

Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) – opis przypadku

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) – case report

Anna Okruszko, Anna Baran, Dorota Zwierz-Gugała, Bożena Chodynicka, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. Iwona Flisiak

Przeegl Dermatol 2013, 100, 31–35

SŁOWA KLUCZOWE:
zespół DRESS/DIHS, lamotrygina, polekowe zapalenie skóry.

KEY WORDS:
DRESS/DISH syndrome, lamotrigine, drug eruption.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Anna Okruszko
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
e-mail: annajanuszek@wp.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Termin polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) określa poważną, potencjalnie zagrażającą życiu, niepożądaną reakcję polekową przebiegającą ze zmianami skórnymi, gorączką, zajęciem narządów wewnętrznych oraz eozynofilią.

Cel pracy. Przedstawienie chorej, u której zmiana leku przeciwpadaczkowego – kwasu walproinowego na lamotryginę – spowodowała wystąpienie zmian skórnych.

Opis przypadku. U 25-letniej kobiety chorującej na padaczkę, po 3 tygodniach od włączenia lamotryginy pojawiły się w obrębie skóry całego ciała zlewające się zmiany plamisto-grudkowe oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Po odstawieniu leku i wdrożeniu terapii glikokortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi uzyskano ustąpienie zmian skórnych, a także normalizację wyników badań dodatkowych.

Wnioski. W związku z dużą śmiertelnością (10%) u pacjentów z zespołem DRESS bardzo ważna jest szybka diagnoza. W rozpoznaniu i postępowaniu istotne znaczenie ma szczegółowy wywiad lekarski, niezwłoczne odstawienie leku powodującego reakcję nadwrażliwości, a w cięższych przypadkach włączenie glikokortykosteroidoterapii.

ABSTRACT

Introduction. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a serious, potentially life-threatening syndrome with skin lesions, fever, internal organ involvement and eosinophilia.

Objective. To present the case of a woman with DRESS syndrome after the anticonvulsant drug lamotrigine.

Case report. A woman, 25 years old, suffering from epilepsy, was admitted to the hospital after the change of valproic acid to lamotrigine, which caused generalized maculopapular eruptions and laboratory blood test abnormalities. After withdrawal of the causative drug and treatment with corticosteroids and antihistaminic preparations, skin lesions disappeared and the values of laboratory blood tests improved.

Conclusions. Due to the high rate of mortality (10%) in DRESS, a quick diagnosis is of crucial value. Most important is a detailed anamnesis, immediate withdrawal of the causative drug, and in severe cases therapy with systemic corticosteroids.

WPROWADZENIE

Termin polekowa reakcja skórna z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) został po raz pierwszy zaproponowany przez Bocquet i wsp. w 1996 roku [1]. Określa on poważne, potencjalnie zagrażające życiu, niepożądane reakcje skórne wywołane lekami, przebiegające z zajęciem narządów wewnętrznych, rozwijające się w ciągu od 1 tygodnia do 3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania leku. W piśmiennictwie używanych jest wiele nazw opisujących tę jednostkę chorobową, takich jak: zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (ang. *anticonvulsant hypersensitivity syndrome* – AHS), zespół nadwrażliwości na lek (ang. *hypersensitivity syndrome* – HSS), zespół nadwrażliwości indukowany lekiem (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS), opóźniony wielonarządowy zespół nadwrażliwości indukowany lekiem (ang. *drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome* – DIDMOHS) [1–4].

Do głównych objawów zespołu DRESS należą: gorączka (temperatura ponad 38°C), zmiany skórne o charakterze osutki plamisto-grudkowej, powiększenie węzłów chłonnych, zajęcie narządów wewnętrznych oraz zmiany we krwi obwodowej (eozynofilia, neutrofilia, neutropenia, trombocytopenia, anemia hemolityczna). Częstość występowania zespołu DRESS u osób leczonych lekami przeciwdrgawkowymi wynosi od 1 : 10 000 do 1 : 1000. Przypadki śmiertelne występują głównie u pacjentów z uszkodzeniami wielonarządowymi [1].

