

Analiza retrospektywna DRESS – reakcji polekowej z eozynofilią i powikłaniami narządowymi

A retrospective study of DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Dorota Mehrholz¹, Anna Emilia Urban², Marta Herstowska²,
Roman Nowicki¹, Wiesław Cubała², Wioletta Barańska-Rybak¹

¹ Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

² Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Summary

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome) is qualified as hypersensitivity reactions to drugs. This syndrome may occur due to any medication intake. There are three main groups of symptoms defining DRESS: skin lesions, hematological abnormalities and internal organ involvement. A retrospective study was performed on a group of 261 patients with drug reactions hospitalized in the Department of Dermatology from 2004 until 2017. There were ten cases of DRESS among 261 hypersensitivity drug reactions observed in the Department. The drug which most frequently caused DRESS in the studied group was carbamazepine – six patients (60%). Lamotrigine was the cause of DRESS in two cases, oxycarbamazepine in one patient and dexketoprofen in one patient. The skin lesions were present in 100% patients. Mainly it was erythematous confluent rash accompanied by face edema. Eosinophilia was noticed in 80% of patients and the presence of atypical lymphocytes – in 40%. The main infiltrate organ was liver. DRESS diagnosis should be taken into consideration especially in patients treated with antiepileptic drugs. Early diagnosis and drug discontinuation can contribute to preventing serious complications of DRESS.

Słowa kluczowe: reakcje polekowe, leki przeciwdrgawkowe, DRESS

Key words: drug eruptions, anticonvulsants, DRESS

Wstęp

Reakcje nadwrażliwości na leki są ciągle aktualnym problemem dla lekarzy praktyków i badaczy. Szacuje się, że w Europie rocznie umiera z tego powodu 197 000 osób. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Bouvy'ego i wsp. aż 3,5% hospitalizacji w Europie spowodowanych jest reakcjami polekowymi [1].

Reakcje polekowe mogą wynikać z: farmakodynamiki substancji aktywnej, reakcji alergicznej na składniki preparatu lub też być całkowicie nieprzewidywalną reakcją idiosynkrazji [2]. Nadwrażliwość na leki może dotyczyć każdego narządu, przy czym od 5 do 15% wszystkich reakcji objawia się na skórze [3]. Czynnikiem decydującymi o rozpoznaniu reakcji polekowej są: rodzaj objawów skórnych, czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszych objawów oraz obecność objawów dodatkowych. Dobrze znanymi jednostkami chorobowymi o etiologii polekowej są: pokrzywka z obrzękiem naczynioruchowym, osutka plamistogrudkowa, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa–Johnsona czy też toksyczna nekroliza naskórka [2]. Mniej znany, jednakże najczęściej opisywany po stosowaniu leków przeciwdrgawkowych, jest DRESS (zespół nadwrażliwości na leki, *Drug Reaction with Eosinophilia with Systemic Symptoms*). Jest to zespół zaliczany do typowych powikłań polekowych [3].

Zespół DRESS został opisany po raz pierwszy przez Saltzsteina i Ackerman jako reakcja nadwrażliwości po podaniu fenytoiny i innych leków przeciwpadaczkowych [4]. Wówczas DRESS określano zespołem nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe [5]. Podobne objawy zaobserwowano również po zastosowaniu: allopurinolu, cefalosporyn, leków przeciwzapalnych, sulfonów i innych preparatów [6, 7]. W związku z tym powstały inne nazwy, takie jak: DIHS (*Drug Inducted Hypersensitivity Syndrome*), DRESS/DIHS, HSS (*Hypersensitivity Syndrome*), HSS/DRESS, *Dapsone Syndrome* itp. [8, 9]. Obecnie używa się nazwy DRESS, która jest stosowana przez zespół badający reakcje polekowe RegiSCAR [6].

Zespół nadwrażliwości na leki występuje z częstością wahającą się od 1/1000 do 1/10000 osób zażywających leki, przy czym śmiertelność w przebiegu DRESS sięga 10% [6]. Spośród innych skórnych reakcji polekowych DRESS wyróżnia bardzo duże prawdopodobieństwo wystąpienia objawów pozaskórnych, których intensywność decyduje o tak dużej śmiertelności.

