

# Ciężka reakcja polekowa z eozynofilią (zespół DRESS) u pacjentki przyjmującej niesteroidowe leki przeciwzapalne – opis przypadku

Severe drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs – a case report

**Izabella Klajnowicz, Weronika Urbańska, Andrzej Chciałowski**

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski

**Streszczenie.** W pracy przedstawiono przypadek 36-letniej kobiety z otyłością i nadciśnieniem tętniczym, u której po 4-tygodniowej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi z powodu infekcji górnych dróg oddechowych rozwinął się zespół ogólnoustrojowej reakcji polekowej z eozynofilią (zespół DRESS) pod postacią pokrzywki skórnej, obrzęków oraz dysfunkcji wielonarządowej. Omówiono diagnostykę różnicową i sposoby leczenia.

**Słowa kluczowe:** DRESS, reakcje polekowe, eozynofilia

**Abstract.** The article presents a case of a 36-year-old obese female with hypertension in whom, after 4-week treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs due to upper respiratory tract infection, the Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome (DRESS) developed in form of skin urticaria, edema and multi-organ dysfunction. Differential diagnosis and treatment methods are discussed.

**Key words:** DRESS, drug eruptions, eosinophilia

Nadesłano: 13.05.2020. Przyjęto do druku: 24.06.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (3): 189–192

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**

lek. Izabella Klajnowicz

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii

CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

e-mail: iklajnowicz@wim.mil.pl

## Wstęp

DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) to ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości na leki typu IV przebiegająca z eozynofilią [1-3]. Rozpoznawany jest u 1/1000–1/10 000 osób zażywających leki [2,3], bez względu na wiek i płeć. Wiąże się z dużą śmiertelnością [4,5], najczęściej wskutek niewydolności wątroby lub nerek [2,6,8,12].

Poniżej przedstawiono przypadek 36-letniej kobiety, u której opisywany zespół rozwinął się w trakcie przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z powodu infekcji górnych dróg oddechowych.

## Opis przypadku

36-letnia kobieta z otyłością i nadciśnieniem tętniczym została przyjęta do Kliniki Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM z podejrzeniem ciężkiej reakcji nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Z wywiadu wynikało, że choroba rozpoczęła się w połowie lipca 2019 r. objawami niezytu górnych dróg oddechowych i gorączką do 39,5°C. Po 5 dniach dołączył się silny ból gardła i zlewna plamista wysypka, początkowo na twarzy, a w kolejnych dobach także na tułowiu i kończynach. Ambulatoryjnie lekarz zalecił NLPZ



**Rycina 1.** Zlewna plamista wysypka skórna z obrzękiem tkanki podskórnej w obrębie twarzy i kończyn. Cechy łuszczenia się naskórka i miodowożółte strupy na twarzy.

**Figure 1.** Confluent patchy rash with subcutaneous edema on face and limbs. Epidermis peeling trait and honey-colored crusts on face.

i cefuroksym, jednak z powodu nasilania się zmian skórnych skierował chorą do szpitala z podejrzeniem płonicy. W szpitalu kontynuowano antybiotykoterapię (ceftriakson, klindamycyna) i leczenie przeciwgorączkowe, bez poprawy. Nasilił się obrzęk twarzy i kończyn, a dzień później dołączył świąd czerwieni wargowej i trudności z przełykaniem. Po upływie miesiąca od wystąpienia pierwszych objawów po konsultacji telefonicznej chorą przekazano do Kliniki Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM.

W chwili przyjęcia stan chorej oceniono jako ciężki. Zgłaszała uczucie pieczenia skóry i kłucia w stopach oraz skarżyła się na ból w nadbrzuszu i nudności. Negowała duszność. Stwierdzono znacznie nasilone zmiany zapalne podniebienia i gardła, uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, głównie w obrębie twarzy, zlewną wysypkę plamistą na skórze brzucha, klatki piersiowej i twarzy, z cechami łuszczenia się naskórka na twarzy i dekolcie. Wokół ust i w okolicach przynosowych widoczne

były miodowożółte strupy (ryc. 1.). Czynność serca była miarowa ~100/min, ciśnienie tętnicze 110/70 mm Hg. W obrazie USG narządów jamy brzusznej wyraźna hepato- i splenomegalia. Bez istotnych odchyleń w badaniu echokardiograficznym.

