

DRESS syndrom jako pravděpodobná příčina akutního poškození ledvin a kožního postižení u polymorbidní pacientky

František Novák¹, Jiří Vymětal², Petr Konvička³

¹Interní oddělení Podhorské Nemocnice Agel Bruntál

²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

³Gastroenterologické oddělení Nemocnice Agel Prostějov

DRESS syndrom (z anglického Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je závažnou pozdní reakcí na některá léčiva, která může být potenciálně životu nebezpečná. Projevuje se většinou celotělovým exantémem, změnami v krevním obrazu a postižením orgánů, především jater a ledvin. Zde popisujeme případ polymorbidní pacientky ve vyšším věku s kožním postižením a selháním ledvin po užívání alopurinolu, u níž včasná diagnostika a adekvátní léčba vedla k obnovení renálních funkcí. Zásadním diagnostickým ukazatelem byla eosinofilie.

Klíčová slova: DRESS syndrom, alopurinol, selhání ledvin, exantém, polymorbidita, eosinofilie.

DRESS syndrome as a probable cause of acute kidney injury and skin involvement in a polymorbid patient

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a severe late drug reaction, which can be potentially life threatening. It usually manifests itself as a whole-body exanthema, changes in blood count and organ involvement, especially the liver and kidneys. Here, we describe a case of a polymorbid elderly patient with skin involvement and renal failure related to the use of allopurinol. Early diagnosis and adequate treatment led to restoration of renal function. Eosinophilia was a crucial diagnostic indicator.

Key words: DRESS syndrome, allopurinol, renal failure, exanthema, polymorbidity, eosinophilia.

Úvod

DRESS syndrom (z anglického Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je závažnou pozdní reakcí na některá léčiva, která může být potenciálně životu nebezpečná (1). Začíná většinou nespecifickými příznaky, jako je slabost, svědění a horečky. Postupně se rozvíjí morbiliformní rush, difúzní exfoliace kůže, erythrodermie, může se objevit lymfadenopatie, abnormality krve a poškození dalších orgánů, jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, endokrinní systém apod. (2). V některých případech bývají zasaženy pouze viscerální orgány, postižení kůže chybí (3).

Incidence syndromu není zcela jasná, liší se v závislosti na druhu medikace a imunitním stavu pacienta. Odhadem je asi 1 případ na

10 000 podání léků (4). V jiných zdrojích lze najít údaje o incidenci 0,9/100 000 obyvatelstva, u hospitalizovaných se incidence udává v širokém rozmezí od 2,18 do 40/100 000 pacientů. Mortalita se popisuje od 3,8 % do 10 % (2, 5).

Rozvoj DRESS syndromu byl dokumentován u více než 40 druhů léčiv a s přibývajícím množstvím nových medikamentů narůstá i počet přípravků, po jejichž užití může dojít k této závažné reakci. Nejčastěji jsou s DRESS syndromem asociována antiepileptika (fenytoin, karbamazepin a fenobarbital), sulfonamidy, dapson, nesteroidní antirevmatika, alopurinol, betalaktamová antibiotika, minocyklin a antiretrovirotika (6–12). Nicméně, v 10–20 % případů, se nedaří původce zjistit (13). Amoxicillin může DRESS vyvolat, ale většinou zhoršuje průběh syn-

dromu indukovaného jinými látkami (14). Nově byl DRESS popsán i po užívání dapagliflozinu (15).

Přesný mechanismus rozvoje DRESS syndromu není zcela jasný, ale za klíčové se považují 3 komponenty. První je genetická predispozice spojená s určitými alelami hlavního histokompatibilního komplexu HLA (Human Leukocyte Antigen) – např. alely HLA-B * 5701, HLA-B * 5801, HLA-DR3, HLADQ2 a ALA-A * 31:01 (16, 17). Další souvisí s metabolickými cestami odbourávání léčiv, při kterých dochází ke tvorbě kyslíkových radikálů poškozujících buňky a vedoucích k produkci signálních molekul stimulujících T lymfocyty a rozvoji imunitní odpovědi. Třetím je reaktivace HHV 6 (Human Herpes Virus 6) nebo jiných herpetických virů, která vede k zánětlivé odpovědi zprostředkované T lymfocyty způsobující poškození tkání. Latence od podání léčiva do rozvoje příznaků je vysvětlována dlouhou dobou nutnou k reaktivaci a amplifikaci virové replikace. Aktivované T lymfocyty produkují velké množství prozánětlivých cytokinů, především tumor necrosis faktor alfa, interleuin 6 a interferon gamma. Ty jsou zodpovědné za rozvoj generalizovaného zánětu a orgánová selhání (2).

