

Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna po sulfasalazynie – zespół DRESS w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Systemic allergic reaction to sulfasalazine treatment – DRESS syndrome in the course of juvenile idiopathic arthritis

Joanna Żydak¹, Piotr Buda¹, Piotr Gietka², Anna Wieteska-Klimczak¹, Anna Smorczevska-Kiljan¹, Janusz Książyk¹

¹Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: zespół DRESS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Kawasaki.

Key words: drug rash with eosinophilia syndrome (DRESS), juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease.

Streszczenie

Zespół DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic syndrome* – DRESS), czyli osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, jest rodzajem ciężkiej reakcji nadwrażliwości na leki. Charakteryzuje się wysypką plamisto-grudkową, zaburzeniami hematologicznymi (eozynofilia lub atypowe limfocyty) oraz zajęciem narządów wewnętrznych (najczęściej wątroby, nerek, płuc, serca) (tab. I, II, ryc. 1–3). W obrazie klinicznym często występuje gorączka, limfadenopatia oraz obrzęk twarzy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 10–38%. Patogeneza nie jest w pełni poznana, zespół ma najprawdopodobniej podłoże wieloczynnikowe (zakażenia wirusowe, zwłaszcza HHV-6, EBV, działanie immunomodulujące niektórych leków, zaburzenia metaboliczne, choroby autoimmunizacyjne). W rozpoznaniu kluczową rolę odgrywa szczegółowy wywiad lekarski. Leczenie polega na odstawieniu leku wywołującego reakcję alergiczną, w cięższych przypadkach stosuje się glikokortykosteroidy i immunoglobuliny.

W artykule opisano przypadek 5-letniej dziewczynki, u której po 7-tygodniowym leczeniu sulfasalazyną z powodu izolowanych bólów stawu kolanowego stwierdzono objawy zespołu DRESS z dominującą w obrazie klinicznym dysfunkcją wątroby. Przedstawiono trudności diagnostyczno-terapeutyczne w rozpoznaniu zespołu oraz przebieg kliniczny wymagający przeprowadzenia obszernej diagnostyki różnicowej.

Summary

DRESS syndrome (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) is a type of severe drug hypersensitivity reaction. It is characterized by maculopapular rash, haematological disorders (eosinophilia or atypical lymphocytes) and the involvement of internal organs (usually liver, kidney, lung, heart) (Table I, II, Fig. 1–3). There are often fever, lymphadenopathy, and facial oedema. Mortality is 10–38%. The pathogenesis, not fully understood, is multifactorial (viral infections, HHV-6, EBV, immunomodulatory effects of certain drugs, metabolic disorders, autoimmune diseases). The medical history remains the most important factor for the diagnosis. The treatment consists of discontinuation of the drug that caused an allergic reaction. In severe cases, corticosteroids and immunoglobulins are useful.

This article describes the case of 5-year-old girl, with a seven-week history of treatment with sulphasalazine due to isolated pain of the knee, and then symptoms of DRESS syndrome with a predominant clinical picture of liver dysfunction. The authors present diagnostic and therapeutic difficulties in the diagnosis of this syndrome, and the clinical course that required a wide differential diagnosis.

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Gietka, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74, e-mail: malgieta@o2.pl

Praca wpłynęła: 4.11.2011 r.

Wstęp

Zespół DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic syndrome*) – osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – jest rodzajem ciężkiej reakcji polekowej, nazywanej również zespołem nadwrażliwości na leki (*drug hypersensitivity syndrome* – DHS). Zespół został po raz pierwszy opisany w latach 90. XX w. przez francuskich lekarzy – dermatolog Helene Bocquet i wsp. [1]. Występuje z częstością od 1/1000 do 1/10 000 osób (prawdopodobnie częściej, jednak jest zbyt rzadko rozpoznawany) [2, 3]. Reakcje uogólnionej nadwrażliwości opisywano po ok. 50 lekach [2], najczęściej stwierdza się ją po aromatycznych lekach przeciwdrgawkowych (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital), sulfonamidach, allopurinolu, dapsonie i minocyklinie [1–6].

