

DRESS syndrom vzniklý při léčbě alopurinolem

David Karásek¹, Jiří Vymětal¹, Lubica Cibíčková¹, Pavel Horák¹, Světlana Brychtová²

¹III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie FN a LF UP Olomouc

²Ústav patologie FN a LF UP Olomouc

Autoři popisují případ pacientky s DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndromem, který vznikl v souvislosti s léčbou alopurinolem. Kromě kožního postižení a typických hematologických projevů měla pacientka akutní selhání ledvin, které si vyžádalo hemodialyzační léčbu. K dalším orgánovým projevům patřilo i postižení jater a pankreatu. Vynechání alopurinolu a komplexní intenzivní léčba včetně lokálního a systémového podávání kortikoidů vedlo k regresi kožních změn, obnovení diurézy a zlepšení renálních funkcí. Došlo také k reparaci ostatních postižených orgánů.

Klíčová slova: DRESS syndrom, alopurinol, akutní selhání ledvin, kortikoidy.

DRESS syndrome induced by allopurinol treatment

The authors describe a case of a female patient suffering from the DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome which was associated with administration of allopurinol. In addition to skin lesions and typical hematological abnormalities, an acute renal failure requiring hemodialysis was detected in the patient. Liver and pancreatic injury was also manifested. Cessation of allopurinol and comprehensive intensive treatment including local and systemic corticosteroids led to a regression of skin lesions, restoration of diuresis, and improvement of renal function. Functions of the other affected organs were restored, too.

Key words: DRESS syndrome, allopurinol, acute renal failure, corticosteroids.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(4): 152–157

Úvod

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom je vzácný, potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek některých léků, jež vzniká u predisponovaných jedinců. Zahrnuje kožní projevy, hematologické abnormality, lymfadenopatii a/nebo postižení vnitřních orgánů (1–3). Je také známý jako DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome), nebo se nazývá podle vyvolávajících medikamentů (anticonvulsant hypersensitivity syndrome, phenytoin syndrome, dapsone syndrome, allopurinol syndrome) (1, 3, 4). Mezi léky, které jsou nejčastěji dávány do souvislosti se vznikem DRESS syndromu, patří alopurinol, karbamazepin, lamotrigin, fenytoin, dapson, vankomycin, minocyklin, sulfasalazin a trimethoprim-sulfamethoxazol (5, 6).

kašláním zeleného sputa. Pro tyto potíže byla léčena azitromycinem 500 mg/den po 3 dny. Dlouhodobě užívala betaxolol 20 mg/den, telmisartan 80 mg/den, hydrochlorthiazid 12,5 mg/den, moxonidin 0,3 mg/den a cetirizin 10 mg/den. Pro hyperurikémii u ní byla

asi před měsícem zahájena léčba alopurinolem v dávce 100 mg/den. Nemocná byla po operaci pravého kolenního kloubu a kromě hypertenze další onemocnění neudávala. V minulosti prodělala kožní alergickou reakci po podání penicilinu.

Obrázek 1. Vstupní nález. Makulózní, splývavý exantém, erytém, lamelární olupování a purpura na dolních končetinách



Kazuistika

Anamnéza

Na JIP III. interní kliniky FN Olomouc byla přijata 52letá žena pro akutní selhání ledvin (urea 86,9 mmol/l, kreatinin 2 055 µmol/l), které bylo provázeno výsevem svědivé a pálivé vyrážky postihující většinu těla a dutiny ústní. Bolesti v dutině ústní znemožňovaly příjem potravy a omezovaly příjem tekutin. Dále nemocná trpěla vodnatým průjmem, bez krve. Asi 10 dní měla teplotu a kašel s vy-



Fyzikální vyšetření

Při vstupním vyšetření byla registrována obezita (BMI 29,3), hypertenze 160/100 mmHg a snížená hydratace. Dominoval celotělový splývající exantém s erytémem a deskvamací kůže ve formě lamel – nejvíce na břiše, zádech, horních a dolních končetinách – viz obrázek 1. Na DKK byla patrná i kožní purpura a v dutině ústní byly přítomné pablány a příškvary, které omezovaly polykání a mluvení pacientky. Ostatní fyzikální nález byl normální.