Jak popsáno výše, zpočátku se DRESS syndrom projevuje nespecifickými prodromálními příznaky, jako je celková nevolle, pruritus a horečky. Později se rozvíjí postižení kůže a dalších orgánů. U většiny pacientů se příznaky objeví 2 až 6 týdnů po expozici léčivu, ale při opětovné expozici nebo u pacientů s chorobami krve a jater se mohou objevit dříve a ve větší intenzitě (2, 4).

Na kůži se většinou objevuje svědivý, rychle se šířící morbiliformní exantém. Nejprve zasahuje obličej, horní část trupu a horní, později i dolní, končetiny. Mohou se objevit i puchýřky až buly, otok obličeje, postižení sliznic (2, 18).

K hematologickým projevům patří leukocytóza, přítomnost atypických lymfocytů, trombocytopenie a anémie. V 60–70 % případů nacházíme eosinofilii (2). V některých případech se vyskytuje naopak leukopenie (lymfopenie), může se objevit i pancytopenie v rámci hemofagocytárního syndromu.

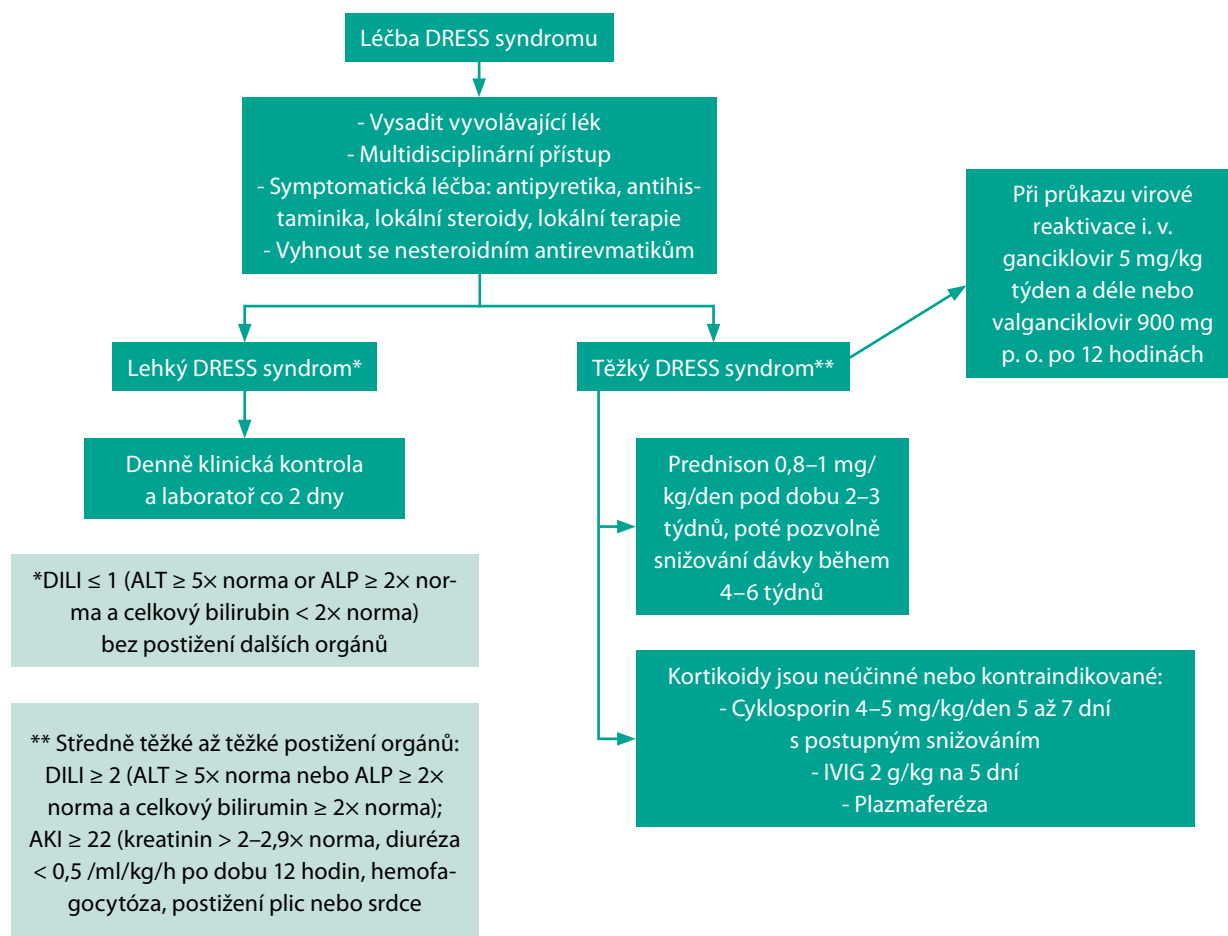
U více než 90 % pacientů dochází k postižení, někdy i selhání, alespoň jednoho orgánu. Nejčastěji to bývají játra (60–80 % případů, nejzávažnější případy postižení jater jsou popsány po fenytoinu, minocyklinu a dapsonu (19, 20)), pak ledviny (více než 30 % případů, typicky po užití alopurinolu (2, 3, 20)), plíce jsou postiženy ve více než 25 % případů (2), časté je též postižení srdce eosinofilní myokarditidou nebo perikarditidou (20). Zasažen může být i zažívací systém, endokrinní systém, mohou se objevit i neurologické komplikace jako meningoencefalitida (2, 3, 20).