Schorzenie może charakteryzować różnorodny obraz kliniczny. Istnieją trzy główne grupy objawów DRESS: zmiany skórne, odchylenia w obrazie krwi, a także objawy zajęcia narządów wewnętrznych [6]. Wykwity skórne typowe dla DRESS to ostra rumieniowa lub krwotoczna wysypka z tendencją do zlewania, której może towarzyszyć obrzęk twarzy. W fazie gojenia zmian skórnych występuje drobnopłatkowe złuszczenie naskórka. W obrazie klinicznym choroby mogą być obecne wykwity charakterystyczne dla innych dermatoz, w tym skórnych reakcji nadwrażliwości: bąble pokrzywkowe, zmiany o typie tarczy strzelniczej – typowe dla rumienia wielopostaciowego i zespołu Stevensa–Johnsona, grudki, krostki, a nawet zmiany pęcherzowe czy też liszajowacenie. Możliwa jest również forma DRESS przebiegająca bez objawów skórnych [6, 10].

Kolejna grupa objawów to występowanie zmian w obrazie krwi, najbardziej charakterystyczne to eozynofilia oraz obecność atypowych limfocytów w rozmazie [11]. Oprócz typowych objawów hematologicznych DRESS mogą wystąpić: leukocytoza, monocytoza i neutrofilia [6].

Zajęcie narządów wewnętrznych dopełnia obrazu klinicznego DRESS. Najczęściej objawy chorobowe dotyczą: wątroby, nerek, płuc i mięśni, przy czym odnotowano również zajęcie trzustki, przewodu pokarmowego oraz śledziony [9]. Zajęcie narządów diagnozowane jest na podstawie podwyższenia parametrów laboratoryjnych świadczą-

cych o występowaniu stanu zapalnego w obrębie narządu oraz obecności typowych objawów ze strony poszczególnych układów narządów.

Różnorodność objawów oraz brak jednoznacznego markera diagnostycznego sprawiają, że diagnostyka zespołów nadwrażliwości na leki budzi wiele wątpliwości i może być wyzwaniem dla lekarzy. DRESS powinno być rozpoznaniem z wykluczenia, ponieważ obraz kliniczny zespołu może przypominać nowotwór układu krwiotwórczego, posocznicę, ostrą infekcję wirusową lub też zespół Stevensa–Johnsona [6, 12–14]. Dlatego do rozpoznania DRESS należy używać kryteriów diagnostycznych. Szczegółowe kryteria, takie jak RegiSCAR, wykazują wysoką przydatność do badań klinicznych, natomiast w codziennej praktyce wystarczające wydają się kryteria Bocqueta [15].

Celem pracy była analiza częstości występowania DRESS wśród pacjentów leczonych w Klinice Dermatologii z powodu reakcji polekowych.

Material i metody

Przeszukano bazę danych pacjentów kliniki z zastosowaniem filtra, jakim było postawione rozpoznanie według ICD-10 (L10.5 – pęcherzyca polekowa, L12 – pemfigoid, L27 – zapalenie skóry wywołane substancjami wprowadzonymi do ustroju, L52 – rumień guzowaty, L51 – rumień wielopostaciowy, L50.0 – pokrzywka alergiczna, D69 – płamica alergiczna). Odnaleziono 304 pacjentów – odpowiednio: 5, 7, 125, 14, 25, 33, 90 i 5 w każdej podgrupie. Do dalszej analizy zakwalifikowano pacjentów z udowodnioną w dokumentacji medycznej etiologią polekową. Przeprowadzono badanie retrospektywne na grupie 261 pacjentów z rozpoznaniem reakcji nadwrażliwości na leki hospitalizowanych w Klinice Dermatologii w latach 2004–2017. Każdą z osób przeanalizowano pod kątem spełnienia kryteriów DRESS: kryteria Bocqueta oraz RegiSCAR (tab. 1), aby zwiększyć obiektywność rozpoznania zespołu DRESS wśród badanych pacjentów. Sprawdzano również czułość kryteriów Bocqueta jako zalecanych do użytku w codziennej praktyce klinicznej [15]. Analizowano obraz kliniczny, przebieg reakcji, dane demograficzne, choroby współistniejące, stosowane leki oraz wdrożone leczenie.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania

Kryteria RegiSCAR						
Czynnik	-1	0	+1	+2	Min.	Max.
Gorączka > 38,5°C	nie	tak			-1	0
Limfadenopatia		nie/NW	tak		0	+1
Eozynofilia						
Eozynofile			700–1499	> 1500	0	+2
% eozynofili jeżeli WBC < 4000			10–19,9%	> 20%		
Atypowe limfocyty		nie/NW	tak		0	+1

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zajęcie skóry Osutka > 50% zajętej pow. ciała Osutka sugerująca DRESS Histopat sugerujący DRESS	nie nie	nie NW NW	> 50% tak		-2	+2
Zajęcie narządów wewnętrznych Wątroba Nerki Płuca Mięśnie Trzustka Inne		nie/NW	Jeden	2 lub więcej	0	+2
Ustąpienie objawów > 15 dni	nie	tak			-1	0
Badania laboratoryjne WZW EBV, CMV Mykoplazma, chlamydia ANA Hodowla krwi Oraz > 3 negatywne		nie	tak		0	+1
					-4	+9
Suma punktów: < 2 wyklucza, 2–3 możliwy, 4–5 prawdopodobny, > 6 potwierdzony						
Kryteria rozpoznania według Bocqueta						
Potwierdzone gdy 1+2+3:						
1. Osutka skórna						
2. Limfadenopatia > 2 cm lub hepatitis (transaminazy > 2razy norma) lub zapalenie nerek lub zapalenie płuc lub zapalenie mięśnia sercowego.						
3. Eozynofilia > 1,5x10 ⁹ /L lub obecność atypowych limfocytów						

Skróty: NW – Nie wykonano badania

Wyniki

W grupie 261 pacjentów zespół DRESS zdiagnozowano u 10 pacjentów. I tak 7 pacjentów spełniło oba kryteria diagnostyczne, 2 pacjentów spełniło kryteria RegiSCAR, natomiast nie spełniło kryteriów Bocqueta, a odwrotna sytuacja wystąpiła w jednym przypadku (tab. 2). Mediana wieku pacjentów to 46 lat, a odchylenie standardowe – 19 lat. Badano 7 kobiet i 3 mężczyzn. Mediana i odchylenie standardowe wieku kobiet wynosiły 49 (17), a mężczyzn 40 (22).

