinofília, lymfadenopatia alebo reaktivácia HHV6 infekcie) (tab. 3) [8].

Liečba spočíva v samotnom vysadení podozrivého lieku. V ľahších prípadoch vysadenie zvyčajne vedie k postupnému zlepšeniu stavu. Pri ťažšom priebehu v liečbe používame antihistaminiká a glukokortikoidy v lokálnej alebo systémovej forme (denná dávka 0,5–2 mg/kg

hmotnosti) s postupným znižovaním dávky. Ak sa potvrdí reaktivácia vírusovej infekcie, do liečby sa môžu pridať aj antivirotiká [9]. Predčasné ukončenie liečby glukokortikoidmi môže viesť k aktivácii ochorenia [3].

## Kazuistika

Na V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava sme prijali 56-ročnú ženu s celkovou slabosťou, febrilitami a zhoršenými hepatálnymi parametrami. Pred hospitalizáciou bol u pacientky prítomný svrbivý kožný exantém na trupe a končatinách.

V liekovej anamnéze pacientka užívala dlhodobobeslabokátor a ACE-inhibitor pre artériovú hypertenziu a hypofunkciu štítnej žľazy mala substituovanú L-tyroxínom. Alergická anamnéza bola negatívna. Dva mesiace pred hospitalizáciou bola pacientka liečená praktickou lekárkou pre vertebroalgický syndróm v lumbosakrálnej oblasti. Dva týždne užívala nesteroidné antiflogistiká (diklofenak). Pre pretrvávajúce ťažkosti bol doplnený laboratórny skrining a pre nález zvýšenej hladiny kyseliny močovej bol do liečby pridaný alopurinol v dávke 300 mg/deň. Liek pacientka zle tolerovala a pre nešpecifické subjektívne ťažkosti si po mesiaci užívania preparát sama vysadila. Krátko na to sa začala objavovať celková slabosť a febrility okolo 38 °C.

Postupne sa k týmto ťažkostiam začal pridávať kožný výsev na celom trupe a dolných končatinách. Jednalo

**Tab. 1. Lieky asociované so vznikom DRESS syndrómu. Upravené podľa [9]**

|                       |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| antiepileptiká        | fenytoín, karbamazepín, lamotrigín, fenobarbital, etosuximid                                                                                                                  |
| antimikrobiálne látky | trimetoprim-sulfametoxazol, sulfasalazin, vankomycín, minocyklín, cefixim, metronidazol, doxycyklín, streptomycín, abaktavir                                                  |
| NSAID                 | ibuprofen, celecoxib, kyselina acetylsalicylová, diklofenak                                                                                                                   |
| antidepresíva         | amitriptylín, klomipramín, fluoxetín, bupropion                                                                                                                               |
| iné                   | alopurinol, azatioprin, soli zlata, omeprazol, ranitidín, olanzapín, efalizumab, imatinib, talidomid, tiamazol, mexiletín, klopidoogrel, atorvastatín, spironolaktón a ďalšie |

**Tab. 2. Skórovací systém pre DRESS syndróm podľa RegiSCAR [8,9]**

| skórovací systém pre DRESS syndróm podľa RegiSCAR                                      | áno | nie |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| febrility > 38 °C                                                                      | 0   | -1  |
| zväčšenie lymfatických uzlín                                                           | 1   | 0   |
| eozinofília ľahká/ťažká                                                                | 1/2 | 0   |
| atypické lymfocyty                                                                     | 1   | 0   |
| rozsiahly kožný rash                                                                   | 1   | 0   |
| menší kožný rash + 2 iné kožné prejavy                                                 | 1   | 0   |
| iná kožná diagnóza                                                                     | -1  | 0   |
| postihnutie 1 orgánu/2 a viacerých orgánov                                             | 1/2 | 0   |
| dĺžka trvania ochorenia viac ako 15 dní                                                | 0   | -1  |
| iné príčiny vylúčené                                                                   | 1   | 0   |
| súčet bodov: < 2 vylúčený, 2–3 možný, = 4–6 pravdepodobný, ≥ 6 potvrdený DRESS syndróm |     |     |