Diagnostika DRESS syndromu není, kvůli variabilitě projevů, snadná a často bývá pozdní. Jak vyplývá z výše uvedeného, zásadní je dobře odebraná anamnéza. Dále se můžeme opírat o diagnostická kritéria vypracovaná skupinou RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs). Vycházejí z klinického a laboratorního nálezu a tvoří skórovací systém, kterým můžeme diagnózu DRESS označit jako „nepravděpodobnou“, „možnou“, „pravděpodobnou“ a „jistou“ (2, 21). Viz tabulka 1. Zároveň je nutné vyloučit jiná onemocnění, při kterých bývá postižena kůže a mohou být doprovázeny eosinofilií, jako jsou virové infekce (ale herpetické viry se podílejí na rozvoji syndromu...), vaskulitidy, systémový lupus erythematosus a další (2). DRESS syndrom může také být zaměněn s dalšími kožními reakcemi na podání léčiv, jako jsou SJS (Stevens-Johnsonův Syndrom), TEN (Toxic Epidermal Necolysis) a AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis). Obecně se od DRESS syndromu liší kratší latentní periodou

Tab. 1. Skórovací systém RegiSCAR (2)

Kritéria	Body			
	-1	0	+1	+2
Horečka vyšší než 38,5 °C	Ne	Ano		
Zvětšení lymfatických uzlin		Ne	Ano	
Eosinofilie			0,7–1,49 × 10 ⁹	≥ 1,5 × 10 ⁹
Eosinofilie v případě počtu leukocytů pod < 4 × 10 ⁹			10–19,9 %	≥ 20 %
Atypické lymfocyty		Ne	Ano	
Rozsáhlý exantém (více než 50 % povrchu těla)		Ne	Ano	
Exantém na méně než 50 % těla s dalšími příznaky typickými pro DRESS (otok obličeje, exfoliace...)	Ne		Ano	
Kožní biopsie svědčící pro DRESS	Ne	Ano		
Postižení jater		Ne	Ano	
Postižení ledvin		Ne	Ano	
Postižení plic		Ne	Ano	
Postižení srdce a/nebo svalů		Ne	Ano	
Postižení pankreatu		Ne	Ano	
Postižení jiných orgánů		Ne	Ano	
Trvání nemoci ≥ 15 dní	Ne	Ano		
Vyloučení jiných příčin:			Ano	
Antinukleární protilátky Hemokultury Sérologie na hepatitidy A/B/C Chlamydie/Mycoplasma pneumoniae Další sérologie/PCR/kultivační vyšetření Pokud je vše negativní (+) pokud jsou pozitivní ≥ 3 (-)				