Patogeneza zespołu DRESS nie jest w pełni poznana, najprawdopodobniej ma on podłoże wieloczynnikowe [3]. Doniesienia z literatury wskazują, że w etiologii zespołu rolę mogą odgrywać wirusy (zwłaszcza HHV-6, EBV), działanie immunomodulujące niektórych leków, zaburzenia metaboliczne, choroby autoimmunizacyjne [5–8]. Reakcja polekowa jest określana jako opóźniony typ IVb nadwrażliwości [9].

Zespół DRESS charakteryzuje się gorączką, zapaleniem skóry z wysypką plamisto-grudkową, zaburzeniami hematologicznymi (leukocytoza, eozynofilia lub atypowe limfocyty), obrzękiem twarzy, suchością błon śluzowych jamy ustnej, limfadenopatią oraz zajęciem narządów wewnętrznych (najczęściej wątroby, nerek, płuc, serca). Śmiertelność w tym zespole wynosi 10–38%, najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność wątroby lub nerek. Objawy rozwijają się po 1–8 tygodniach od momentu wprowadzenia leku [1–3, 5, 8, 9]. Kryteria diagnostyczne opisane pierwotnie przez Bocquet [1], jak również aktualnie obowiązujące wg Shiohara [10] zostały przedstawione w tabeli I oraz II.

Leczenie zespołu DRESS polega na odstawieniu leku wywołującego reakcję alergiczną. Powszechnie stosuje się leki przeciwhistaminowe, steroidoterapię (zwykle prednizon w dawce 1–2 mg/kg m.c.), przez 6–8 tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę leku. W łagodnych przypadkach leczenie dodatkowe nie jest konieczne [3]. Ustąpienie objawów klinicznych i normalizacja parametrów biochemicznych często występują kilka tygodni po odstawieniu leku. W ciężkich przypadkach opisywano leczenie za pomocą pulsów z metyloprednizolonu, dożylnych wlewów preparatów immunoglobulin, plazmaferezy [3, 8]. Opisywano przypadki nawrotów choroby lub reakcji krzyżowych na inne leki. Empiryczne podawanie antybiotyków lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie jest wskazane w ostrym okresie choroby, ponieważ wskutek niewyjaśnionych reakcji krzyżowych może dojść do pogorszenia stanu chorego [11].

Zespół DRESS należy różnicować z następującymi chorobami: chłoniakami, zakażeniami (EBV, HBV, HCV, CMV, HIV), chorobą Kawasaki, zespołem toksycznej nekrolizy naskórka, zespołami paranowotworowymi, zespołem Stevensa-Johnsona, zespołem wstrząsu toksycznego, zespołem hemofagocytarnym, zespołem hipereozynofilowym, uogólnioną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), toczniem rumieniowatym układowym [1, 3–5, 8, 10, 12].

Opis przypadku

Dziewczynka, lat 5, dotychczas zdrowa, konsultowana była w poradni reumatologicznej z powodu bólów stawu kolanowego prawego z ograniczeniem ruchomości, towarzyszącym stanem podgorączkowym od kilku dni. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność płynu

Tabela I. Kryteria diagnostyczne DRESS (wg Bocquet i wsp., 1996)

Table I. Diagnostic criteria for DRESS (Bocquet et al., 1996)

1. Wysypka skórna
2. Zaburzenia hematologiczne <ul style="list-style-type: none"> eozynofilia $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lub obecność atypowych limfocytów
3. Zajęcie narządów wewnętrznych <ul style="list-style-type: none"> powiększenie węzłów chłonnych ≥ 2 cm średnicy lub zapalenie wątroby (enzymy wątrobowe ≥ 2 N) lub śródmiąższowe zapalenie nerek lub śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie mięśnia sercowego
DRESS rozpoznaje się przy obecności 3 kryteriów

Tabela II. Kryteria diagnostyczne DRESS (wg Shiohary i wsp., 2006)

