

# Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami – aktualny stan wiedzy, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę wirusów opryszczki w etiopatogenezie zespołu

DIHS – drug-induced hypersensitivity syndrome – an update with special emphasis on the role of herpesviruses in syndrome aetiopathogenesis

Dorota Jenerowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii oraz Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 169–174

## Streszczenie

Pierwsze przypadki zespołu nadwrażliwości indukowanej lekami (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS) opisano prawie 70 lat temu, jednak do dziś wyjaśnienie jego etiopatogenezy stanowi wyzwanie dla badaczy. Zespół ten odróżnia od pozostałych osutek polekowych ograniczona liczba wywołujących reakcję leków, opóźnienie dotyczące wystąpienia objawów w stosunku do czasu rozpoczęcia terapii, a także kliniczne podobieństwo do mononukleozy zakaźnej. Obok niewątpliwie kluczowego elementu patomechanizmu zespołu, jakim jest ekspozycja na lek, istotnym wydaje się udział zjawiska reaktywacji ludzkiego wirusa opryszczki typu 6 (ang. *human herpes virus-6* – HHV-6), a być może także innych wirusów tej grupy. U chorych prezentujących objawy DIHS stwierdza się wzrost surowiczego stężenia IgG przeciwko wirusowi po ok. 3 tyg. od wystąpienia objawów. Ponadto DNA wirusa można wykryć we krwi i skórze chorych za pomocą metody PCR (ang. *polymerase chain reaction*) oraz hybridyzacji *in situ*. Oprócz zmian skórnych, DIHS charakteryzuje zajęcie narządów wewnętrznych, m.in. wątroby, śledziony, nerek i płuc. Mimo stosunkowo zróżnicowanego przebiegu DIHS u poszczególnych chorych, stan większości z nich poprawia się i zdrowieją oni zwykle w ciągu miesięcy. Postępowanie w DIHS obejmuje (oprócz koniecznego przerwania terapii podejrzanym lekiem) m.in. glikokortykosteroidoterapię, stosowanie leków przeciwwirusowych, a w niektórych przypadkach także pulsy dożylnych immunoglobulin oraz wymianę osocza.

**Słowa kluczowe:** zespół nadwrażliwości indukowanej lekami, wirusy opryszczki, eozynofilia.

## Abstract

The first cases of DIHS were described almost 70 years ago, but so far elucidation of its aetiopathogenesis has remained a challenge for researchers. DIHS can be distinguished from other types of drug eruptions by the limited number of culprit drugs, delayed onset in relation to the introduction of causative medication and also clinical similarity to infectious mononucleosis. Besides the undoubtedly crucial role of exposure to the causative drug, it seems that another important element of DIHS pathogenesis is reactivation of human herpes virus-6 (HHV-6) and possibly other viruses included in this group. DIHS patients present an increased level of anti-viral IgG after approximately 3 weeks from the onset of symptoms, and furthermore viral DNA can be detected in patients' blood and skin using PCR and hybridization *in situ*. Apart from skin lesions, DIHS is characterized by internal organ involvement: liver, spleen, kidneys and lungs. Despite the fact of variable course of DIHS, most treated patients improve and recover usually within months. Management of DIHS includes (apart from essential withdrawal of the suspected drug) glucocorticoid therapy, antiviral agents and in some cases also intravenous immunoglobulin pulse therapy and plasma exchange.

**Key words:** drug-induced hypersensitivity syndrome, herpesviruses, eosinophilia.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Dorota Jenerowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

## Wprowadzenie

Związek między infekcją a odczynami polekowymi od dawna stanowi przedmiot badań prowadzonych przez różne zespoły na całym świecie. Dobrze znane są kliniczne przykłady takiego powiązania – osutki po ampicynie u chorych z objawami mononukleozy zakaźnej czy też liczne reakcje polekowe u chorych na AIDS. Nadal nie rozstrzygnięto, czy drobnoustroje mogą odgrywać rolę jedynie czynnika spustowego dla kaskady cytokin reakcji alergicznej, czy też zachodzi bezpośrednia indukcja reaktywności krzyżowej komórek układu immunologicznego z udziałem zmodyfikowanych przez lek antygenów gospodarza [1].