RegiSCAR skórovací systém pro DRESS syndrom: Konečný součet < 2 (negativní); 2 až 3 (možný); 4 až 5 (pravděpodobný) a > 5 (jistý)

Obr. 1. Algoritmus léčby DRESS syndromu dle Cabañase a spol. (26)

DILI – léky vyvolané postižení jater (Drug induced liver injury); IVIG – intravenózní imunoglobuliny (Intravenous immunoglobulin); ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; AKI – akutní poškození ledvin (Acute kidney injury); i. v. – intravenózní; p. o. – perorální

(u AGEP pouze asi 48 h) (2, 22). V rámci diferenciální diagnostiky je esenciální provedení histologického vyšetření a jeho správná interpretace (spongióza, akantóza, vakuolizace a lymfocytární infiltráty v papilární dermis a perivaskulárně s variabilní přítomností eosinofilů, atypických lymfocytů a dokonce granulomů) (2, 23).

Výzvou bývá i identifikování léčiva zodpovědného za rozvoj DRESS syndromu. V první řadě je to důkladně provedená anamnéza, dále mohou pomoci kožní prick testy, intredermální testy, patch testy, a LTT (Lymphocyte Transformation Test) (24). Všechna tato vyšetření mají být provedena 4–6 týdnů po odeznění reakce a pacient by neměl nejméně 4 týdny užívat imunosupresní léčbu včetně systémových glukokortikoidů (2).

Základní léčbou DRESS syndromu je vysazení vyvolávajícího léku. Další postup se odvíjí od tíže postižení. V lehčích případech postačí lokální kortikoterapie a podání antihistaminik. V případě orgánového postižení (např. elevace transamináz nad pětinasobek normy, selhání ledvin, postižení plic, hemofagocytóze nebo srdečních abnormalitách) zahajujeme léčbu systémovými glukokortikoidy, např. prednisolonom v dávce 1 mg/kg/den. Někdy může být nutné podat intravenózní pulzy methyprenisolonu v dávce 30 mg/kg na 3 dny. Pokud tato léčba nezabírá a hrozí ohrožení života, posílí se steroidní léčba podáním intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 2 g/kg na dobu 5 dnů (ačkoliv je toto uvedeno v algoritmu, jedná se o dávku na horní hranici

normy a zvláště u starých polymorbidních pacientů může přinášet řadu velmi nepříjemných vedlejších reakcí, zejména hyperviskozitu a z toho rezultující cévní komplikace). V případě potvrzené reaktivity herpetických virů by měla být léčba doplněna o antivirotika. Pokud jsou glukokortikoidy neúčinné, lze použít jinou imunosupresní léčbu, jako je např. cyklosporin, cyklofosamid nebo mykofenolát mofetil (2, 25). Součástí terapie je také specifická léčba postižených orgánů (např. hemodialýza, umělá plicní ventilace či urgentní transplantace jater) (20). Pro léčbu lze použít algoritmus vypracovaný španělskou skupinou pod vedením Cabañase, vycházející z doporučení expertů a dostupné důkazy podložené literaturou (26). Viz obr. 1.

K uzdravení dochází v průměru během 6 až 9 týdnů. Ve více než 20 % případů postižení přetrvává i několik měsíců a může dojít k relapsům. Odhadovaná mortalita na DRESS syndrom je 3,8 % a většinou jde na vrub fulminantní hepatitidě a jaterní nekróze (2). Mezi negativně prognostické ukazatele patří eosinofilie nad $6 \times 10^9/l$, trombocytopenie, koagulopatie, přítomnost komorbidit a užití minocyklinu a alopurinolu (19).

U pacientů se stavy spojenými s rozsáhlým kožním postižením, jako je DRESS syndrom, je zásadní aktivní mikrobiologická surveillance. Ztráta kožního krytu a jeho kompetence spolu s farmakologicky indukovanou imunosupresí je velké riziko pro rozvoj infekce v různých kompartmentech zejména v oblasti exfoliovaných ploch.

Popis případu

V naší kazuistice popisujeme případ 72leté polymorbidní pacientky, která byla přijata 16. 2. 2024 na interní oddělení Podhorské nemocnice v Bruntále kvůli progresi renální insuficience, defektům dolních končetin, celotělovému exantému.