Laboratorní nálezy

V laboratorním nálezu dominovalo již zmíněné selhání ledvin (glomerulární filtrace dle MDRD 0,03 ml/s) s hyperkalémií (7,46 mmol/l), hyperurikémií (1 090 μ mol/l) a metabolickou acidózou (pH 7,1 BE -20,5 mmol/l). Přičemž ledviny se při ultrazvukovém vyšetření velice kostně jevily v horním pásmu normy a měly vyšší echogenitu parenchymu. V močovém sedimentu byl celkem chudý nález (erytrocyty 48, leukocyty 28, bakterie 2, kvasinky 3, epitelie 2) provázený malou proteinurií (+/-, odpad bílkoviny v moči za 24 h byl v dalších dnech 0,2 g).

Ostatní vyšetření prokázala další orgánové postižení – hepatopatii s dominující anikterickou cholestázou a pankreatitidu – viz tabulka 1. Sonograficky byla játra nezhvětšená, homogenní s vyšší echogenitou a pankreas měl mírně hrubší strukturu, bez ložiskových změn. Na rtg plic nešlo vyloučit zánětlivou infiltraci vlevo parakardiálně a cévní kresba byla akcentovaná. Echokardiografie transtorakální a následně i jícnová ukázala pouze poruchu diastolické relaxace normokinetické, nezhvětšené levé komory s normální ejekční frakcí, bez hypertrofie. Také ostatní srdeční oddíly nebyly zvětšené a perikard byl bez tekutiny. Vyšetření nezjistilo eventuální chlopenní vadu, přítomnost vegetací, trombů či plicní hypertenze. Kromě sinusové tachykardie bylo EKG bez diagnostických změn.

Charakteristické se ukázaly změny v krevním obraze – neutrofilní leukocytóza s posunem doleva ($15,37 \times 10^9$ /l, neutrofilní segmenty 51 %, tyčie 15 %) a eosinofilie (absolutní počet $3,26 \times 10^9$ /l, tj. 21 %). Také další markery zánětu byly zvýšené (FW 37/82 arb.j., CRP 73,1 mg/l), hladina prokalcitoninu však zůstala normální (0,36 μ g/l). Normální byly také koncentrace laktátu, amoniaku, imunoglobulinů, fibrinogenu a antitrombinu III. Koagulační vyšetření neprokázalo koagulopatii (INR 1,23, aPTT 29,2 s), jen výraznou elevaci D-dimerů (2 824 mg/l).

Léčba a průběh onemocnění

Vzhledem k akutnímu anurickému selhání ledvin nemocná iniciálně podstoupila kromě komplexní konzervativní léčby také hemodialýzu (celkem 5x). Kortikoidy byly aplikovány lokálně na kožní projevy (mometason + unguentum leniens plošně, betametason na více postižená místa) a také systémově (methylprednisolon 1,5 mg/kg za den). Kvůli močové infekci (moč – *Klebsiella pneumoniae* 10^7 /ml, *Candida albicans* 10^5 /ml) a rozsáhlému sooru (výtěr z krku i sputum – *Candida albicans*) se léčba rozšířila i o ciprofloxacin 400 mg/den a flukonazol 200 mg/den. Tento terapeutický postup vedl k regresi kožních (viz obrázek 2) a slizničních změn, obnovení diurézy s pře-

chodnou polyurickou fází a zlepšením renálních funkcí. Došlo také k úpravě jaterních testů, amylázy a lipázy – viz tabulka 1. Kontrolní snímek plic byl bez infiltrace, cévní kresba přiměřená.

Výsledek kožní biopsie koreloval s nálezem popisovaným u DRESS syndromu – viz obrázek 3. Metodou PCR byla detekována reaktivace infekce virem HHV-6. Naopak vyšetření na další virové (EBV, CMV, hepatitida A, B, C) mykoplazmové a chlamydiové infekce byla negativní. Negativní bylo i mikrobiologické vyšetření stolice a vstupní hemokultury. Přechodně se objevila asymptomatická trombocytopenie ($258, 58, 387 \times 10^9$ /l) s pozitivitou protilátek proti trombocytům. Hraničně pozitivní byly některé