Blisko 70 lat temu Merritt i Putnam [2] zaobserwowali, że u chorych nadwrażliwych na fenytoinę, obok typowych, plamisto-grudkowych, łagodnie przebiegających osutek, zdarzają się także przypadki ciężkiego zapalenia skóry z gorączką i eozynofilią. W latach 50. XX w. opisano po raz pierwszy towarzyszące zmianom skórny objawy ogólnoustrojowe, w tym zapalenie wątroby. Ze względu na częste powiązanie opisanej reakcji nie tylko z fenytoiną, ale także z fenobarbitem i karbamazepiną od lat 80. XX w. stosowano termin *zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe* (ang. *anticonvulsant hypersensitivity syndrome*) [3], sugerując jednocześnie genetycznie uwarunkowany defekt metabolizmu tych leków. Opisy przypadków zespołu publikowano także pod nazwami *zespołu nadwrażliwości na allopuryinol* [4] i *zespołu nadwrażliwości na dapson* [5], w zależności od leku podejrzanego o wywołanie reakcji (tab. 1).

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku Bocquet i wsp. [6] wprowadzili termin DRESS (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) w celu podkreślenia istotności eozynofilii jako wiodącego objawu towarzyszącego osutce. Obecnie stosuje się obie wspomniane nazwy, jednak ostatnio grupa badaczy japońskich zaproponowała, żeby w celu ujednoczenia terminologii zastąpić je określeniem

*zespół nadwrażliwości indukowanej lekami* (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS) [7]. Leki związane z zespołem DIHS przedstawiono w tab. 1.

## Epidemiologia zespołu nadwrażliwości indukowanej lekami

Częstość występowania DIHS ocenia się między 1:1000 a 1:10 tys. terapii fenytoiną [8]. Zespół ten spotyka się częściej niż zespół Stevensa-Johnsona i Lyella, jednak wydaje się, że w niektórych krajach rozpoznaje się go zbyt rzadko, być może ze względu na różnorodność objawów klinicznych i wykładników laboratoryjnych, co może utrudniać ustalenie prawidłowego rozpoznania. Ostatnio wykazano nawet różnice w przewadze niektórych elementów obrazu klinicznego DIHS w zależności od sprawczego leku. Przykładowo eozynofilia nie zawsze występuje w DIHS indukowanym lamotryginą. Jeżeli przyczyną jest allopuryinol, należy spodziewać się zajęcia nerek, podczas gdy w DIHS wywołanym przez minocyklinę charakterystyczną cechą jest powiększenie węzłów chłonnych [9].

Nie wykazano związku z wiekiem chorych czy płcią, nie obserwuje się także żadnej sezonowości reakcji. Około 50% chorych podaje infekcję (zwykle grypopodobną) w ciągu 6 tyg. poprzedzających reakcję [10].

## Etiopatogeneza zespołu

Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami odróżnia od pozostałych osutek polekowych wiele cech – ograniczona liczba wywołujących reakcję leków, opóźnienie dotyczące wystąpienia objawów w stosunku do czasu rozpoczęcia terapii oraz kliniczne podobieństwo do mononukleozy zakaźnej [10]. Zaostrzenia stanu klinicznego (w zakresie rzutów gorączki, zmian skórnych czy objawów zapalenia wątroby) występują często nawet wiele tygodni po wycofaniu podejrzanego leku. Z kolei powtórzenie terapii powoduje ponowne wystąpienie objawów DIHS. Ekspozycja na lek stanowi więc kluczowy element w etiopatogenezie schorzenia, jednak wydaje się, że nie jedyny [11].