Patogeneza zespołu nie jest w pełni poznana. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują na uszkodzenie mechanizmów detoksykacji metabolitów stosowanych leków. Aktywne metabolity leków, wiążąc się z antygenami zgodności tkankowej na keratynocytach, prowadzą do stymulacji limfocytów produkujących IL-4 i IL-5, a także do nasilenia cytotoksycznego działania limfocytów [5, 6]. Część badaczy zwraca uwagę na możliwy udział w patogenezie tej choroby zjawiska reaktywacji ludzkiego wirusa opryszczki typu 6 (ang. *human herpes virus-6* – HHV-6), a także ewentualny udział innych wirusów, takich jak HHV-7, EBV czy CMV. Coraz więcej autorów uważa, że istnieje genetyczna predyspozycja do rozwoju niepożądanych reakcji polekowych. Szczegół-

ną rolę odgrywają prawdopodobnie geny głównego układu zgodności tkankowej, które wykazują związek z występowaniem niektórych ciężkich reakcji polekowych [7].

Do najczęstszych leków, które mogą indukować DRESS, należą m.in. aromatyczne środki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, fenobarbital), leki przeciwpłatkowe, a także minocyklina, allopurinol, sulfonamidy, sulfasalazyna oraz dapson [8–13].

CEL PRACY

Przedstawienie pacjentki, u której zmiana leku przeciwpadaczkowego spowodowała wystąpienie zmian skórnych z eozynofilią i objawami ogólnymi.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 25-letnia, chorująca od 14. roku życia na padaczkę, została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu zmian skórnych spowodowanych zmianą leku przeciwpadaczkowego: kwasu walproinowego na lamotryginę. Przyczyną zmiany leku była planowana ciąża. Po około 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii pacjentka zaobserwowała wystąpienie rumienia w obrębie skóry obu policzków, kończyn górnych, dekoltu oraz wewnętrznej powierzchni ud. Następnie pojawił się obrzęk małżowin usznych, rąk i stóp. Po następnych 4 dniach wystąpiło zaczerwienienie całej skóry oraz pojawiły się zmiany grudkowe. Zmianom skórnym towarzyszył świąd, pieczenie oraz dreszcze i gorączka (temperatura do 39°C). Chora zgłosiła się do ambulatorium pogotowia ratunkowego, gdzie otrzymała hydrokortyzon doustnie, fenazolinę domięśniowo oraz cetyryzynę doustnie. Wobec braku poprawy pacjentka zgłosiła się do Kliniki.

W dniu przyjęcia do Kliniki w obrębie skóry całego ciała stwierdzono rozległe, zlewające się zmiany plamisto-grudkowe oraz obrzęk twarzy (ryc. 1., 2.). W badaniach biochemicznych surowicy z istotnych odchyleń od normy stwierdzono duże wartości transaminaz (AspAT 302 U/l, AlAT 1321 U/l), parametrów ostrej fazy (CRP 55,6 mg/l, OB 60 mm/h),

glukozy (114 mg/dl), potasu (5,15 mmol/l) oraz izoenzymu sercowego kinazy kreatyninowej (41 U/l). W morfologii krwi odnotowano w kolejnych dniach hospitalizacji istotne zmiany odsetka eozynofili (0,2%, 3,4%, 7,0%). Odstawiono lamotryginę, zastępując lek stosowanym dotychczas preparatem kwasu walproinowego. W leczeniu ogólnym zastosowano glikokortykosteroidy (prednizon) doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. oraz leki przeciwhistaminowe. Miejscowo stosowano 1% maść hydrokortyzonową, 0,1% maść z takrolimusem oraz emolienty. Po 3 tygodniach leczenia uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych oraz stopniową normalizację wyników badań laboratoryjnych.

OMÓWIENIE

W przedstawionym przypadku za wystąpienie ogólnoustrojowej reakcji alergicznej odpowiedzialna była lamotrygina, należąca do aromatycznych leków



Rycina 1. Zespół DRESS. Obrzęk skóry twarzy
Figure 1. DRESS syndrome. Edema of the face