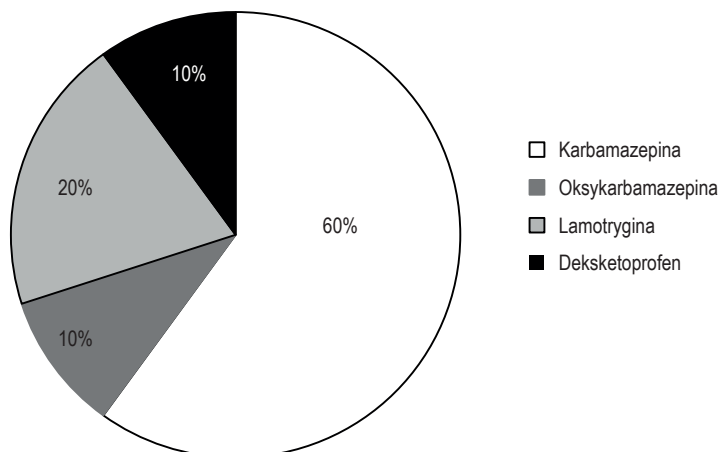
Tabela 2. Informacje o pacjentach

Nr	Wiek	Płeć	Lek wywołujący DRESS – najbardziej prawdopodobny Inne przyjmowane leki	Wskazanie do podania leku	Czas od pierwszego zażycia leku do pierwszych objawów	Spełnienie kryteriów RegiSCAR /Bocqueta
1	74	k	karbamazepina, amoksycylina, penicylina fenoksymetylowa, trazodon, chlorprotiksen, mianseryna, furosemid,	profilaktyka drgawek	18	+/+
2	47	k	karbamazepina, sulfometoksazol+trimetoprim, ketoprofen, tramadol, naproksen, paracetamol+kodeina, amitryptylina	ból neuropatyczny	30	+/-
3	84	k	karbamazepina, furosemid, pantoprazol, metformina, kwas acetylosalicylowy, ramipryl, bisoprolol, hydroksyzyna, rywaroksaban,	padaczka	58	+/+
4	51	k	karbamazepina, lisinopril, diltiazem, lewotyroksyna	ból neuropatyczny	7	+/+
5	59	k	karbamazepina, amitryptylina, wenlafaksyna, lorazepam,	ból neuropatyczny, depresja	42	+/+
6	35	k	karbamazepina, lamotrygina	padaczka	28	+/+
7	45	m	oksykarbamazepina, levetiracetam	padaczka	?	+/+
8	22	m	lamotrygina, olanzapina, kwas walproinowy	schizofrenia	8	-/+
9	44	k	lamotrygina, olanzapina, lewotyroksyna	ChAD	16	+/-
10	35	m	deksketoprofen, propionian flutykazonu, fenoterol, paracetamol	ból lędźwi	5	+/+

Skróty: k – kobieta, m – mężczyzna

Lekiem, który najczęściej wywoływał DRESS w badanej grupie, była karbamazepina – 6 pacjentów (60%). Lamotrygina była czynnikiem sprawczym DRESS w dwóch przypadkach, oksykarbamazepina u jednego pacjenta i deksketoprofen u jednego pacjenta (ryc. 1). Przeciętna stosowana dawka wynosiła 400 mg karbamazepiny (min. 100 mg, max. 900 mg) i 75 mg lamotryginy. Polipragmazja była znaczącym czynnikiem utrudniającym identyfikację leku odpowiedzialnego za wystąpienie objawów zespołu. Wśród badanych pacjentów 90% stosowało kilka leków, niektóre z nich mogą

wywołać DRESS, jednakże uznano, że powstałe zmiany skórne były spowodowane preparatem włączonym najpóźniej.



Rycina 1. Leki powodujące DRESS w badanej grupie pacjentów

W 80% przypadków odnotowano wskazania neurologiczne do stosowania leków powodujących DRESS. W dwóch przypadkach było to wskazanie psychiatryczne. Najczęściej aplikowano karbamazepinę i lamotryginę w leczeniu bólu neuropatycznego i padaczki. Wskazania psychiatryczne obejmowały leczenie schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (tab. 2).

Typowe zmiany skórne pod postacią zlewnej, krwotocznej osutki wystąpiły u 7 pacjentów (fot. 1). W 9 przypadkach zmiany obejmowały całą powierzchnię ciała. U 5 ba-



Fot. 1. Typowe zmiany skórne pod postacią zlewnej, krwotocznej wysypki

danych wykwitom towarzyszył obrzęk twarzy (fot. 2). Drobnopłatkowe złuszczenie wystąpiło w fazie gojenia zmian u 30% pacjentów (fot. 3). Osutka utrzymywała się około 20–30 dni u 60% badanych. Zajęcie śluzówek jamy ustnej i narządów płciowych wystąpiły u jednej osoby (tab. 3).



Fot. 2. Obrzęk twarzy towarzyszący wykwitom skórny



Fot. 3. Drobnopłatkowe złuszczenie w fazie gojenia zmian skórnych

Zmiany obrazu krwi występowały u wszystkich pacjentów. Eozynofilia i obecność limfocytów atypowych, jako najbardziej swoiste dla DRESS parametry hematologicz-

ne, były obecne odpowiednio w 80% i 40% przypadków. Spośród innych odchyień najczęściej występowała monocytoza (tab. 3).

Zajęcie narządowe wystąpiło u wszystkich pacjentów. Wątroba była najczęściej zajmowanym przez proces chorobowy narządem (80% pacjentów) (tab.3).