Table II. Diagnostic criteria for DRESS (Shiohara et al., 2006)

1. Osutka plamisto-grudkowa ponad 3 tygodnie od wprowadzenia leku
2. Limfadenopatia
3. Gorączka (temperatura ciała $> 38^\circ C$)
4. Leukocytoza (leukocyty $> 10 \times 10^9/l$) <ul style="list-style-type: none"> atypowa limfocytoza eozynofilia
5. Zapalenie wątroby (AIAT > 100 j./l)
6. Reaktywacja HHV-6
DRESS rozpoznaje się przy obecności 5 z 6 powyższych kryteriów



Ryc. 1. Plamista, bladnoróżowa, zlewająca się wysypka na tułowiu.

Fig. 1. *Confluent, papular, pale-pink rash on the trunk.*



Ryc. 2. Plamisto-grudkowa wysypka na przedramionach.

Fig. 2. *Maculo-papular rash on the forearms.*

i obrzęk błony maziowej, w wynikach badań laboratoryjnych – niskie parametry stanu zapalnego. U dziecka rozpoznano postać skąpostawową MIZS i w leczeniu zastosowano sulfasalazynę (2 × 1 tabl. à 500 mg) oraz diklofenak. Dolegliwości bólowe ustąpiły, jednak 6 tygodni później dziewczynka zagorączkowała, następnie wystąpiła uogólniona

wysypka drobnoplamista, bez objawów infekcji dróg oddechowych bądź przewodu pokarmowego. Początkowo dziewczynka była leczona klarytromycyną (podejrzanie płonicy) – bez poprawy, wykonane ambulatoryjnie badania wykazały podwyższone parametry stanu zapalnego i obecność urobilinogenu w moczu. Chorą skierowano do szpitala.

W dniu przyjęcia do szpitala stan ogólny dziecka był dość dobry. Pacjentka gorączkowała do 38°C, nie zgłaszała dolegliwości bólowych ze strony układu ruchu. Na skórze tułowia i kończyn górnych zwracała uwagę plamista, zlewająca się wysypka (ryc. 1, 2), dyskretne obrzęki powiek, dłoni oraz stóp. Węzły chłonne szyjne były nieznacznie powiększone, błona śluzowa jamy ustnej zaczerwieniona, język malinowy. Nad polami płucnymi oraz sercem w badaniu osłuchowym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. Wątroba była wyczuwalna 2 cm poniżej prawego łuku żebrowego, śledziona nie była powiększona.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono anemizację (hemoglobina: 9,8 g/dl), eozynofilię (6%), obecność atypowych limfocytów (16%), wydłużony czas protrombinowy (16 s) i trombinowy (23 s), podwyższony współczynnik INR (1,38), podwyższony poziom D-dimerów (7203 µg/l), hiperbilirubinemię (bilirubina całkowita: 3,77 mg/dl; bezpośrednia 3,32 mg/dl), znaczną hipertransaminazemię (AspAT 1700 j./l, AlAT 954 j./l), podwyższone GGTP (382 j./l), hipalbuminemię (31,4 g/l). Stężenie białka C-reaktywnego było nieznacznie zwiększone (1,76 mg/dl), odczyn Bierneckiego – 7 mm/h, leukocytoza – w normie (9,8 K/µl).

W badaniach dodatkowych wykluczono infekcje: EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, parwovirus B19, gruźlicę, zakażenie *Mycoplasma* spp., toksoplazmozę, boreliozę, lambliozę. Nie wykryto czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych i przeciwko cytoplazmie neutrofilów. Posiewy krwi i moczu były jałowe. Badania obrazowe wykazały: w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej – śladowa ilość płynu między pętlami jelit, pogrubiała ściana pęcherzyka żółciowego, nie stwierdzono zaburzeń perfuzji w naczyniach trzewnych, w ECHO serca – niewielka obecność płynu w worku osierdziowym, w RTG klatki piersiowej nie stwierdzono odchyień od normy. Z uwagi na obraz kliniczny, który mógł odpowiadać nietypowej postaci choroby Kawasaki, w 9. dobie gorączki pacjentce przetoczono immunoglobuliny w dawce 2 g/kg m.c. Do czasu otrzymania wyników badań pozostających w opracowaniu stosowano antybiotykoterapię (ceftriakson), w dniu przyjęcia do szpitala odstawiono sulfasalazynę, którą pacjentka przyjmowała od 7 tygodni.