Ponad 10 lat temu niezależne zespoły badaczy francuskich i japońskich [7, 12] zwróciły uwagę na możliwy udział zjawiska reaktywacji ludzkiego wirusa opryszczki typu 6 – HHV-6 (ang. *human herpes virus-6*) w patomechanizmie DIHS. Rodzina HHV obejmuje wiele dobrze znanych wirusów (tab. 2.) [13]. U dzieci HHV-6 wywołuje rumień nagły (łac. *exanthema subitum*), natomiast u dorosłych jest przyczyną zespołu mononukleozopodobnego, przebiegającego najczęściej w postaci limfadenopatii, czasem w odmianie ciężkiej z towarzyszącą gorączką, rozległą osutką i zaburzeniami funkcji wątroby. Wykazano, że do 3. roku życia większość ludzi wykazuje serologiczny ślad infekcji HHV-6. Wirus pozostaje w stanie uśpienia w gruczołach ślinowych i komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, ale może ulegać reaktywacji w warunkach immunosupresji gospodarza, np. po transplantacji narządów i szpi-

Tab. 1. Głównie leki związane z DIHS [1]

Leki
• karbamazepina
• fenytoina
• fenobarbital
• zonisamid
• lamotrygina
• allopuryinol
• dapson
• salazosulfapyrydyna
• meksyletyna
• minocyklina
• abakawir
• newirapina

ku kostnego, w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD), stwardnienia rozsianego, zespołu krwotocznej wysypki grudkowej o typie *skarpetek i rękawiczek* i nowotworów [11]. W tab. 2. przedstawiono wirusy grupy opryszczki i wywoływane przez nie schorzenia.

U chorych prezentujących objawy DIHS stwierdza się wzrost surowiczego stężenia IgG przeciwko wirusowi po ok. 3 tyg. od wystąpienia objawów. Ponadto DNA wirusa można wykryć we krwi i skórze chorych za pomocą metody PCR (ang. *polymerase chain reaction*) oraz hybrydyzacji *in situ*. Efektywna replikacja wirusa wymaga wcześniejszej aktywacji limfocytów T, co następuje prawdopodobnie z udziałem leków albo ich reaktywnych metabolitów (przykładowo sulfonamidów, fenytoiny, karbamazepiny). Uważa się, że zjawisko reaktywacji HHV-6 może przyczyniać się do wydłużonego przebiegu DIHS, powolnego procesu zdrowienia i możliwych kolejnych nawrotów objawów podczas choroby [10].

Kolejnym interesującym aspektem DIHS jest redukcja liczby krążących limfocytów B (CD19<sup>+</sup>) oraz zmniejszenie średniego surowiczego stężenia IgG, jakie obserwuje się u chorych w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Możliwe jest, że określone leki przeciwdrgawkowe wywołują obniżenie liczebności komórek CD19<sup>+</sup>, a w konsekwencji przejściową hipogammaglobulinemię i reaktywację HHV-6 [12]. W piśmiennictwie można spotkać doniesienia o selektywnym niedoborze IgA wywołanym przez fenytoinę czy hipogammaglobulinemii spowodowanej leczeniem karbamazepiną, fenobarbitem i kwasem walproinowym. Nie opisano podobnego zjawiska u chorych z objawami osutek plamisto-grudkowych czy nekrolizy naskórka, co sugeruje jego specyficzność wobec wspomnianej grupy leków. Nie jest zatem wykluczone, że lekopochodna hipogammaglobulinemia stwarza korzystne warunki do reaktywacji wirusa [14–17].

W świetle przytoczonych powyżej wyników badań kolejnym interesującym zagadnieniem jest ewentualny udział w patomechanizmie DIHS innych, poza HHV-6, wirusów grupy opryszczki. Pojedyncze doniesienia dotyczą przede wszystkim HHV-7, EBV czy CMV, które wg zwolenników hipotezy mogą ulegać swoistej kaskadowej reaktywacji w następującej kolejności: EBV albo HHV-6 → HHV-7 → CMV. Zjawisko takiej sekwencyjnej reaktywacji pozwala łatwiej wytłumaczyć możliwe liczne epizody pogorszenia stanu klinicznego w czasie trwania choroby, mimo zaprzestania terapii podejrzanym lekiem [7, 18, 19].