Tabela 3. Objawy DRESS

Objawy	Liczba pacjentów	Odsetek
Gorączka > 38,5°C	6	60%
Limfadenopatia	6	60%
Odchylenia hematologiczne	10	100%
Eozynofilia	9	90%
stopień 2 (> 1500 uL-1)	7	70%
stopień 1 (700–1499uL-1)	2	20%
Atypowe limfocyty	4	40%
Leukocytoza > 10 000uL-1	4	40%
Neutrofilia > 7000uL-1	3	30%
Limfocytoza > 4000uL-1	3	30%
Monocytoza > 1000uL-1	6	60%
Trombocytoza > 400 000uL-1	2	20%
Trombocytopenia < 100 000uL-1	1	10%
Objawy skórne	10	100%
Wysypka zajmująca > 50% pow. ciała	9	90%
Typowa wysypka	7	70%
Obrzęk twarzy	5	50%
Plamisto-grudkowa monomorficzna wysypka	7	70%
Plamisto-grudkowa polimorficzna wysypka	2	20%
Bąble pokrzywkowe	0	0%
Złuszczenie	3	30%
Liszajowacenie	0	0%
Krostki	1	10%
Zaczerwienienie	0	0%
Naciezione blaszki	0	0%
Pęcherze	0	0%
Zmiany o typie tarczy strzelniczej	0	0%
Zmiany wypryskowe	0	0%
Czas trwania choroby > 15 dni	6	60%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zmiany na śluzówkach	1	10%
Jama ustna/gardło/krtkań	1	10%
Spojówki	0	0%
Narządy płciowe	1	10%
Inne	0	0%
Zajęcie narządów wewnętrznych		
1 narząd zajęty	5	50%
2 narządy zajęte	3	30%
> 2 narządy zajęte	2	20%
Wątroba	8	80%
Nerki	3	30%
Płuca	2	20%
Mięśnie/serce	3	30%
Śledziona	0	0%
Trzustka	0	0%
Inne	4	40%
Czas trwania DRESS > 15 dni	5	50%

Źródło: Kardaun i wsp. (2013) [6].

Objawy prodromalne wystąpiły u 6 pacjentów. Gorączka poprzedzała pojawienie się zmian skórnych od 2 do 5 dni w 5 przypadkach. W 3 przypadkach obserwowano ból, a w 2 dysfagię. W badanej przez nas grupie objawy prodromalne DRESS zostały mylnie rozpoznane jako infekcja bakteryjna, w 5 przypadkach włączono antybiotykoterapię empiryczną, nie osiągając poprawy stanu zdrowia.

U wszystkich badanych pacjentów była to pierwsza reakcja nadwrażliwości na leki w życiu.

Dyskusja

Dane wskazują, że DRESS występuje z taką samą częstością u obu płci i nie ma związku z wiekiem [6, 16]. Wyniki przeprowadzonej w naszej klinice analizy wskazują, że najbardziej narażeni są pacjenci w piątej dekadzie życia.

Uważa się, że istotnym czynnikiem patogenetycznym DRESS jest zaburzenie metabolizmu leków związane z ilościowym lub jakościowym deficytem enzymów. Najczęściej dochodzi do defektu dehydrogenazy epoksydowej, w wyniku czego zmienia się metabolizm preparatów zawierających pierścień aromatyczny, takich jak np. karbamazepina i lamotrygina. Tłumaczy to, dlaczego u pacjentów uwrażliwionych na związki spokrewnione chemicznie istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowej [17, 18].

Wpływ na wystąpienie reakcji alergicznych mogą mieć współistniejące zakażenia, np. wirusem cytomegalii, wirusem Epsteina–Barr, HIV czy wirusami hepatotropowymi. Uważa się, że zmiany skórne pojawiające się w przebiegu DRESS mogą być spowodowane opaczną reakcją układu immunologicznego pobudzonego reaktywacją infekcji wirusowej. Wirusy odgrywające główną rolę to: HHV6 (Human Herpesvirus 6), HHV7 (Human Herpesvirus 7), EBV (Epstein–Barr Virus) i CMV (Cytomegalovirus) [19, 20].