Tabulka 1. Hodnoty vybraných parametrů monitorující poškození vnitřních orgánů

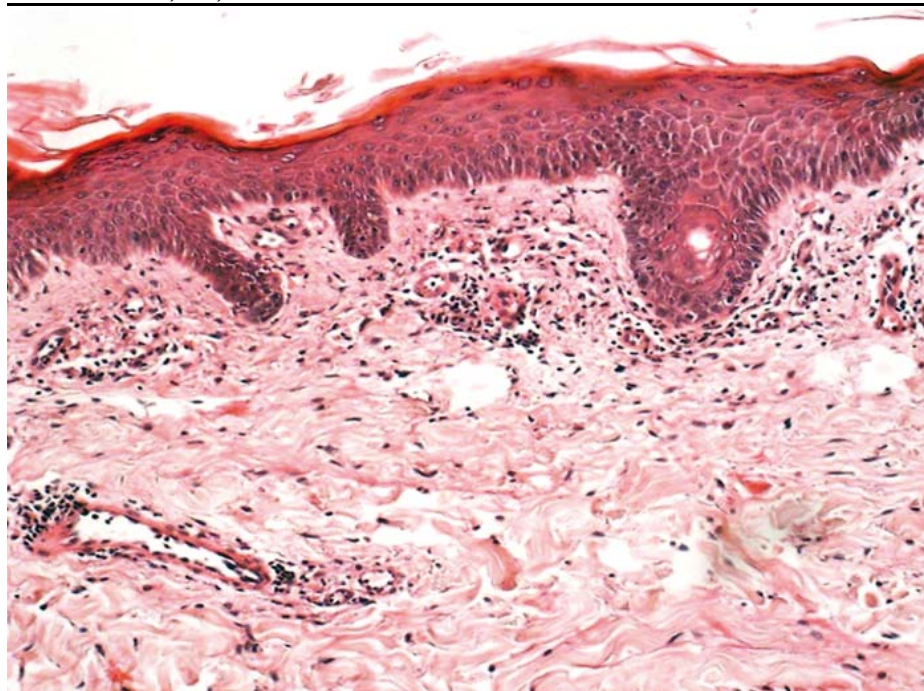
	Vstupně	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden
kreatinin (μ mol/l)	2 055	686	275	230	219
urea (mmol/l)	86,9	36,0	31,1	14,7	14,6
ALT (μ kat/l)	1,27	2,96	1,87	1,12	0,92
AST (μ kat/l)	0,86	1,69	0,36	0,29	0,28
ALP (μ kat/l)	6,07	6,23	3,67	2,27	1,88
GGT (μ kat/l)	4,72	9,95	9,61	4,56	3,21
AMS (μ kat/l)	3,81	19,12	4,59	2,90	2,74
lipáza (μ kat/l)	12,22	> 50,10	27,29	4,85	3,21

ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, ALP = alkalická fosfatáza, GGT = gamaglutamyltransferáza, AMS = amyláza

Obrázek 2. Nález po 10 dnech hospitalizace. Regredující, blednoucí exantém s reziduální deskvamací



Obrázek 3. Kožní biopsie. Epidermis je mírně akantoticky rozšířená s povrchovou hyperkeratózou a fokální spongiózou. V edematózně prosáklém horní kóriu jsou patrně rozšířené kapiláry, kolem nichž je lymfocytární infiltrát s ojedinělými eozinofily a neutrofily. Nejsou známky fibrinoidní nekrózy, trombózy ani extravazace erytrocytů



antinukleární protilátky (anti ds DNA, anti SS-A/Ro, anti Sm, anti Jo-1, anti Scl-70, antinukleosomové protilátky, anticentromerové protilátky), jiné byly negativní (anti ss DNA, anti SS-B/La, anti Sm/RNP, antihistonové protilátky). Dále byly negativní ANCA, anti CCP, anti RA a anti GBM protilátky. Při kontrolních vyšetřeních se postupně znormalizovaly hodnoty všech antinukleárních protilátek.

V druhé fázi se hospitalizace přechodně zkomplikovala kanylovou sepsí. Vzhledem k etiologickému agens (methicilin-oxacilin rezistentní *Staphylococcus aureus*, MRSA v hemokultuře, na konci kanyly, dále ve sputu, výtěru z nosu i krku) bylo nutné podávat vankomycin a následně doxycyklin. Podání těchto léků proběhlo bez komplikací. Kontrolní kultivace (hemokultury, sputum, výtěry z nosu a krku) byly negativní. Po čtyřtýdenní hospitalizaci byla nemocná propuštěna do ambulantní péče. V dalším ambulantním průběhu došlo k úplné reparaci renálních funkcí

(urea 5,2 mmol/l, kreatinin 79 μmol/l) a odeznění kožních projevů. Během šesti měsíců byly glukokortikoidy postupně redukovány a nakonec úplně vysazeny. Pacientka je nadále dispenzarizována v nefrologické poradně III. interní kliniky FN Olomouc.