\* vyznačené priradené body v skórovaní pacientky z kazuistiky (celkovo 5 bodov)

**Tab. 3. Skórovací systém pre DRESS syndróm podľa J-SCAR [8,9]**

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| 1. makulopapulózny rash, ktorý vznikol 3 týždne po užití suspektného lieku |
| 2. pretrvávanie príznakov po vysadení lieku                                |
| 3. febrilita > 38 °C                                                       |
| 4. laboratórne znaky orgánového poškodenia                                 |
| 5. eozinofília > $1,5 \times 10^9/l$                                       |
| 6. leukocytoza > $11,0 \times 10^9/l$                                      |
| 7. atypické lymfocyty > 5 %                                                |
| 8. lymfadenopatia na viacerých miestach                                    |
| 9. reaktivácia HHV6                                                        |

\*vyznačené priradené body v skórovaní pacientky z kazuistiky

sa o diseminovaný drobnomakulózny ružový až lividný exantém, ojedinelé petéchie a deskvamáciu kože. Dermatológ do liečby pridal antihistaminiká a systémové aj topické kortikoidy. Na liečbe sa prechodne kožný nálež zlepšil, neskôr sa opäť zhoršil a liečba antihistaminikami aj glukokortikoidmi musela byť opakovaná. Následne kožný exantém vymizol. Lokálna kortikoterapia trvala celkovo 14 dní a systémové kortikoidy boli pacientke podávané 5 dní.

Stav sa však ďalej komplikoval náhle vzniknutým ikerom. Laboratórne parametre odhalili zhoršené hepatálne testy a bilirubín. Inicialne bola vylúčená infekčná príčina hepatitídy a pacientka bola prijatá na internú kliniku za účelom diferenciálnej diagnostiky neinfekčnej hepatitídy.

Pri prijatí vo fyzikálnom náleze dominoval ikerus kože a sklér avšak už bez kožného exantému a lymfadenopatie. Fyzikálny nálež bol inak v norme. Vzhľadom na fakt, že pacientka bola prijatá do nemocnice už bez kožných prejavov, fotodokumentáciu sme nemohli zhotoviť.

Laboratórne sa zistili charakteristické zmeny v krvnom obraze zahrňujúce neutrofilnú leukocytozu ( $11,96 \times 10^9/l$ ), eozinofiliu ( $1,27 \times 10^9/l$ , t.j. 10,6 %) a lymfocytopeniu. Biochemicky boli zvýšené hladiny celkového aj konjugovaného bilirubínu, aminotransferáz, alkalickéj fosfatázy, gamaglutamyltransferázy a C-reaktívneho proteínu (tab. 4).

Zo zobrazovacích vyšetrení boli RTG hrudníka aj ultrasonografia brucha bez patologického nálezu. Vyšetrenie magnetickou rezonanciou pečene zobrazilo solitárnu benignú cystu pečene v segmente IV. b priemeru asi 7–8 mm.

Akútna hepatitída patrí medzi najčastejšie akútne zápalové ochorenia pečene. V rámci diferenciálnej diagnostiky bola vylúčená vírusová hepatitída, nepotvrdila sa autoimunitná hepatitída, Wilsonova choroba, alkoholové poškodenie pečene ani hemochromatóza. Laboratórnymi vyšetreniami sme rovnako vylúčili nealkoholovú steatohepatitídu, prípadne deficit  $\alpha$ -1-antitrypsínu.