Co więcej, istnieje genetyczna predyspozycja do wystąpienia DRESS związana z obecnością określonych alleli zgodności tkankowej HLA typowych dla danej grupy etnicznej, warunkująca zaburzoną odpowiedź układu immunologicznego. Obecnie szuka się haplotypów, które zwiększają osobniczą predyspozycję do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki. Badania mają na celu indywidualizację terapii dla poszczególnych pacjentów, co zmniejszyłoby liczbę działań niepożądanych [21]. Wyniki badania retrospektywnego ujawniły silną korelację pomiędzy ilością reakcji skórnych spowodowanych stosowaniem karbamazepiny a obecnością haplotypu HLA-B*1502. Częstość tego allelu jest znacząco większa w populacji azjatyckiej, gdzie ilość skórnych reakcji nadwrażliwości jest większa [22]. W niektórych doniesieniach sugeruje się występowanie rodzinne zespołu. Udowodniono, że obecność HLA-A*31:01 zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia DRESS u pacjenta [21].

DRESS charakteryzuje się długim okresem latencji pomiędzy włączeniem leku a wystąpieniem objawów nadwrażliwości. W ciągu 1–8 tygodni (w naszej grupie 3.–4. tydzień) po podaniu leku dochodzi do wystąpienia plamisto-grudkowej wysypki oraz gorączki, powiększenia węzłów chłonnych, zajęcia narządów (nerek, wątroby) i eozynofilii. Gorączka i objawy skórne to objawy obecne u 80% pacjentów z DRESS, co jest zgodne z wynikami osiągniętymi w badaniu. Charakterystyczne są zmiany zlewne, obrzękowo-rumieniowe. Często występuje obrzęk twarzy. Może się również pojawić plamica, a niekiedy mocno napięte pęcherze czy też krosty. Czasem dołącza się złuszczenie, współistniejące niekiedy z zajęciem błon śluzowych. Pacjenci mają uogólnioną limfadenopatię, dochodzi również do zajęcia narządów wewnętrznych (zapalenie wątroby, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia oraz zapalenie nerek) [16]. Ponadto, jak wskazują Sutton i wsp. [23], przypuszcza się, że fenotyp zmian skórnych u pacjentów z DRESS może korelować ze stopniem uszkodzenia wątroby, co może pomóc w ocenie rokowania. Przy uszkodzeniu wątroby spowodowanym lekami obserwuje się bowiem martwice komórek wątroby, które mogą być lustrzanymi zmianami zachodzącymi w naskórku. Zjawisko to można tłumaczyć indukcją receptora pregnanu X (PXR) przez karbamazepinę. Receptor znajduje się w przewodzie pokarmowym, wątrobie oraz limfocytach, co może pośrednio tłumaczyć występowanie objawów nadwrażliwości w tych właśnie narządach i komórkach (atypowe limfocyty, uszkodzenie wątroby, nudności i wymioty – przewód pokarmowy). Podobne właściwości ma również fenobarbital [17]. Niestety, teoria nie tłumaczy, dlaczego powyższe zmiany dotyczą również leków nieindukujących tego receptora.

Objawy skórne utrzymują się przez długi czas, jeżeli trwa to krócej, powinno się zweryfikować rozpoznanie. Symptomy również obserwuje się około 3 tygodni i nie ustępują nawet po szybkim odstawieniu preparatu. Powtórne włączenie tego samego leku lub substancji reagującej krzyżowo powoduje rozwinięcie objawów nawet po

kilku godzinach [9]. W badanej grupie stwierdzono też długi okres pomiędzy pierwszym zażyciem leku a pojawieniem się objawów DRESS, natomiast nie odnotowano obecności reakcji krzyżowej.

Prospektywne badanie przypadków DRESS wykazało, że istnieje grupa objawów prodromalnych, pojawiających się przed wystąpieniem pierwszych zmian skórnych, takich jak: gorączka, dysfagia, świąd i ból [6]. Ponadto warto zwrócić uwagę na to, że objawy prodromalne DRESS mogą sugerować ostrą infekcję. Wyniki naszej pracy to potwierdzają, gdyż większości pacjentów, u których wystąpiły gorączka, ból i zaburzenia połykania, zanim pojawiły się zmiany skórne, zlecono antybiotyki. Wydaje się, że większa wiedza na temat DRESS mogłaby przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania i uniknięcia niepotrzebnej antybiotykoterapii.