Podobny proces następczego wzbudzenia wirusów opryszczki obserwuje się u chorych po przeszczepie szpiku kostnego, u których wystąpiły objawy choroby przeszczep przeciw gospodarzowi – podwyższony poziom genomu wirusów stwierdza się w surowicy, jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej oraz wycinkach ze skóry. Interesujący jest w tym przypadku fakt podobieństwa zmian skórnych typowych dla GVHD oraz osutki charakterystycznej dla DIHS. Spośród wielu różnych wirusów udział grupy opryszczki

**Tab. 2.** Wirusy grupy opryszczki i wywoływane przez nie schorzenia [13]

Wirus	Schorzenie
<i>Herpes simplex virus 1</i>	opryszczka: • jamy ustnej • wargowa • mózgowa
<i>Herpes simplex virus 2</i>	opryszczka: • narządów płciowych • noworodków
<i>Varicella-zoster virus</i>	ospa wietrzna, półpasiec
<i>Epstein-Barr virus (HHV-4)</i>	mononukleozą zakaźną, chłoniak Burkitta, rak jamy nosowo-gardłowej, choroby limfoproliferacyjne u osób z niedoborami odporności
<i>Cytomegalovirus (HHV-5)</i>	zakażenia noworodków, zespół mononukleozopodobny, zakażenia poprzetoczeniowe, zapalenie siatkówki i naczyńówki u osób z HIV/AIDS
<i>Human herpes virus-6 (HHV-6)</i>	rumień nagły, zapalenie płuc u osób z upośledzoną odpornością
<i>Human herpes virus-7 (HHV-7)</i>	zapalenie wątroby, zespół mononukleozopodobny, rumień nagły, łupież różowy Giberta
<i>Human herpes virus-8 (HHV-8)</i>	mięsak Kaposiego

w patomechanizmie reakcji wydaje się być najbardziej uzasadniony ze względu na wybitną ich zdolność do utrzymywania limfocytów T w stanie pamięci, co osiągają dzięki ogromnej powszechności w populacji ludzkiej oraz możliwościom rozwoju w komórkach limfoidalnych [20].

Należy zaznaczyć, że nie u wszystkich chorych spełniających kryteria rozpoznawcze DIHS udaje się wykazać obecność sekwencyjnej reaktywacji wirusów opryszczki, a jeżeli zjawisko występuje, kolejność aktywacji poszczególnych wirusów nie zawsze jest jednakowa dla wszystkich badanych. Ocena reaktywacji jest trudna i wymaga częstego pobierania próbek krwi obwodowej – zaleca się, aby przez pierwsze 2–3 mies. po wystąpieniu objawów pobierać krew raz w tygodniu w celu oznaczenia tzw. ładunku wirusa (ang. *viral load*) metodą *real-time PCR*. Należy ponadto mieć na uwadze, że prawdopodobnie istnieją odległe, inne niż krew, przedziały (ang. *compartments*), np. śledziona czy węzły chłonne, gdzie reaktywacja wirusów może zachodzić w niezależnym procesie. Jeżeli rzeczywiście takie zjawisko występuje, to poszczególne składniki obrazu klinicznego DIHS przynajmniej w części kształtowane mogą być przez określony tropizm komórkowy poszczególnych reaktywowanych wirusów opryszczki [1, 11, 20].