W ciągu następnej doby od przetoczenia immunoglobulin obserwowano ustąpienie gorączki, odnotowano jednak pogorszenie parametrów wątrobowych (wydłużenie czasów krzepnięcia – protrombinowego, trombinowego, zmniejszenie stężenia fibrynogenu, albumin) oraz dalszą anemizację (hemoglobina: 8,9 g/dl), postępującą mało-

pltkowość (137 tys.), zwiększenie stężenia ferrytyny (892 ng/ml) oraz triglicerydów. Pacjentce przetoczono koncentrat krwinek czerwonych i albuminy. W celu wykluczenia zespołu aktywacji makrofaga wykonano biopsję szpiku, nie potwierdzając powyższego rozpoznania. Ekspresja perforyny była prawidłowa. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono eozynofilię (maksymalnie 16%). Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano ogólnoustrojową reakcję nadwrażliwości po sulfasalazynie (zespół DRESS) u dziecka z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. W trakcie dalszej hospitalizacji okresowo dziewczynka zgłaszała bóle stawu kolanowego prawego, obserwowano stopniową normalizację parametrów wątrobowych, ustąpienie zmian na błonach śluzowych oraz wysypki z następczym złuszczeniem dłoni i stóp (ryc. 3).

Dyskusja

Sulfasalazyna jest pochodną sulfonamidów, stanowi połączenie kwasu 5-aminosalicylowego oraz sulfapyridyny. Lek ten wykazuje działanie bakteriostatyczne, przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Crohna, w spondyloartropatiach, MIZS oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów [13].

Spośród działań niepożądanych do najczęstszych należą: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, wysypki skórne, gorączka, nadwrażliwość na światło, zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, eozynofilia). Rzadsze działania niepożądane to: toksyczna martwica rozplywna naskórka, zespół Stevensa i Johnsona, obrzęk twarzy, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie wątroby, bóle stawów i mięśni, neuropatia obwodowa, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół nerczycowy, depresja [14].

W opisanym przypadku sulfasalazyna była odpowiedzialna za wystąpienie ogólnoustrojowej reakcji alergicznej, zespołu charakterystycznych objawów opisanych jako zespół DRESS. Jest to pierwsze doniesienie na temat takiego powikłania w polskiej literaturze. W literaturze światowej istnieje wiele opisów przypadków niewydolności wątroby oraz zespołu DRESS po sulfasalazynie, znane są przypadki piorunującej niewydolności wątroby (wymagającej transplantacji tego narządu), śródmiąższowego zapalenia nerek, zapalenia stawów, zaburzeń hematologicznych, zespołu limfoproliferacyjnego [15–23]. Opisywano również zgony u pacjentów stosujących sulfasalazynę [14]. Uważa się, że nadwrażliwość na lek jest wynikiem nieprawidłowości w produkcji i detoksykacji jego aktywnych metabolitów, defektów hydroksylacji sulfonamidów i akumulacji nitrozamin. Do grupy ryzyka należą chorzy będący „wolnymi acetylatorami”, posiadający genetyczne pre-

dyspozycje, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zespołu DRESS, osoby rasy czarnej, osoby z aktywnym zakażeniem wirusowym [1, 5, 24, 25]. U opisanej pacjentki objawy kliniczne oraz charakterystyczne odchylenia w badaniach dodatkowych pokrywały się z kryteriami zespołu DRESS (tab. I) oraz działaniami niepożądanymi sulfasalazyny. Dodatkowymi czynnikami, które mogły mieć wpływ na ogólnoustrojową reakcję alergiczną i toksyczną, były: zbyt duża dawka sulfasalazyny, ekspozycja na światło, stosowanie diklofenaku, którego jednym z działań niepożądanych jest również hepatotoksyczność [15].