Rycina 2 A, B. Osutka plamisto-grudkowa na kończynach dolnych
Figure 2 A, B. Maculopapular rash on the legs

przeciwdrgawkowych. Naisbitt i wsp. ze zmian skórnych i krwi pacjentów z zespołem DRESS wyizolowali pobudzone przez lamotryginę i karbamazepinę limfocyty T, co sugeruje udział tych komórek w reakcji na lek [14]. Z uwagi na dużą śmiertelność wśród pacjentów z zespołem DRESS, wynoszącą około 10%, trafna i szybka diagnoza ma istotne znaczenie. Ponieważ zmiany skórne pojawiają się od 1 tygodnia do nawet 3 miesięcy po rozpoczęciu stosowania preparatu, ważne jest rozpoznanie pierwszych objawów chorobowych i odstawienie podejrzanego leku [1]. Zmiany skórne zwykle są bardzo nasilone i mają charakter wykwitów pokrzywkowych, plamisto-grudkowych, rzadziej pojawiają się pęcherze, pęcherzyki czy krosty. Charakterystyczne jest również występowanie obrzęku twarzy. Zmianom skórnym towarzyszą objawy ogólnoustrojowe.

Na podstawie wieloletnich badań międzynarodowa grupa RegiSCAR (ang. *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*), zajmująca się badaniem reakcji polekowych, ustaliła kryteria diagnostyczne DRESS,

na podstawie których można rozpoznać ten zespół u pacjentów z osutką skórną zgłaszających przyjmowanie leków w wywiadzie, u których występują przynajmniej trzy spośród czterech elementów: gorączka, limfadenopatia, zaburzenia hematologiczne, zajęcie narządów wewnętrznych (tab. 1) [15]. Posługując się powyższymi kryteriami, u opisywanej pacjentki rozpoznano prawdopodobny zespół DRESS. Zastosowanie kryteriów diagnostycznych grupy RegiSCAR pozwala na wykluczenie zespołu DRESS u pacjentów z osutką polekową, ale bez charakterystycznych objawów ogólnoustrojowych. Przypadki zespołu DRESS różnią się przebiegiem i nasileniem objawów ogólnych. Obserwacja pacjentów z łżejszymi postaciami zespołu może dostarczyć informacji na temat związku pomiędzy uwarunkowaniami genetycznymi a fenotypowym obrazem schorzenia [7].

W leczeniu zespołu DRESS istotne znaczenie ma odstawienie leku powodującego reakcję nadwrażliwości. U pacjentki odstawiono lamotryginę i po-

Tabela 1. Punktacja ułatwiająca rozpoznanie zespołu DRESS według Kardaun i wsp. [15]

Table 1. Scoring system for DRESS syndrome by Kardaun et al. [15]

Kryterium	Punktacja					
	-1	0	1	2	min.	maks.
gorączka (temp. $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	nie/brak danych	tak			-1	0
powiększone węzły chłonne		nie/brak danych	tak		0	1
eozynofilia		nie/brak danych			0	2
liczba eozynofiliów		$0,7-1,499 \times 10^9/l$				
liczba eozynofiliów, jeśli leukocytoza $< 4,0 \times 10^9/l$			10-19,9%	$\geq 20\%$		
obecność limfocytów atypowych		nie/brak danych	tak		0	1
zmiany skórne					-2	2
osutka skórna (% zajętej powierzchni skóry)		nie/brak danych	$> 50\%$			
osutka skórna sugerująca DRESS	nie	brak danych	tak			
wynik biopsji skóry sugerujący DRESS	nie	tak/brak danych				
zajęcie organów wewnętrznych (po wykluczeniu innych przyczyn: 1 pkt – zajęcie jednego organu, 2 pkt – zajęcie dwóch lub więcej organów):					0	2
• wątroba		nie/brak danych	tak			
• nerki		nie/brak danych	tak			
• płuca		nie/brak danych	tak			
• mięśnie lub serce		nie/brak danych	tak			
• trzustka		nie/brak danych	tak			
• inny organ wewnętrzny		nie/brak danych	tak			
czas trwania choroby ≥ 15 dni	nie/brak danych	tak			-1	0
wykluczenie innych potencjalnych przyczyn: ANA, posiew krwi, badania serologiczne (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, chlamydia, mykoplasma), jeśli wyniki badań są negatywne i ≥ 3 , powyższe kryteria nie są spełnione			tak		0	1
punktacja końcowa					-4	9