Diskuze

Zřejmě poprvé byl DRESS syndrom zaznamenán v třicátých letech minulého století, kdy byla zahájena léčba fenytoinem (3). Jde o vzácné onemocnění. Jeho výskyt není přesně znám, nicméně literární data udávají incidenci od 1 případu na 10 000 do 1 na 1 000 podání léků (1, 6). Dospělí jsou postiženi častěji než děti a není rozdíl v pohlaví (6). V jedné prospektivní studii byla u všeobecné populace zaznamenána roční incidence 0,9 na 100 000 obyvatel (7). Frekvence výskytu samozřejmě závisí na druhu podávaného léku.

Jak již bylo zmíněno, DRESS syndrom vzniká nejčastěji po alopurinolu, karbamazepinu,

lamotriginu, fenytoinu, dapsonu, vankomycinu, minocyklinu, sulfasalazinu a trimethoprim-sulfamethoxazolu. Nicméně byl zaznamenán u celé řady dalších léků – viz tabulka 2. Přesný patogenetický mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Předpokládá se vliv geneticky podmíněného abnormálního metabolismu léků, reaktive herpetické infekce a individuální predispozice dané přítomností určitých HLA antigenů (3, 8, 9).

Mutace genů pro enzymy podílející se na detoxikaci léků mohou vést k akumulaci reaktivních metabolitů, které interakcí s buněčnými proteiny spouští imunitní reakci nebo vedou k reaktivaci virové infekce. U DRESS syndromu způsobeného antiepileptiky byla popsána mutace genu pro epoxid hydroxylázu, která detoxikuje arenoxidy – vysoce reaktivní intermediární metabolity aromatických antiepileptik. Arenoxidy způsobují buněčné poškození, formaci nových antigenů a stimulaci T lymfocytů (3, 8). U nemocných léčených sulfonamidy zvyšuje riziko DRESS syndromu abnormální N-acetylase, kdy dochází ke zvýšené produkci toxických metabolitů hydroxylaminu (3). Genetický polymorfismus detoxikačních enzymů je zřejmě odpovědný i za možný rodinný výskyt DRESS syndromu a za jeho vyšší prevalenci u černé rasy (3).

Důležitým faktorem při vzniku klinických symptomů je reaktive herpetické infekce. Především se jedná o infekci virem HHV-6 (human herpes virus 6), která je v souvislosti s DRESS syndromem zmiňována nejčastěji. Byly však dokumentovány i reaktive onemocnění cytomegalovirem (CMV), virem Epstein-Barrové (EBV) a virem HHV-7 (human herpes virus 7) (3, 8). Replikace virů je spojena se vzestupem virové DNA v periferní krvi a vzestupem titru specifických protilátek, což lze využít diagnosticky. Vztah mezi podáváním léku a reaktivací infekce není zcela objasněn. Předpokládá se, že léky navozená imunitní reakce vede ke stimulaci a proliferaci T lymfocytů, v nichž zároveň dochází k ma-

Tabulka 2. Léky asociované se vznikem DRESS syndromu (3, 5, 6, 8, 9)

Antiepileptika	fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, valproát, fenobarbital, primidon, etosuximid, zonisamid
Antimikrobiální léky a sulfonamidy	dapson, trimethoprim-sulfamethoxazol, sulfasalazin, sulfadiazin, vankomycin, minocyklin, ampicilin, amoxicilin, cefotaxim, ceftriaxon, cefadroxil, piperacilin-tazobactam, nitrofurantoin, metronidazol, doxycyklin, streptomycin, ethambutol, izoniazid, pyrazinamid, rifampicin, linezolid, spiramycin, terbinafin, zalcitabin, abacavir, cidofovir, nevirapin, telaprevir, chinin, hydrochlorochin, pyrimethamin
Nesteroidní antiflogistika	piroxicam, naproxen, diklofenak, ibuprofen, fenylobutazon, celecoxib, kyselina acetylsalicylová
Antihypertenziva	kaptopril, enalapril, atenolol, celiprolol, amlodipin, diltiazem
Antidepresiva	amitriptylin, desimipramin, klomipramin, fluoxetin, bupropion
Další léky	alopurinol, azathioprin, soli zlata, omeprazol, esomeprazol, ranitidin, fluidion, olanzapin, stroncium ranelát, epoetin alfa, efalizumab, imatinib, thalidomid, thiamazol, propylthiouracil, mexiletin, klopidoogrel, atorvastatin, spironolakton a další