W badaniach laboratoryjnych duża leukocytoza –  $51,3 \times 10^9/l$  (N:  $3,9-9,5 \times 10^9/l$ ), z dużą eozynofilią –  $7100/\mu l$  (N:  $0,03-0,29/\mu l$ ), nieprawidłowy rozmaz krwi obwodowej (obecne limfocyty atypowe: 15%, granulocyty z cechami dysplastycznymi), hipoglikemia 65 mg/dl (N: 74–106 mg/dl), podwyższone markery wątrobowe: ALT do 513 U/l (N: <33 U/l), AST do 287 U/l (N: <31 U/l), GGTP do 208 U/l (N: 5–36 U/l) i wykładniki stanu zapalnego: CRP do 7,9 mg/dl (N: <0,8 mg/dl), PCT 0,65 ng/ml (N: <0,05 ng/ml), zaburzony koagulogram: D-dimery  $4,54 \mu g/ml$  (N: <0,5  $\mu g/ml$ ), APTT do 43,7 s (N: 23–35 s). W posiewie moczu wzrost pałeczki *Escherichia coli*.

Wstępnie ustalono rozpoznanie DRESS.

Ze względu na utrzymującą się pomimo stosowania leków przeciwgorączkowych gorączkę do 39°C w oczekiwaniu na wynik antybiogramu zlecono szerokospektralną antybiotykoterapię (wankomycyna 1 g 2 ×/d, imipenem 500 mg 2 ×/d). W leczeniu stosowano również steroidoterapię systemową (prednizon w dawkach 50 mg 1 ×/d, immunoglobulina ludzka 50 g 1 ×/d [sumarycznie podano 200 g]) i profilaktykę przeciwzakrzepową heparyną drobnocząsteczkową, która najpewniej wywołała przemijającą małopłytkowość  $40 \times 10^9/l$  ( $N: 153\text{--}368 \times 10^9/l$ ).

Z powodu podejrzenia zespołu mieloproliferacyjnego wykonano badanie cytogenetyczne techniką FISH, nie stwierdzając translokacji genu *FIP1L1* i *PDGFRA*, delekcji genu *CHIC2* ani rearanżacji z udziałem genu *PDGFRB*, w tym translokacji t(5;12)(q33;p13), co wykluczało proces rozrostowy szpiku.

Pod wpływem zastosowanego leczenia zmiany skórne stopniowo się cofały, wyniki badań dodatkowych również się normalizowały: leukocyty  $7,67 \times 10^9/l$ , a eozynofilia zmniejszyła się do  $990/\mu l$ . Markery wątrobowe i koagulogram mieściły się w normie. Utrzymywało się nieco podwyższone CRP – 3,8 mg/dl.

Po dwóch tygodniach leczenia z niewielką wysypką grudkowo-plamistą chorą wypisano do domu z rozpoznaniem DRESS i zaleceniem kontynuacji leczenia prednizonem w dawce 50 mg/d, z planem stopniowej redukcji dawki oraz okresowej kontroli ambulatoryjnej.

W domu chora odstawiła całkowicie prednizon i po trzech dniach została ponownie przyjęta do kliniki z powodu gwałtownego nasilenia zmian skórnych. Podanie zwiększonej dawki prednizonu (do 60 mg/d) nie przyniosło oczekiwanego efektu, dlatego po 12 dniach leczenia zdecydowano się na włączenie cyklosporyny (300 mg/d). Dodatkowo ze względu na powstały (najpewniej skutek urazu mechanicznego) stan zapalny skóry i tkanki podskórnej powikłany ropniem okolicy prawej pachwiny włączono również antybiotykoterapię empiryczną (ceftriakson 2 g/d), a następnie po uzyskaniu posiewu z ropnia (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*) celowaną (piperacylina 4 g + tazobaktam 500 mg 3 ×/d i metronidazol 500 mg 3 ×/d).

Po upływie 30 dni leczenia (w tym po 17-dniowej antybiotykoterapii i ponad 20-dniowej terapii cyklosporyną) ustąpiły zmiany skórne i miejscowy stan zapalny skóry (ryc. 2.).

Po wypisie z kliniki chorej zalecono stosowanie między innymi prednizonu (20 mg/d) oraz cyklosporyny (300 mg/d). Pozostała pacjentką poradni przyklinicznej, w której regularnie pojawia się na wizytach kontrolnych.

Ze względu na poprawę stanu klinicznego stopniowo zredukowano dawki leków. Terapię prednizonem zakończono po 3 miesiącach, a cyklosporyną po 5 miesiącach od wypisu z kliniki.



Rycina 2. Stan po ustąpieniu zmian skórnych

Figure 2. Condition upon resolution of lesions

## Omówienie

Lista preparatów, po których może wystąpić DRESS, wciąż się wydłuża (liczy już ponad 50) i choć pierwotnie sądzono, że ryzykiem tym obciążone są tylko leki przeciwdrgawkowe, z czasem opisano go także po antybiotykach, lekach przeciwwirusowych, przeciwzapalnych, przeciwdepresyjnych, allopurynolu, diltiazemie i meksyletynie [3,6-9]. W omawianym przypadku przyczyną był antybiotyk lub NLPZ.