Punktacja końcowa: < 2 – zespół DRESS wykluczony, 2-3 – zespół DRESS możliwy, 4-5 – zespół DRESS prawdopodobny, > 5 zespół DRESS pewny

nownie włączono dobrze tolerowany przez nią preparat kwasu walproinowego, uzyskując dobry efekt terapeutyczny. Jednak u osób, u których istnieje konieczność ciągłej farmakoterapii, powrót do leku wcześniej dobrze tolerowanego nie zawsze przynosi oczekiwaną poprawę. Reakcje krzyżowe po aromatycznych lekach przeciwpadaczkowych występują aż w 80% przypadków [16]. Podstawę farmakoterapii u pacjentów z zespołem DRESS stanowią glikokortykosteroidy stosowane ogólnie pod kontrolą stanu klinicznego i badań laboratoryjnych [17]. Jeżeli stan chorego nadal się pogarsza, zaleca się wlewy dożylnie immunoglobulin (IVIG) lub plazmaferezę. Niektórzy autorzy sugerują u pacjentów, u których zespół DRESS został spowodowany lekiem przeciwpadaczkowym, włączenie do terapii dużych dawek *N*-acetylocysteiny. *N*-acetylocysteina jest prekursorem glutationu, cząsteczki wchodzącej w skład ścieżki detoksyfikacyjnej niektórych leków. Ponadto, z uwagi na modyfikujący wpływ na produkcję cytokin prozapalnych oraz ekspresję białek adhezyjnych ICAM (ang. *intracellular adhesion molecule*) w ludzkich keratynocytach, *N*-acetylocysteina może hamować procesy immunologiczne leżące u podstawy reakcji nadwrażliwości [18, 19]. Ze względu na udowodniony udział limfocytów T w patogenezie zespołu DRESS w celu rozpoznania powinny być wykonywane testy płatkowe pozwalające na potwierdzenie, że podejrzany lek był czynnikiem sprawczym [14]. Są one szczególnie przydatne w diagnostyce pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia tego zespołu po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych [20]. Z uwagi na uwarunkowane genetycznie defekty w detoksykacji metabolitów leków szczególną uwagę należy zwrócić na zebranie szczegółowego wywiadu rodzinnego. Prawidłowe rozpoznanie zespołu DRESS oraz szybkie włączenie odpowiedniego leczenia poprawia rokowanie i pozwala uniknąć niepożądanych reakcji w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. **Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C.:** Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996, 15, 250-257.
2. **Bonnetblanc J.M.:** Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993, 187, 84-85.
3. **Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K.:** The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007, 156, 1083-1084.
4. **Sontheimer R.D., Houpt K.R.:** DIDMOHS a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998, 134, 874-876.
5. **Sullivan J.R., Shear N.H.:** The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001, 137, 357-364.
6. **Ichiche M., Kiesch N., De Bels D.:** DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003, 14, 498-500.
7. **Walsh S.A., Creamer D.:** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 6-11.
8. **Mansur A.T., Pekcan Yasxar S., Goktay F.:** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2008, 47, 1184-1189.
9. **Lee J.H., Park H.K., Heo J., Kim T.O., Kim G.H., Kang D.H. i inni:** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008, 23, 521-525.
10. **Knowles S.R., Shapiro L., Shear N.H.:** Serious adverse reactions induced by minocycline: report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996, 132, 934-939.
11. **Prussick R., Shear N.H.:** Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35, 346-939.
12. **Lupton G.P., Odom R.B.:** The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979, 1, 365-374.
13. **Brooks H., Taylor H.G., Nichol F.E.:** The three week sulfasalazine syndrome. *Clin Rheumatol* 1992, 11, 566-568.
14. **Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G., Depta J.P., Dodd C.C., Hopkins J.E. i inni:** Characterization of drug specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 1393-1403.
15. **Kardaun S.H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L., Halevy S., Davidovici B.B., Mockenhaupt M. i inni:** 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, 609-611.
16. **Shear N.H., Spielberg S.P.:** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988, 82, 1826-1832.
17. **Vittorio C.C., Muglia J.J.:** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995, 155, 2285-2290.
18. **Redondo P., Felipe I., Pena A., Aramendia J.M., Vanaclocha V.:** Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: treatment with *N*-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997, 136, 645-646.
19. **Simonart T., Tugendhaft P., Vereecken P., De Dobbeler G., Heenen M.:** Hazards of therapy with high doses of *N*-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998, 138, 553.
20. **Santiago F., Gonçalo M., Vieira R., Coelho S., Figueiredo A.:** Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010, 62, 47-53.

Otrzymano: 19 XI 2012 r.

Zaakceptowano: 10 I 2013 r.