sivní replikaci herpetických virů, které pak napadají příslušné tkáně (3, 8). Dalším možným mechanismem může být imunosupresivní účinek léků (3, 9). U nemocných s DRESS syndromem bývají snížené sérové hladiny celkových imunoglobulinů IgG, IgA i IgM a nižší počet B lymfocytů. Některé léky (např. karbamazepin, valproát a amoxicilin) zřejmě potencují přímo replikaci viru HHV-6 (8, 9).

Pro podíl imunitně zprostředkované reakce na vzniku DRESS syndromu svědčí některé další skutečnosti. U nemocných bývají pozitivní výsledky specifických kožních testů, které ukazují na vliv pozdní buněčné přecitlivělosti. Během akutní fáze se mění imunoregulační index (poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů) ve prospěch nárůstu CD8+ T lymfocytů (3). Typickým nálezem je eozinofilie, za kterou je odpovědná produkce některých interleukinů (IL-4 a IL-5). Bývají zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor-alpha, IL-6) (3, 8). Pozitivní asociaci určitých haplotypů HLA antigenů s výskytem DRESS syndromu potvrdily farmakogenetické studie. Např. HLA-B*5801 je silně asociován se vznikem onemocnění po alopurinolu, HLA-A*3101 po karbamazepinu a HLA-B*5701 po abacaviru (3, 9). Také určité HLA antigeny 2. třídy (DR3, DQ2) se dávají do souvislosti s výskytem DRESS syndromu při užívání karbamazepinu (3). Předpokládá se, že léky či jejich metabolity se chovají jako hapteny. Po vazbě s určitým typem HLA antigenů stimulují T lymfocyty a spouští kaskádu dějů vedoucích k poškození organismu (8).

Klinické projevy DRESS syndromu zahrnují febrilie, kožní změny, zvětšení mizních uzlin a symptomy vyplývající z poškození různých vnitřních orgánů. Laboratorně je charakteristická eozinofilie a další hematologické abnormality. Onemocnění se většinou vyvine po 3 týdnech až po 3 měsících užívání podezřelého léku (3, 8). Febrilie (38–40°C) předchází kožní manifestaci a trvá několik dnů až týdnů. Zvýšené teploty jsou doprovázeny únavou, nevolností a prodromálním svěděním kůže (3, 8).

Typickým kožním projevem je morbiliformní (drobně makulární či makulopapulární) svědivý exantém (rash), který nejdříve postihuje tváře, horní polovinu trupu a horní končetiny. Později se šíří na dolní polovinu trupu a dolní končetiny (3, 8). Kůže bývá infiltrovaná a indurovaná otokem. Otok je nejvíce patrný v obličeji, hlavně periorbitálně. Na kůži se mohou vytvořit puchýře, buly, sterilní pustuly a purpura. Exantém někdy progreduje v exfoliativní dermatitidu nebo erytrodermii,

tehdy se přidává i tvorba slizničních pablán na rtech, v dutině ústní, na jazyku, tonzilách a v nosohltanu (3). Poškození sliznic dutiny ústní zhoršuje xerostomie přítomná při infiltraci a otoku slinných žláz. Kožní manifestace bývá provázena lokalizovaným nebo mnohočetným zvětšením mizních uzlin, které jsou palpačně citlivé až bolestivé (8).