Byla sledována s těmito chorobami: DM2 na PAD a GLP1 agonistech, morbidní obezita (BMI 42,17), srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory, smíšená hyperlipoproteinemie (pro intoleranci statinů pouze na ezetimibu), hyperurikemie, chronická renální insuficience (dodatečně určeno jako CKD G3A2, hodnoty kreatininu se dlouhodobě pohybovaly kolem 100 $\mu\text{mol/l}$), defekty dolních končetin původně považované a ulcerace venózní etiologie, ale podle lokalizace ran v typických oblastech otlaku se jednalo spíše o ulcerace v terénu diabetické nohy. Dále v anamnéze intolerance diklofenaku, kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu – nevolnost, zvracení, statinů – bolesti svalů. Dále i sporná alergie na jód – údajně po masti s obsahem jódu. Ale v minulosti v kožní ambulanci opakovaně použita antiseptická mast s obsahem jódu, aniž se alergická reakce objevila. Ani použití jodové antiseptiky při zavádění hemodialyzačního katétru alergickou reakcí nevyvolalo.

Dlouhodobě užívala tuto léčbu: dulaglutid 0,75 mg 1x týdně s. c., metformin 1850 mg denně (vysazen 1/2024), glicidon 60 mg denně, fosinopril 20 mg denně, furosemid 62,5 mg denně, betaxolol 10 mg denně, kalium chloratum 500 mg denně, ezetimib 10 mg denně, diosmin/hesperidin 1000 mg denně.

Nyní byla tato dosud soběstačná pacientka odeslána ambulantní diabetoložkou pro progresi renální insuficience, zhoršení defektů dolních končetin, celkové zhoršení stavu. Defekty DKK byly ambulantně ošetřovány do května 2023 ambulantní kožní lékařkou, v květnu 2023

byly zcela zahojené. Objevily se opět v lednu 2023 po nasazení léčby alopurinolem 100 mg a dapagliflozinem 10 mg v prosinci 2023. Dapagliflozin si sama vysadila po krátké době (údaje se liší od 1 dne po několik dnů) pro nevolnost, slabost. 6. 1. 2024 navýšena dávka alopurinolu na 200 mg. Poté se objevil celotělový svědivý exantém.

9. 1. alopurinol sama vysadila. Hospitalizaci, navrženou v lednu 2023, odmítla. Stav ale progredoval, exantém trval, méně močila, při kontrole na diabetologii zjištěna progresie renální insuficience. Opět navržena hospitalizace, se kterou souhlasila. Přijata 16. 2. na standardní interní oddělení.

Při vstupním vyšetření zjištěna obezita (BMI 42,17), hraniční krevní tlak (95/40 mm Hg). TT 36,2 °C, celotělový exantém s exfoliací kůže. Snížený turgor a oschlý jazyk. Jinak vyšetření hlavy, krku, trupu, srdce, plic a břicha bez pozoruhodností. Na PDK zjištěno zarudnutí pokožky celého bérce s povleklým defektem nad metatarsophalangeálním kloubem I. prstce, dalšími defekty na hřbetu nohy a na bérkách. Na LDK zarudnutí pokožky celého bérce s povleklými defekty – viz obrázek 2.

Defekty DKK vstupně vyšetřeny chirurgem – neshledána indikace k intervenci. RTG nohou DKK bez známek osteomyelitidy. V laboratoři vstupně elevace dusíkatých metabolitů (urea 31,8 mmol/l, kreatinin 410 $\mu\text{mol/l}$), hyperurikemie (463 $\mu\text{mol/l}$), vyšší CRP (74,6 mg/l), prokalcitonin v šedé zóně (0,72 $\mu\text{g/l}$). Dále přítomná mírná hyperkalemie (5,4 mmol/l), lehká hyperglykemie (6,6 mmol/l), ale známky dlouhodobě špatné kompenzace DM s HbA_{1c} 81 mmol/mol. Dále elevace NTproBNP na 5378 ng/l. Jinak biochemie séra bez pozoruhodností. V krevním obraze leukocytóza ($14,1 \times 10^9/\text{l}$), anémie s HGB 105 g/l. Diferenciální rozpočet vstupně neproveden. V moči přítomny leukocyty, epitelie, bakterie, kvasinky. RTG srdce a plic s nálezem rozšíření srdečního stínu doleva, jinak bez pozoruhodností.