Na základe vykonaných vyšetrení a s prihliadnutím na nedávnu expozíciu alopurinolu, na nálež kožného

**Tab. 4. Prehľad vybraných laboratórných parametrov**

|                          | pri prijatí             | pri prepustení         | kontrola po 3 týždňoch |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| leukocyty                | $11,96 \times 10^9/l$   | $11,5 \times 10^9/l$   | -                      |
| lymfocyty                | $1,68 \times 10^9/l$    | $1,73 \times 10^9/l$   | -                      |
| eozinofily               | $1,27 \times 10^9/l$    | $0,88 \times 10^9/l$   | -                      |
| celkový bilirubín        | 60,86 $\mu\text{mol/l}$ | 37,3 $\mu\text{mol/l}$ | 14,3 $\mu\text{mol/l}$ |
| konjugovaný bilirubín    | 38,7 $\mu\text{mol/l}$  | 29,6 $\mu\text{mol/l}$ |                        |
| alanínaminotransferáza   | 6,97 $\mu\text{kat/l}$  | 4,52 $\mu\text{kat/l}$ | 0,54 $\mu\text{kat/l}$ |
| aspartátaminotransferáza | 2,17 $\mu\text{kat/l}$  | 1,49 $\mu\text{kat/l}$ | 0,43 $\mu\text{kat/l}$ |
| gamaglutamyltransferáza  | 9,64 $\mu\text{kat/l}$  | 7,46 $\mu\text{kat/l}$ | 2,13 $\mu\text{kat/l}$ |
| alkalická fosfatáza      | 6,53 $\mu\text{kat/l}$  | 4,85 $\mu\text{kat/l}$ | 1,78 $\mu\text{kat/l}$ |
| C-reaktívny proteín      | 9,68 mg/l               | 18,4 mg/l              | -                      |
| kyselina močová          | 391,7 $\mu\text{mol/l}$ | -                      | -                      |

exantému, laboratórne znaky eozinofílie, lymfocytopenie a pozitivitu hepatálnych testov sme stav diagnostikovali ako akútnu polievkovú hepatitídu pri prebiehajúcom DRESS syndróme. Diagnózu potvrdil aj skórovací model RegiSCAR (5 bodov), v J-SCAR skóre splnila pacientka 5 hlavných bodov. V popisovanom prípade došlo ku reverzibilnému poškodeniu pečene v súvislosti s užívaním alopurinolu. Ako iná možná príčina polievkového poškodenia pečene do úvahy mohol prichádzať ešte diklofenak. Ten taktiež patrí medzi potenciálne hepatotoxické lieky, ale pacientka ho užívala len krátko, takže jeho úlohu považujeme za menej pravdepodobnú.

Priebeh ochorenia bol u našej pacientky ľahký a nedošlo k trvalému poškodeniu orgánov. Postupne došlo k zlepšeniu klinického stavu a k úplnej normalizácii laboratórneho nálezu.

## Zhrnutie

DRESS syndróm je zriedkavá, ale potenciálne závažná reakcia alergického typu na niektoré lieky u predisponovaných jedincov. Prejavuje sa kožným exantémom, hematologickými abnormalitami, lymfadenopatiou a orgánovým poškodením. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné myslieť na DRESS syndróm u pacientov s výskytom popisovaných príznakov a znakov, a to najmä po užívaní nového lieku s alergizujúcim potenciálom. Skorá diagnostika a liečba zabráni alebo minimalizuje možné orgánové poškodenie.

## Literatúra

1. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Sem Cutan Med Surg* 1996; 15(4): 250–257.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124(7): 588–597.
3. Criado PR, Criado RFJ, Avancini J et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity

syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87(3): 435–449.

4. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exper Dermatol* 2011; 36(1): 6–11.

5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5): 693. e1–14; quiz 706–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>>.

6. Criado PR, Avancini J, Santi CG et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012; 14(9): 577–582.

7. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81(1): 15–21.

8. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among

herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55(1): 1–8.

9. Karásek D, Vymětal J, Cibíčková L et al. DRESS syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28: 152–157.

10. Hrubíško M et al. *Alergológia*. Osveta: Martin 2003: 391–394. ISBN 80–8063–110–7.

**MUDr. Monika Adamcová**

✉ [adamcova-monika@gmail.com](mailto:adamcova-monika@gmail.com)

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Slovenská republika

[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)

*Doručeno do redakce 30. 9. 2015*

*Přijato po recenzi 8. 1. 2016*