K nejčastěji postiženým vnitřním orgánům patří játra (50–80%), ledviny (10–30%) a plíce (5–25 % případů) (5). Hepatopatie se většinou projeví asymptomatickou elevací aminotransferáz a/nebo alkalické fosfatázy. Závažnější formy jsou provázené ikterem a hepatomegalií. Histologicky je nalézána hepatitida s nekrozou hepatocytů a granulomatózními infiltráty obsahujícími eozinofily (3). Progrese hyperbilirubinémie, koagulopatie, hyperamonémie a porucha vědomí jsou známkou akutního jaterního selhání, které bývá nejčastější příčinou úmrtí na DRESS syndrom (1, 3, 8). Jsou popsány izolované případy, kdy život nemocného zachránila urgentní transplantace jater (10). Závažnější jaterní poškození je spojeno s užíváním fenytoinu, minocyklinu a dapsonu (3).

Postižení ledvin se projeví zhoršením renálních funkcí, mírnou proteinurií a abnormálním močovým sedimentem, kde jsou příležitostně nalézány eozinofily (3). Histologicky se jedná o akutní tubulointericiální nefritidu s infiltráty lymfocytů, histiocytů a eozinofilů (11). S nefropatií se nejčastěji setkáváme pokud DRESS syndrom vznikne v souvislosti s podáváním alopurinolu, karbamazepinu či dapsonu a u starších nemocných s preexistujícím onemocněním ledvin (3). Většina případů je provázena jen mírnou poruchou renálních funkcí, ale asi v 15 % může jít o akutní selhání ledvin vyžadující hemodialyzační léčbu (3).

Plicní manifestace zahrnuje nespecifické projevy jako kašel a dušnost. Vzácně se může vyvinout respirační insuficience s tachypnoí vyžadující podporu ventilace. Na rtg plic pak bývá obraz intericiální pneumonie až ARDS (acute respiratory distress syndrome) a pleurální výpotky. Plicní postižení je typické pro DRESS syndrom po minocyklinu (3, 8).

Kardiální postižení zahrnuje eosinofilní myokarditidu a perikarditidu. Nejčastěji vzniká po podávání minocyklinu a ampicilinu. Projev se bolestí na hrudi, dušností, tachykardií a hypotenzí. Perikarditida může vyústit v srdeční tamponádu. Na EKG nalézáme typicky difúzní elevace ST úseku a změny T vlny. Mohou být přítomné různé typy arytmií. Echokardiografie zaznamená tekutinu v perikardu, difúzní poruchu kinetiky

a pokles ejekční frakce dilatované levé komory. Jsou zvýšené hladiny troponinu a kreatinkinázy. Akutní nekrotizující eosinofilní myokarditida má více jak 50% mortalitu (3, 8).

Mezi gastrointestinální projevy se řadí průjem při gastroenteritidě a krvácení, které vzniká ze slizničních vředů nejčastěji při reaktivaci CMV infekce (3). Vzácnější je akutní pankreatitida. Poškození pankreatu v rámci herpetické reinfekce se může manifestovat také jako fulminantně vzniklý diabetes mellitus. K neurologickým komplikacím patří meningoencefalitida projevující se bolestí hlavy, poruchami citlivosti, hybnosti, křečemi a poruchou vědomí. Mohou být patrné i izolované parézy hlavových či periferních nervů (8). Při postižení neurohypofýzy byl popsán syndrom nepřímě- řené sekrece antidiuretického hormonu (3). K dalším endokrinopatiím, které se dávají do souvislosti s DRESS syndromem, patří autoimunitní tyreopatie (autoimunitní tyreoiditida i Graves–Basedowova choroba) a insuficience nadledvin (3, 9, 12). Vyvíjejí se až později jako důsledek aktivace imunitního systému. Stejně tak se můžeme následně setkat i s vyšším výskytem jiných autoimunitních onemocnění. Jde např. o diabetes 1. typu, systémový lupus erytematodes nebo o autoimunitní hemolytickou anémii (3, 12, 13).

Laboratorní nálezy odpovídají postižením jednotlivých orgánů (jater, ledvin, plic, pankreatu atd.) a dále jsou přítomné specifické hematologické změny. Bývá patrná výrazná leukocytóza s eosinofilií ($> 1,5 \times 10^9/l$) a s přítomností atypických lymfocytů ($> 5\%$) (3, 8). Iniciálně lze někdy zachytit leukopenii, nebo lymfopenii. Někdy bývá patrná trombocytopenie a anémie. Pancytopenie, horečka a hepatosplenomegalie může být projevem vzácné komplikace – hemofagocytárního syndromu (3). Dále je vhodné vyšetřit reaktivaci herpetické infekce, především virem HHV-6, ale také EBV, CMV a virem HHV-7. Je nutné vyloučit hepatitidy A, B a C, chlamydiovou či mykoplazmovou infekci. Kožní biopsie není specifická, většinou jsou nalézány povrchové lymfocytární infiltráty, hlavně perivaskulárně někdy i s přítomností eosinofilů či atypických lymfocytů a mírná spongióza epidermis (3). Biopsie lymfatických uzlin nejčastěji ukáže benigní lymfoidní hyperplazii. Někdy však může být patrná porucha normální architektiky uzliny s infiltráty atypických polymorfních buněk vyžadující odlišení tohoto pseudolymfomu od skutečného maligního lymfomu (3).