Obr. 2. Lokální nález na dolních končetinách u pacientky s defekty smíšené etiologie a DRESS syndromem



Provedeny stěry z ran, z krku, z nosu, moč odeslána na kultivaci. Provedena toileta defektů DKK, lokálně aplikována mast obsahující bacitracin/neomycin a systémově empiricky nasazen klindamycin 600 mg po 8 h. Vzhledem k předpokladu prerenální etiologie progresu renálního selhání podána opatrně infuzní léčba. Doplněno sonografické vyšetření břicha – bez obstrukce urotraktu, normální velikost ledvin. Echokardiograficky zjištěna normální systolická funkce dilatované hypertrofické levé komory. Nedaří se ale zvýšit krevní tlak, narůstá hladina kreatininu na 451 $\mu\text{mol/l}$. Převzata na JIP. Zprvu pokračováno v nastavené terapii a hydrataci za monitorace, po dostatečném zavodnění přidán furosemid v dávce 250 mg/24h kontinuálně i. v. Rozvíjí se oligurie. Další zhoršení renální insuficience (kreatinin 481 $\mu\text{mol/l}$). Vzhledem k charakteru postižení kůže a renálnímu selhání vysloveno podezření na vaskulitidu, odebrán panel autoprotilátek (ale vyšetření není v Bruntále dostupné, vzorky odeslány do laboratoře v Novém Jičíně). V krevním obrazu trvá leukocytóza ($11,85 \times 10^9/\text{l}$) bez výraznější neutrofilie (absolutní počet neutrofilů $6,92 \times 10^9/\text{l}$), s vysokou hladinou eosinofilů ($2,05 \times 10^9/\text{l}$). Trvá hypotenze, zahájena podpora oběhu noradrenalinem. Pro zhoršení kompenzace DM převedena na intenzifikovaný inzulinový režim. Kožní vyšetření není dostupné. Dále progreduje renální insuficience (kreat 540 $\mu\text{mol/l}$), hyperkalemie (6,0 mmol/l), oligurie (470 ml/den), klinicky i dle ultrazvuku (dilatovaná dolní dutá žíla, naplněné vnitřní krční žíly bez kolapsu s inspiriem) známky hyperhydratace. 22. 2. zahájena hemodialýza.

Přicházejí výsledky kultivačních vyšetření. Ve stěru z krku fyziologická flóra. Ve stěru z nosu přítomná *Morganella morganii* a *Enterococcus faecalis*. V cévkované moči *Proteus mirabilis* a *Escherichia coli* v koncentracích svědčících pro infekci močových cest. Ve stěrech z defektů DKK *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. Kontaktováno antibiotické centrum, 22. 2. změna ATB léčby – vysazen klindamycin, nasazen piperacillin-tazobactam 4 g/0,5 g i. v. (v prvních dnech dialýzy po 6 h, pak úprava dle vývoje renálních funkcí) + do defektů DKK amikacinové obložky. Výsledky autoprotilátek dosud nebyly k dispozici, telefonicky zjištěno, že ANCA protilátky jsou negativní. Vzhledem k přítomnosti eosinofilie, exantému, progredujícího renálního selhání a anamnéze užívání alopurinolu cca 4 týdny před přijetím zvažován DRESS syndrom. Proběhla konzultace s III. interní klinikou FN Olomouc, diagnóza považována za pravděpodobnou. Po poradě nasazena léčba glukokortikoidy (methylprednisolon v dáce 125 mg i. v.). Domluven překlad k další péči a diagnostice na výše uvedené pracoviště.