Trudności w rozpoznaniu zespołu wynikały z niecharakterystycznych objawów, które mogły również występować w przebiegu wielu chorób zapalnych i układowych. Przeprowadzono diagnostykę różnicową niewydolności wątroby. Wykluczono czynniki infekcyjne, metaboliczne i naczyniowe. Gorączka, wysypka, zmiany na błonach śluzowych, malinowo-truskawkowy język, limfadenopatia, obrzęki dłoni i stóp początkowo mogły sugerować chorobę Kawasaki. Pacjentka spełniała kryteria kliniczne choroby; pomimo braku zmian w tętnicach wieńcowych, w 9. dobie gorączki przetoczono immunoglobuliny. Na uwagę zasługuje występowanie niskich parametrów stanu zapalnego, co nie jest charakterystyczne dla choroby Kawasaki. Cechy dysfunkcji wątroby – dominujące w obrazie klinicznym pacjentki – nie są typowe dla tej choroby, aczkolwiek opisywane [26].



Ryc. 3. Złuszczenie naskórka stopy.
Fig. 3. Desquamation of the foot skin.

W ciągu pierwszych dni hospitalizacji, mimo odstawienia sulfasalazyny, obserwowano narastające biochemiczne parametry niewydolności wątroby, a także postępującą anemizację, trombocytopenię, zmniejszenie stężenia fibrynogenu, a zwiększenie stężeń ferrytyny oraz triglicerydów. W obrazie klinicznym dominowały: gorączka, hepatomegalia, nieznaczna limfadenopatia. Z powodu podejrzenia zespołu hemofagocytarnego w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej [27] (MIZS, choroba Kawasaki), zespołu DRESS lub zakażenia, wykonano biopsję szpiku, nie stwierdzając cech hemofagocytozy. Obserwowano stopniową samoistną normalizację parametrów wątrobowych, ustąpienie gorączki oraz wysypek. W badaniu przedmiotowym zwracało uwagę nadmierne łuszczenie dłoni i stóp, co mogło być zejściowym objawem infekcji, współistniejącego zapalenia naczyń w przebiegu choroby układowej (jako wyraz uogólnionej odpowiedzi zapalnej) lub alergii. Nie stosowano glikokortykosteroidów, a obserwowana poprawa stanu klinicznego i normalizacja odchyleń od normy w wynikach badań laboratoryjnych związana była z podaniem dziecku IVIG, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [3, 8]. U dziecka nie wykonano badań w kierunku zakażenia wirusem HHV-6 (wg hipotez potencjalny czynnik etiopatogenetyczny), z uwagi na wczesne podanie IVIG (możliwość otrzymania wyniku fałszywie dodatniego? niemiarodajność badania?). Zespół DRESS może być wczesnym nieswoistym objawem chorób układowych tkanki łącznej, lub czynnikiem indukującym chorobę autoimmunizacyjną [21, 28–30]. Schorzenia te niekiedy rozpoznaje się po wielu miesiącach lub latach od ustąpienia objawów DRESS i często mogą nie być one kojarzone z tym zespołem [3]. Na podstawie obserwowanych na początku objawów zapalenia stawów, potwierdzonych badaniem USG, rozpoznano MIZS o początku z zajęciem nielicznej liczby stawów (*oligoarthritis*), a prawidłowe wartości wskaźników laboratoryjnych ostrej fazy są typowe dla tej postaci klinicznej MIZS. Należy pamiętać, że niewydolność wątroby może być również jednym z objawów uogólnionej postaci MIZS [31].

Niezwykłą cechą DRESS, dotychczas niewyjaśnioną, jest występowanie reakcji krzyżowych między wieloma lekami o budowie odmiennej od leku wywołującego, które są stosowane po ujawnieniu choroby [3, 11]. Pacjenci wymagają stałej opieki alergologicznej i immunologicznej.