Diagnóza DRESS syndromu není snadná. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit

Tabulka 3. RegiSCAR skórovací systém pro DRESS syndrom (5, 6, 9)

Príznak	ano	ne
Febrilie $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	0	-1
Zvětšení mízních uzlin ($> 1\text{ cm}$, alespoň ve 2 lokalitách)	1	0
Eosinofilie $0,7\text{--}1,49 \times 10^9/\text{l}$, nebo $10\text{--}19,9\%$ při leukopenii	1	2
Atypické lymfocyty	1	0
Kožní rash na více než polovině těla	1	0
Kožní rash v menším rozsahu a zároveň alespoň 2 další kožní příznaky (otok obličeje, purpura, infiltrace, deskvamace)	1	0
Kožní biopsie nabízející jinou diagnózu	-1	0
Postižení jednoho orgánu: játra, ledviny, svaly a/nebo srdce, pankreas, či jiný orgán	1	2
Trvání onemocnění déle než 15 dní	0	-1
Vyloučení jiných příčin (hemokultury, antinukleární protilátky, sérologie na hepatitidy A, B a C, chlamydie, mykoplasmata)	1	0
Součet bodů: < 2 vyloučený, $2\text{--}3$ možný, $4\text{--}6$ pravděpodobný, ≥ 6 prokázaný DRESS syndrom		

infekční (sepe, virové, chlamydiové a mykoplazmové infekce), systémová (systémový lupus erythematoses, dermatomyositida, polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza, Churg-Straussova choroba, Stillova choroba, Kawasakiho syndrom) a nádorová (angioimmunoblastický T buněčný lymfom, Sézaryho syndrom) onemocnění, nebo další závažné polékové reakce (8, 14). Stevens-Johnsonův syndrom vzniká dříve po zahájení užívání léků (většinou po 4–28 dnech), je častější závažné postižení sliznic, není přítomná eosinofilie s atypickými lymfocyty, naopak bývá leukopenie a lymfopenie. Histologické kožní změny ukážou epidermální nekrózu (14). Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza se většinou vyskytne do 3 dnů od lékové expozice. V klinickém obraze dominuje výsev mnohočetných pustul, postižení vnitřních orgánů je vzácné a bývá neutrofilní leukocytóza. Spontánně odezní během několika dní (14). Pro usnadnění diagnózy DRESS syndromu se používají různé skórovací systémy, nejčastěji RegiSCAR (The European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction study group) – tabulka 3 a J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction group) – tabulka 4.

Léčba DRESS syndromu spočívá ve vynechání suspektního léku a u lehčích případů s dominujícím kožním nálezem v podávání topických kortikoidů a symptomatické léčbě (antihistaminika) (8, 9). V závažnějších případech, zvláště při postižení ledvin a plic, se doporučuje systémové podávání kortikoidů (např. prednison v denní dávce $0,5$ až 2 mg/kg). Po klinickém a laboratorním zlepšení je nutné pozvolné snižování dávek, aby se předešlo relapsu onemocnění. Pokud ne-

Tabulka 4. J-SCAR skórovací systém pro DRESS/DIHS syndrom (3, 8, 9)