Na JIP III. interní kliniky pokračováno v zahájené glukokortikoidní a antibiotické terapii. Proběhl druhý cyklus dialýzy. Dokončen základní screening autoprotilátek, který byl kompletně negativní. Doplněno PCR na HHV6, které bylo také negativní. Testy na ostatní hereptické viry provedeny nebyly. Postupně vysazeny vazopresory, diuréza, za podpory kontinuálního podávání furosemidu i. v., obnovena. Další hemodialýza již nebyla potřeba. Přeložena na standardní oddělení, tam pokračováno v nastavené terapii. Převedena na perorální glukokortikoidní léčbu. Lokální nález na DKK bez progresu. Odezněla eosinofilie. Došlo k poklesu hladiny hemoglobinu na 79 g/l. Navrženo podání krevní transfuze, kterou pacientka odmítla (podepsala negativní revers). Po domluvě přeložena zpět do Bruntálu s diagnózou suspektní DRESS

syndrom, akutní selhání ledvin v terénu CHRI (AKI on CKD), etiologicky pravděpodobně DRESS syndrom, spolupodíl chronické tubulointericiální nefritidy a vaskulární nefroangiosklerózy. Při překladu doporučena terapie prednisonem 60 mg s postupnou deeskalací.

Rehospitalizace v Podhorské nemocnici Bruntál proběhla bez větších pozoruhodností. Pokračováno v celkové a lokální antibiotické terapii a podávání perorálních glukokortikoidů. Po celkově 4 týdnech hospitalizace propuštěna domů v kardiopulmonálně i metabolicky uspokojivém stavu (při propuštění kreatinin 160 $\mu\text{mol/l}$, CRP 15 mg/l, Leukocyty $6,85 \times 10^9/\text{l}$, bez eosinofilie. HGB 83 g/l, podání krevních transfuzí opakovaně odmítla, nutno ale podotknout, že vzhledem ke stavu a selhání ledvin by bylo vhodnější podání erytropoetinu, tato léčba ale navržena nebyla. Doporučena terapie prednisonem po dobu 3 měsíců. Tuto léčbu dodržela.

Nyní je pacientka sledovaná u praktického lékaře, ambulantní diabetoložky a kožní specialistky. Nefrologickou dispenzarizaci odmítá, nicméně renální funkce jsou stabilizované (normální diuréza, kreatinin v hodnotách kolem 150 $\mu\text{g/l}$). Kožní postižení odeznělo, kromě chronických nehojících se ulcerací ve smyslu diabetických defektů, které nemají spojitost s DRESS syndromem.

Diskuze

Podobné pacientky, jako je naše, vidáme na interních často. Věk nad 70 let, polymorbidita (DM2, obezita, arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperurikémie, chronická renální insuficience, defekty dolních končetin apod.), polypragmázie. To může vést k určité rutinně při posuzování stavu pacienta a určování příčin jeho aktuálních potíží. Obvykle za příčinu progresu renální insuficience, po vyloučení obstrukční etiologie, u starších nemocných určíme dehydrataci v terénu diabetické a hypertenzní nefropatie, za příčinu exantému nespecifickou reakci na léčiva. Sklouznutí k rutině je o to snadnější, je-li obrat pacientů velký. Tím spíše je potřeba mít na zřeteli i jiné, vzácnější, příčiny výše uvedených patologických stavů, jako je například DRESS syndrom. Jeho příznaky ale mohou být překryty nebo zaměněny za příznaky pacientových komorbidit a jejich kombinace. Dalším problémem mohou být omezené diagnostické možnosti v menším zdravotnickém zařízení. Přesto lze podezření na DRESS syndrom vyslovit již v terénu, neboť základní diagnostická vyšetření, jako je důkladná anamnéza, fyzikální vyšetření, základní biochemie a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, jsou k dispozici prakticky kdekoli. Především zjištění eosinofilie při typických příznacích nás může navést správným směrem. Pokud je DRESS syndrom diagnostikován, může se zásadním způsobem změnit léčba pacienta (nasazení systémových steroidů, IVIG, imunosupresiv aj.) i jeho prognóza. To vše lze dokladovat na této kazuistice.

V našem případě byla diagnostika komplikována i tím, že DRESS syndrom nebyl vyjádřen plně (dle RegiSCAR skóre měla pacientka 4–5 bodů (eosinofilie nad $1,5 \times 10^9/\text{l}$, rozsáhlý exantém, exantém typický pro DRESS, renální postižení, vyloučení vaskulitid). Takže i zde je diagnóza DRESS „pouze“ pravděpodobná. Navíc nebyla potvrzena reaktivace viru HHV 6. Pro DRESS syndrom ovšem svědčí anamnéza vzniku exantému a významná progresu renální insuficience s typickým časovým odstupem po užití alopurinolu. Výše uvedená polypragmázie je také

faktorem komplikujícím diagnostiku. Zajímavé je, že pacientka užila před přijetím i během diagnostického a léčebného procesu nejméně 3 léčiva, u kterých je prokázáno, že mohou DRESS syndrom vyvolat, alopurinol, dapagliflozin a piperacilin/tazobactam (2, 15, 24), přičemž dapagliflozin užívala pouze krátkou dobu (anamnestická data nejsou úplně spolehlivá, mohlo se jednat o 1 i více dní).