Podsumowanie

1. Zespół DRESS jest ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu reakcją polekową charakteryzującą się gorączką, zmianami skórными, eozynofilią oraz objawami niewydolności wielonarządowej.
2. U dzieci leczonych sulfasalazyną pojawienie się ww. objawów może być spowodowane ogólnoustrojowymi reak-

cjami nadwrażliwości na leki i wymaga przede wszystkim różnicowania z uogólnionymi zakażeniami bądź chłoniakami.

3. W rozpoznaniu DRESS kluczowe znaczenie ma szczegółowy wywiad lekarski, a w leczeniu odstawienie leku powodującego reakcję nadwrażliwości.

Piśmiennictwo

1. 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; 1: 250-257.
2. Cacoub P, Muesette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-597.
3. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisto L, Bergler-Czop B. Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – zespół nadwrażliwości indukowany lekami. *Post Dermatol Alergol* 2010; 27: 297-302.
4. Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Alergia na leki. Trudny problem dla lekarzy, niebezpieczeństwo dla chorych. *Terapia* 2005; 14: 13-17.
5. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2005; 72: 82-85.
6. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950; 242: 897-898.
7. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137: 301-304.
8. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 703-708.
9. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J* 2006; 47: 237-239.
10. 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: 1-8.
11. Voltolini S, Bignardi D, Minale P, et al. Phenobarbital-induced DIHS and ceftriaxone hypersensitivity reaction: a case of multiple drug allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 62-63.
12. Szewczuk-Bogusławska M, Trypka E. Zespoły nadwrażliwości podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych u osób w wieku podeszłym. *Psychogeriatr Pol* 2006; 3: 221-227
13. Boey ML, Lee E, Feng PH. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Singapore Med J* 1988; 29: 285-288.
14. Pearl RK, Nelson RL, Prasad ML, et al. Serious complications of sulfasalazine. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 201-202.
15. Piñana E, Lei SH, Merino R, et al. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of herpesvirus 6 in an 11-year-old caucasian boy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 36: 365-370.
16. Balci DD, Peker E, Duran N, et al. Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome in a 15-year-old boy associated with human herpesvirus-6 reactivation. *Cutan Ocul Toxicol* 2009; 28: 45-47.

17. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2940-2942.
18. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2197-2202.
19. Jennings PE, Blandford RL, Rosenthal FD. Acute sulphasalazine hepatotoxicity. *Postgrad Med J* 1986; 62: 305-306.
20. Farr M, Symmons DP, Bacon PA. Raised serum alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 798-800.
21. Tung Y, Escutia B, Blanes M, et al. Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome associated with human herpesvirus 6 reactivation and induction of antiphospholipid syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 537-540.
22. Caspi D, Fuchs D, Yaron M. Sulphasalazine induced hepatitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 275-276.
23. Dubey S, Adebajo AO. Lymphoproliferative disorder due to sulphasalazine. *BMJ Case Rep* 2009; 2009. pii: bcr06.2008.0038.
24. Gutkowski K, Hartley M, Kamińska E. Hepatotoksyczność leków – mechanizmy sprawcze. *Przegl Gastroenterol* 2008; 3: 271-275.
25. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23 Suppl 1: 16-24.
26. Grech V, Buttigieg T, Portelli A, et al. Kawasaki disease presenting as hepatitis. *Ann Trop Paediatr* 2007; 27: 303-306.
27. Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Smorzewska-Kiljan A i wsp. Reaktywne zespoły hemofagocytarne u dzieci z chorobami reumatycznymi. *Reumatologia* 2011; 49: 96-107.
28. Vyse T, So AK. Sulphasalazine induced autoimmune syndrome. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 115-116.
29. Borg AA. Sulphasalazine-induced autoimmune abnormalities in patients with rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1097-1098.
30. Laversuch CJ, Collins DA, Charles PJ, et al. Sulphasalazine-induced autoimmune abnormalities in patients with rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 435-439.
31. Schaller J, Beckwith B, Wedgwood RJ. Hepatic involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1970; 77: 203-210.