**Tab. 3.** Zajęcie narządów wewnętrznych w przebiegu DIHS [10]

wątroba	• hepatomegalia
śledziona	• splenomegalia
nerki	• ostra niewydolność nerek • proteinuria • śródmiąższowe zapalenie nerek
płuca	• pneumopatia z eozynofilią • kaszel • duszność
węzły chłonne	• bolesna limfadenopatia • >70% chorych we wczesnej fazie schorzenia • przeważająco zajęte węzły szyjne • możliwa uogólniona limfadenopatia
gruczoły ślinowe	• obustronne powiększenie • kserostomia

**Odchylenia w badaniach laboratoryjnych** – eozynofilia (60–70% chorych), leukopenia, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), zmniejszenie surowiczego stężenia przeciwciał IgG, IgA, IgM

**Tab. 4.** Kryteria rozpoznawcze DIHS [1]

1	Objawy osutki plamisto-grudkowej >3 tyg. po rozpoczęciu terapii podejrzanym lekiem
2	Przedłużone objawy kliniczne po zaprzestaniu stosowania podejrzanego leku
3	Gorączka (>38°C)
4	Zaburzenia pracy wątroby (ALT >100 U/l)*
5	Nieprawidłowości dotyczące leukocytów (obecne przynajmniej jedno kryterium): • leukocytoza (>11 × 10 <sup>9</sup> /l) • atypowa limfocytoza (>5%) • eozynofilia (>1,5 × 10 <sup>9</sup> /l)
6	Limfadenopatia
7	Reaktywacja HHV-6**

\*Można zastąpić kryterium dotyczącym zajęcia innego organu, np. nerek  
\*\*Reaktywację wirusa analizuje się między 2.–3. tyg. po wystąpieniu objawów

**Rozpoznanie potwierdza obecność 7 kryteriów (postać typowa DIHS) albo 5 (1–5) z 7 kryteriów (postać atypowa DIHS)**

### Obraz kliniczny

Pierwsze objawy DIHS pojawiają się 3 tyg.–3 mies. po rozpoczęciu terapii podejrzanym lekiem, najczęściej przeciwdrgawkowym. Opóźnienie to jest niewątpliwie cechą charakterystyczną zespołu. Opisywano chorych, u których objawy DIHS wystąpiły nawet po 40 latach terapii [10, 21].

Pierwsze zmiany skórne mają charakter zlewnych, rumieniowych plam, których pojawienie się poprzedza go-

rażka (do 40°C), utrzymująca się przez wiele dni, nawet po odstawieniu podejrzanego leku. Zmiany skórne dotyczą twarzy, górnej części tułowia i kończyn górnych, stopniowo obejmując także kończyny dolne, jednak dłonie i stopy zwykle pozostają niezmienione. Twarz (w szczególności oczodoły) ulega znaczącemu obrzękowi. U niektórych chorych stwierdza się również obecność drobnych krost (wielkości łebka od szpilki), co może sprawiać trudności w różnicowaniu z ostrą uogólnioną osutką krostkową (ang. *acute generalized exanthemata pustulosis* – AGEP) [10].

Zmiany skórne mogą uogólniać się, przyjmując postać erytrodermiczną. Błony śluzowe zwykle pozostają wolne od zmian, chociaż u niektórych chorych pojedyncze zmiany skórne mogą zajmować wargi i jamę ustną, co nie wpływa na rozpoznania DIHS.

W przebiegu DIHS stwierdza się zajęcie narządów wewnętrznych i wiele odchylen laboratoryjnych z tym związanych, co przedstawiono w tab. 3. Śmiertelność w przebiegu DIHS wynosi do 20% i – jak się uważa – koreluje ze stopniem zajęcia nerek raczej niż wątroby [22].

### Diagnostyka zespołu

Grupa badaczy japońskich przedstawiła ostatnio zestaw kryteriów diagnostycznych DIHS (tab. 4.) [1]. Prawdopodobne rozpoznanie wymaga stwierdzenia 5 spośród 7 podanych kryteriów, natomiast aby definitywnie zdiagnozować DIHS, wymagane jest spełnienie wszystkich elementów. Jeżeli objawy kliniczne są wyraźne, o dużym nasileniu, rozpoznanie jest możliwe bez oceny miana przeciwciał IgG w odniesieniu do HHV-6. Jeżeli jednak choroba przebiega łagodnie, analiza reaktywacji wirusa jest pomocnym, jeśli nie rozstrzygającym elementem procesu diagnostycznego.

Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi obwodowej, ocenę funkcji wątroby (stężenie aminotransferaz), oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz badanie ogólne moczu. Ze względu na nieliczne doniesienia o możliwości wystąpienia zapalenia tarczycy w przebiegu DIHS warto oznaczyć stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) w czasie choroby oraz 2–3 mies. po jej zakończeniu [23].

Badanie histopatologiczne wycinka skóry objętej zmianami może być pomocne, chociaż bywa niespecyficzne. W warstwie brodawkowatej skóry właściwej stwierdza się dość gęsty naciek zapalny, głównie limfocytowy, jednak z obecnością eozynofili. W niektórych przypadkach opisywano nawet pasmowaty naciek (ang. *band-like infiltrate*) z atypowych limfocytów wykazujących epidermotropizm, co przypomina obraz histopatologiczny ziarniniaka grzybiastego [10].

### Rokowanie

Mimo stosunkowo zróżnicowanego często przebiegu DIHS u poszczególnych chorych, zależnego od nasilenia stanu klinicznego, rodzaju i stopnia zajętych narządów oraz sprawczego leku, stan większości chorych ulega po-

prawie i zdrowieją oni zwykle w ciągu miesięcy. Rokowanie jest nieco gorsze u osób w podeszłym wieku. Z kolei u dzieci obserwuje się zwykle szybszy i pełniejszy proces zdrowienia. Potwierdzenie zjawiska reaktywacji CMV rokuje gorzej i zapowiada późniejszą remisję, natomiast wzbudzenie EBV wprawdzie związane jest z łagodniej przebiegającym ostrym stadium DIHS, ale stwarza większe ryzyko rozwoju choroby z kręgu autoagresji w późniejszym czasie (cukrzyca typu 1, choroby Gravesa czy zespołów twardzinopodobnych) [10].

### Postępowanie w zespole nadwrażliwości indukowanej lekami

Zalecenie niezwłocznego wycofania podejrzanego leku nabiera szczególnego znaczenia dla chorego z podejrzeniem DIHS ze względu na prawdopodobną istotną rolę reaktywnych metabolitów leku w etiopatogenezie schorzenia. Niektórzy badacze proponują zastosowanie dużych dawek N-acetylocysteiny w celu przyspieszenia procesu eliminacji sprawczego leku z krążenia. Wiadomo, że N-acetylocysteina jest substancją prekursorową dla glutationu zaangażowanego w proces detoksykacji wielu leków, włączając preparaty przeciwdrgawkowe. Leczenie jest bezpieczne, łagodne objawy niepożądane obejmują bóle głowy, nudności i wymioty, chociaż u niektórych chorych obserwowano epizody obrzęku naczynioruchowego twarzy [24, 25].

Glikokortykosteroidoterapia systemowa w leczeniu DIHS jest stale przedmiotem dyskusji. W założeniu glikokortykosteroidy niwelują objawy nadwrażliwości typu opóźnione, zmniejszają także wpływ IL-5 na akumulację granulocytów kwasochłonnych *in vivo*, co może mieć korzystny efekt, zważywszy na poznane elementy etiopatogenezy DIHS. W wielu opisywanych przypadkach obserwowano wręcz teatralną poprawę stanu klinicznego oraz parametrów laboratoryjnych wkrótce po włączeniu glikokortykosteroidu (zwykle prednizonu w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę), jednak przy próbie obniżenia dawki często następował nawrót objawów [20, 23]. Wydaje się, że najistotniejszym celem terapii DIHS jest próba osiągnięcia równowagi między potrzebą złagodzenia objawów choroby za pomocą glikokortykosteroidów a oczekiwanym obniżeniem amplitudy ładunku wirusa z zastosowaniem leku przeciwwirusowego (np. gancyklowiru). Należy przy tym pamiętać, że dodatkowe, często empiryczne włączanie antybiotyku jest niewskazane i może spowodować pogorszenie stanu klinicznego, co tłumaczy się zjawiskiem znacznej reaktywności krzyżowej w odniesieniu do różnych leków, często różniących się całkowicie strukturą od leku będącego pierwotną przyczyną DIHS – jest to niewątpliwie unikalną cechą tego zespołu [20, 23].