Nie istnieją wytyczne odnośnie leczenia DRESS. Najistotniejszym elementem leczenia reakcji polekowych jest odstawienie wszystkich możliwych leków. Powszechnie akceptowanymi i stosowanymi lekami w terapii DRESS są steroidy. W 2015 roku ukazała się praca Funck-Brentana i wsp. [7], w której zalecane jest stosowanie steroidów miejscowych w łagodnych przypadkach, natomiast leczenie systemowe w ciężkich postaciach DRESS. Terapia steroidami miejscowymi wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań w postaci sepsy. W związku z doniesieniami na temat patogenezы DRESS związanego z obecnością reaktywacji infekcji wirusowej zasadne wydaje się stosowanie leków przeciwwirusowych, takich jak walgancyklowir. Leczenie powinno obejmować również stosowanie N-acetylocysteiny oraz prednizonu [11, 24].

Ciągle brak jest europejskich danych epidemiologicznych na temat grup leków powodujących reakcje nadwrażliwości na leki, przy czym statystyki dotyczące zapadalności, śmiertelności oraz liczby hospitalizacji są alarmujące [1]. W Chinach przeprowadzono badania dotyczące rodzajów grup leków powodujących odczyn polekowe wymagające hospitalizacji [25]. Okazało się, że na liście najczęściej powodujących reakcje nadwrażliwości znalazły się kolejno: allopurinol, amoksycylina, cefalosporyny, leki przeciwpadaczkowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Wśród leków powodujących poważne reakcje polekowe na pierwszym miejscu wymieniane były leki przeciwdrgawkowe [25]. Według innych źródeł skórne reakcje nadwrażliwości występują u nawet 2–5% pacjentów leczonych lekami psychotropowymi [26].

Zespół DRESS/DIHS to powikłanie opisywane głównie po lekach przeciwdrgawkowych, przy czym występuje również po: sulfonamidach i sulfonach, antybiotykach, allopurinolu [9]. W literaturze przedmiotu spotykamy pojedyncze doniesienia na temat DRESS wyindukowanego przez ziprazidon – atypowy lek przeciwpsychotyczny [27]. Ponadto wskazuje się na możliwość wystąpienia zespołu nadwrażliwości na leki w trakcie leczenia lekami przeciwddepresyjnymi, zarówno trójcyklicznymi, jak i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) [28, 29].

Leki przeciwdrgawkowe stosowane obecnie należą do różnych grup preparatów pod względem budowy i farmakodynamiki. Najbardziej popularne grupy leków o działaniu przeciwdrgawkowym to: benzodiazepiny będące agonistami receptorów GABAergicznych (np. midazolam, diazepam), napięciозależne blokery kanałów sodowych zawierające pierścień aromatyczny (np. karbamazepina, fenytoina, lamotrygina), napięciозależne blokery kanałów sodowych nieposiadające pierścienia aromatycznego

w swojej budowie (kwas walproinowy) czy też topiramat – lek o wielokierunkowym mechanizmie działania [17].

DRESS/DIHS w grupie leków przeciwdrgawkowych najczęściej występuje po: karbamazepinie (50%), fenytoinie (40%) oraz lamotryginie 10% [30]. W badaniu Avanciniego i wsp. fenytoina była najczęstszym czynnikiem sprawczym (44%), a karbamazepina odpowiadała za 30% takich przypadków [9]. Do leków, które mogą wywołać DRESS, zaliczamy te leki przeciwpadaczkowe, które zawierają w swojej cząsteczce pierścień aromatyczny [30]. Decyduje o tym rodzaj metabolizmu leków [17]. Leki niezawierające grupy arylowej, np. kwas walproinowy czy topiramat, dużo rzadziej wywołują DRESS [17]. Potwierdzają to wyniki naszego badania, gdyż najczęstszymi lekami indukującymi DRESS w badanej grupie pacjentów były karbamazepina i lamotrygina, które zawierają grupę arylową. Fenytoina jest coraz rzadziej aplikowanym lekiem, najprawdopodobniej dlatego nie zaobserwowano DRESS spowodowanego tym preparatem.

Jeśli chodzi o stabilizatory nastroju, najwięcej publikacji dotyczy reakcji skórnych spowodowanych karbamazepiną. Większość objawów niepożądanych ustępuje w ciągu kilku dni lub tygodni dzięki zmniejszeniu dawki preparatu. Jednakże natychmiastowe odstawienie leku powinno być brane pod uwagę w razie znacznego nasilenia objawów skórnych w trakcie leczenia.