Z výše uvedeného je patrné, že polymorbidita, polypragmázie a neustálé zavádění nových léků do medicínské praxe zvyšuje riziko DRESS syndromu. Stárnutí populace, a většina pacientů na interních je ve věku nad 65 let, je dalším rizikem pro vznik tohoto syndromu (2, 27, 28).

Závěr

Dress syndrom je potenciálně život ohrožující reakcí na některá léčiva, popsanou již v první polovině 20. století (19). Projevuje se

většinou celotělovým exantémem a poškozením orgánů, především jater a ledvin. V krevním obrazu bývá charakteristicky eosinofilie. Jeho diagnostika bývá obtížná a navíc není tento stav příliš v povědomí lékařů, kteří se s ním mohou, především v první linii, setkat (praktičtí lékaři, kožaři, internisté a další). Polymorbidita, polypragmázie a vyšší věk jsou rizikovými faktory, které zároveň výrazně komplikují proces určení tohoto chorobného stavu. Základní diagnostika, jako je důkladná anamnéza, fyzikální vyšetření, základní biochemické vyšetření, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, je ale dostupná prakticky kdekoli. Dokončení diagnostického procesu může být provedeno na dostupném vyšším pracovišti. Včasná diagnostika a podání adekvátní léčby (systémové kortikoidy, IVIG, jiná imunosuprese) může zásadním způsobem ovlivnit zkrátit dobu hospitalizace a ovlivnit prognózu pacienta.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisi:** N/A.

LITERATURA

- Bocquet H, Bafot M, Roujeau JC, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250-257.
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal* 2023 16:100673 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>.
- Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Jun;6(6):21-37.
- Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management [Internet]. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;1-9.
- Muller P, Dubreil P, Mahé A, et al. Drug hypersensitivity syndrom in West Indian population. *Eur J Dermatol* 2003;13:478-481.
- Wang L, Mei X-L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: retrospective analysis of 104 cases over one decade. *Chin Med J*. 2017 Apr 20;130(8):943-949.
- Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010 Dec;146(12):1373-1379.
- Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome [Internet]. *Aust. J. Dermatol*. 2014;55:15-23.
- Corneli HM. DRESS syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Jul;33(7): 499-502.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-597.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Mar;77(3):275-289.
- Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (dress) syndrome [Internet]. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:165-171.
- 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 Nov;169(5):1071-1080.
- Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol*. 2010 Jan;20(1):68-73.
- Tomohisa T, Kenta T, Mastoshi S, et al. Dapagliflozin-induced drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Followed By Acute Interstitial Nephritis (AIN): A Case Report [Intern Med Advance Publication 2024 April 2 doi:10.2169/internalmedicine.3347-23].
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-579.
- Mugwagwa AN, Fischer R, Zailan I. HLA-B*5801: a genetic susceptibility to allopurinol-induced DRESS. *Med J Aust*. 2016 Mar 7;204(4):159-160.
- Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol*. 2009 Jan;145(1):67-72.
- Husain Z, Reddy YB, Schwarz RA. DRESS syndrome: Part I., Clinical Prespective. *Jam Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
- Karásek D, Vymětal J, Cibíčková L, et al. Dress syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem. *Klin Farmakol Farm* 2014;28(4):152-157.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, 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 Mar;156(3):609-611.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary – full guidelines). *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016 Jun;69(6):736-741.
- Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):50-58.
- Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, et al. Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacilin-tazobactam: two case reports. *J Inestig Allergol Clin Immunol*, 2010;20(5):433-6.
- Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [Internet]. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2010;137:703-708.
- 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 Jan 14;30(4):229-253.
- Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. A Prospective Study of Adverse Drug Reactions in a Dermatology Department. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007;29(2):107-112.
- Mičaniková H. Přehled polékových exantémů. *Med. praxi*. 2017;14(1):39-44.