Zespół jest wynikiem dysfunkcji enzymów metabolizujących leki i utrzymywania się we krwi toksycznych związków [5,7], które rozpoczynają kaskadę reakcji zapalnej [3,6], często włącznie z reaktywacją uśpionych w komórkach wirusów (np. HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) [2,3,6,7,10]. Istnieją doniesienia na temat predyspozycji osobniczej do rozwinięcia DRESS, związanej z obecnością określonych alleli zgodności tkankowej HLA.

Objawy występują zazwyczaj w ciągu 1–8 tygodni od włączenia leczenia [2,3,8,11] i przypominają ostrą infekcję (podwyższona temperatura ciała, ból, dysfagia, świąd), następnie rozwija się pełnoobjawowy zespół ze zmianami skórnymi (zlewną, rumieniową wysypką, obejmującą najczęściej twarz, górną część tułowia

i kończyny, często obrzękiem twarzy, pęcherzami i zmianami na śluzówkach), zmianami w obrazie krwi (eozynofilia, atypowe limfocyty) [3,6,11] i zajęciem narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc, mięśni, przewodu pokarmowego, trzustki, śledziony, tarczycy) [2,6,8,12]. Objawy skórne utrzymują się przez długi czas, nawet po szybkim odstawieniu leku. Należy jednak pamiętać, że zespół może przebiegać bez osutki skórnej, chociaż taki przebieg należy do rzadkości (do 20% przypadków).

DRESS jest coraz częściej uwzględniany w diagnostyce różnicowej, ale ze względu na konieczność wykluczenia innych jednostek chorobowych o podobnym przebiegu (m.in. infekcje wirusowe i bakteryjne, choroby limfoproliferacyjne, autoimmunologiczne, choroba posurowicza, zespół Stevensa-Johnsona, zespół toksycznej nekrolizy naskórka) [2,3,14] czas do odstawienia szkodliwego leku i włączenia właściwej terapii jest nadal długi. W przypadku opisywanej chorej minął niemal miesiąc, nim ustalono właściwe rozpoznanie.

W leczeniu zaleca się podawanie glikokortykosteroidów [3,13] lub immunoglobulin systemowo, a utrzymanie terapii może być konieczne nawet przez kilka miesięcy. W przypadku braku skuteczności leczenia należy rozważyć wymianę osocza (plazmafereza) oraz zastosowanie N-acetylocysteiny, która jako prekursor glutaminy zaangażowanego w proces detoksykacji może przyspieszać eliminację z ustroju leków, zwłaszcza przeciwdrgawkowych [2,9]. Opisano kilka przypadków ciężkiego DRESS słabo lub wcale niereagującego na glikokortykosteroidy, skutecznie leczonego cyklosporyną [15,16]. U naszej chorej lek ten również okazał się wysoce skuteczny.

Wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie poprawia rokowanie, jednak przebieg często jest ciężki, jak w opisywanym przypadku. Ponad 10% [4,5] przypadków powikłanych jest zgonem.

- Saida S, Yoshida A, Tanaka R, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome-like symptoms following HHV-6 encephalopathy. *Allergol Int*, 2010; 59: 83–86
- Suran FL, Henderson CJ, O'Connor KS. Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatitis – a novel finding. *Am J Dermatopathol*, 2009; 31: 611–613
- Higuchi M, Agatsuma T, Izima M, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial*, 2005; 9: 412–416
- Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2007; 33: 124–133
- Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol. Clin North Am*, 1995; 24: 739–757
- Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy*, 2009; 64: 657–665
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009; 7: 142–162
- Segal AR, Doherty KM, Leggett J, et al. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*, 2007; 120: 1082–1096
- Kuschel SL, Reedy MS. Cyclosporine treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a case report and brief review of the literature. *Pract Dermatol*, 2018: 41–43
- Ton A, Kassab L, Patel A, Dawson N. Severe acute hepatitis in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome resolved following cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8: 398–400

## Piśmiennictwo

- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology*, 2003; 206: 353–356
- Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami – aktualny stan wiedzy, ze zwróceniem uwagi na rolę wirusów opryszczki w etiopatogenezie zespołu. *Post Dermatol Alergol*, 2008; 25: 169–174
- M'rad MB, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome-clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine*, 2009; 88: 131–140
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multi system adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1071–1080
- 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: 250–257
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 683–693