1. Makulopapulární rash, který vznikl po 3 týdnech podávání suspektního léku
2. Přetrvávání klinických příznaků po vysazení léku
3. Febrilie $> 38^{\circ}\text{C}$
4. Orgánové postižení (elevace transamináz, nebo renální poškození, či postižení jiného orgánu)
5. Leukocytóza $> 11,0 \times 10^9/\text{l}$, nebo eosinofilie $> 1,5 \times 10^9/\text{l}$, nebo atypické lymfocyty $> 5\%$
6. Reaktivace HHV-6 virózy
7. Lymfadenopatie na více místech
DRESS/DIHS syndrom je potvrzen při přítomnosti všech 7 kritérií, pokud je pozitivních jen prvních 5, hovoří se o atypickém DRESS/DIHS syndromu

dojde během několika dní ke zlepšení, lze podat intravenózní pulzy metylprednisolonu (30 mg/kg po 3 dny) (14). U život ohrožujících stavů je spolu s kortikoidy indikována léčba intravenózními imunoglobuliny (2 g/kg po dobu 5 dnů). V případě potvrzení reaktivity virové infekce je možné zvážit podávání antivirotika (ganciklovir, foscarnet, cidofovir). Nicméně toxicita a nežádoucí účinky často limitují jejich užívání a navíc některé mohou vést k DRESS syndromu (9, 14). Obecně se doporučuje vynechat všechny suspektní léky – viz tabulka 2 a omezit podávání jakýchkoliv nových. Plazmaferéza a imunosupresiva (cyklofosamid, cyklosporin, mykofenolát mofetil a rituximab) mohou být potenciálně účinné u steroidně rezistentních forem, zvyšují však riziko infekčních komplikací (14). Součástí terapie je také specifická léčba postižených orgánů (např. hemodialýza, umělá plicní ventilace, či urgentní transplantace jater).

Prognóza DRESS syndromu závisí na jeho závažnosti. Mortalita se udává 5 až 10% (6, 14). Mezi nejčastější příčiny úmrtí patří akutní selhání jater, multiorgánové selhání, fulminantní myokarditida a hemofagocytóza (15). Častou

smrtelnou komplikací je bakteriální nebo mykotická sepe (14). Nicméně u většiny pacientů dojde během několika týdnů ke kompletnímu zhojení. U některých může dojít k relapsu, nebo se u nich vyvinou výše zmíněná autoimunitní onemocnění (3, 8, 9). Proto je vhodné nemocné dispenzarizovat, cíleně pátrat po vývoji auto-proti-láték a včas odhalit časná stadia těchto nemocí (14). Prevencí recidivy DRESS syndromu je doživotní vynechání vyvolávajícího léku. Vzhledem k možnému podílu genetických faktorů na jeho vzniku je vhodné nepodávat suspektní léky ani pokrevným příbuzným postiženého.

V popisovaném případě šlo tedy o DRESS syndrom, který vznikl v souvislosti s užíváním alopurinolu. Mimo kožní postižení bylo nejzávažnějším orgánovým projevem akutní selhání ledvin. Právě závažné renální postižení je pro DRESS syndrom po alopurinolu typické. Vzhledem k lékové anamnéze by mohl připadat v úvahu ještě azitromycin. Ten však nemocná užívala jen krátce před vznikem potíží a navíc nepatří mezi suspektní léky – viz tabulka 2. Klinické a laboratorní projevy onemocnění byly celkem typické, včetně kožní

biopsie a detekce reaktivace HHV-6 virózy. Chyběla jen lymfadenopatie. Adekvátní terapeutický postup vedl k úspěšnému průběhu choroby.

Závěr

DRESS syndrom je závažný, potenciálně letální nežádoucí účinek některých léků. Je třeba na něj myslet, pokud u pacienta, který je léčen suspektním lékem, dojde k výsevu svědivého exantému a objeví se vysoké teploty spolu s poškozením vnitřních orgánů (jater, ledvin, plic atd.) a s výskytem typických hematologických změn (eosinofilní leukocytóza, přítomnost atypických lymfocytů). Léčba spočívá ve vynechání léku, dlouhodobém podávání kortikoidů (eventuálně v kombinaci s intravenózními imunoglobuliny a popřípadě i s antivirotiky proti herpetickým virům) a v komplexní terapii poškozených orgánů.

Literatura

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudo-lymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15: 250–257.
2. 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.
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.e1–14.
4. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826–1832.
5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1071–1080.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124: 588–597.
7. Muller P, Dubreil P, Mahé A, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 478–481.
8. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 577–582.
9. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 15–21.
10. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481–489.
11. 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.
12. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 459–465.
13. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 721–728.
14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.e1–9.
15. 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; 145: 67–72.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie,
endokrinologie FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
david.karasek@fnol.cz