Jeżeli stan chorego pogarsza się mimo stosowania glikokortykosteroidów, zaleca się wdrożenie terapii pulsami dożylnych immunoglobulin (IgG) albo zastosowanie wymiany osocza. Oba rodzaje leczenia można ze sobą łączyć. Opinie na temat wspomnianych metod są pozytywne, ale

dotyczą niewielkich grup chorych i żeby w pełni ocenić ich przydatność, potrzebne są kontrolowane badania kliniczne z randomizacją. Poprawa stanu klinicznego u obserwowanych chorych – jak się wydaje – wynikać może z modulującego wpływu IgG na proces reaktywacji wirusów w niewyjaśnionym do końca patomechanizmie, najprawdopodobniej tylko w części ograniczonym do zmniejszenia ładunku wirusa we krwi i tkankach [1, 10].

Ogólne leczenie wspomagające w przebiegu DIHS obejmuje stosowanie środków przeciwgorączkowych, natomiast miejscowo zmiany skórne reagują zwykle na średniej i słabej mocy glikokortykosteroidy. Jeżeli występują objawy złuszczonego zapalenia skóry, konieczne może być wdrożenie postępowania podobnego jak przy oparzeniach, ze szczególnym zwróceniem uwagi na możliwą utratę płynów, elektrolitów, kalorii, a także prewencję posocznicy [26, 27].

### Piśmiennictwo

1. Shinohara 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: 1-8.
2. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA* 1938; 111: 1068-73.
3. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 331: 2285-90.
4. Singer JZ, Wallace SI. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 82-7.
5. Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981; 117: 38-9.
6. 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; 15: 250-7.
7. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-12.
8. Gennis MA, Vermuri R, Burns EA, et al. Familiar occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91: 631-4.
9. Peyriere H, Dereure O, Breton H, et al. Network of the French Pharmacovigilance Centers: Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155: 422-8.
10. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: *Drug hypersensitivity*. Pichler WJ (ed.). Basel, Karger 2006; 251-66.
11. Wong GA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004; 140: 226-30.
12. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haematophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137: 605-8.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1996; 63.

14. Pereira LF, Sanchez JF. Reversible panhypogammaglobulinemia associated with phenytoin treatment. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 785-7.
15. van Ginneken EE, van der Meer JW, Netten PM. A man with a mysterious hypogammaglobulinemia and skin rash. *Neth J Med* 1999; 54: 158-62.
16. Knutsen AP, Anderson J, Satayaviboon S, et al. Immunologic aspects of phenobarbital hypersensitivity. *J Pediatr* 1984; 105: 558-63.
17. Joubert PH, Aucamp AK, Potgieter GM, Verster F. Epilepsy and IgA deficiency: the effect of sodium valproate. *S Afr Med J* 1977; 52: 642-4.
18. Descamps V, Mahe E, Houhou N, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1032-4.
19. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1231-4.
20. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006; 155: 301-6.
21. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A population based study with particular reference to reaction caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-7.
22. Alldredge BK, Knutsen AP, Ferriero D. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome: in vitro and clinical observations. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 169-71.
23. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003; 206: 353-6.
24. Redondo P, de Felipe I, de la Pen~a A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136: 645-6.
25. Velez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 469-70.
26. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26: 718-22.
27. Knowles M, Shapiro L, Shear N. Serious dermatologic reactions in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 8: 388-95.