Ryzyko DRESS jest znacznie wyższe wśród pacjentów z wywiadem obciążonym wystąpieniem reakcji nadwrażliwości na inne leki przeciwdrgawkowe. Wytyczne dotyczące leczenia lamotryginą wskazują, że częstość wystąpienia poważnych reakcji skórnych wynosi 1/500 pacjentów i dotyczy pierwszych 8 tygodni leczenia. Liczba ta znacząco rośnie przy jednoczesnym stosowaniu kwasu walproinowego. W przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na lamotryginę nie zaleca się ponownego włączenia tego preparatu, chyba że korzyści z jego przyjmowania są większe niż ryzyko związane z działaniami niepożądanymi. Warto wspomnieć, że wcześniejsze leczenie lamotryginą lub fenytoiną może powodować indukcję obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu lewetiracetamu [31].

Mniej danych wskazuje na występowanie reakcji nadwrażliwości w przypadku aplikowania kwasu walproinowego lub soli litu. Największe ryzyko pojawienia się takiej reakcji dotyczy pierwszych trzech tygodni leczenia litem. Warto wspomnieć, że zwiększenie dawki litu nie wiąże się z powtórным wystąpieniem reakcji nadwrażliwości [32]. Na szczęście pacjenci, którzy doświadczyli skórnej reakcji nadwrażliwości spowodowanej stabilizatorami nastroju, mogą być leczeni atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak olanzapina, kwetiapina czy risperidon. W przypadku tych leków ryzyko wystąpienia skórnej reakcji nadwrażliwości jest minimalne [20].

Mimo iż w dostępnej literaturze przedmiotu nie ma wielu doniesień na temat ciężkich reakcji polekowych, w tym DRESS, spowodowanych lekami przeciwdepresyjnymi, trzeba pamiętać także o tej grupie leków. Opublikowano kilka opisów przypadków zespołu nadwrażliwości wyindukowanego przez trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, w tym jeden przypadek spowodowany był amitryptyliną [28]. Odnotowano pojedynczy przypadek DRESS wywołany klomipraminą, który manifestował się obecnością objawów niewydolności oddechowej [29].

W literaturze przedmiotu znaleziono przypadki DRESS wywołane SSRI: citalopramem i fluoksetyną. SSRI ze względu na większe bezpieczeństwo, lepszą tolerancję oraz profil metaboliczny, a także mniejszą ilość działań niepożądanych są lekami pierwszego rzutu w przypadku zaburzeń ze spektrum depresji oraz zaburzeń lękowych [33].

Podsumowanie

Wystąpienie DRESS powinno być brane pod uwagę w przypadku wystąpienia gorączki, eozynofilii, zmian narządowych i skórnych u pacjentów leczonych głównie lekami przeciwdrgawkowymi. Pozwoli to na uniknięcie powikłań narządowych i kosztownych hospitalizacji pacjentów.

Czas od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się pierwszych objawów skórnych DRESS wynosi ponad 20 dni, co zmusza do większej czujności lekarza w poszukiwaniu przyczyny wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

W razie wystąpienia reakcji niepożądanego na karbamazepinę lub lamotryginę niezwłocznie należy odstawić lek, gdyż tylko takie postępowanie daje szansę na szybkie ustąpienie objawów. Alternatywnymi lekami do kontynuacji terapii mogą być kwas walproinowy, gabatentyna, wigabatryna lub lewetiracetam.

Piśmiennictwo

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. *Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies*. Drug Saf. 2015; 38: 437–453.
2. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. *Skórne objawy nadwrażliwości na leki*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2009.
3. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M i wsp. *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist?* Br. J. Dermatol. 2007;156: 609–611.
4. Saltzstein SL, Ackerman LV. *Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically pathologically malignant lymphomas*. Cancer. 1959;12: 164–182.
5. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. *Dilantin sensitivity*. N. Engl. J. Med. 1950; 242: 897–898.
6. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D i wsp. *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.
7. Funck-Brentano E, Duong T-A, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J-C i wsp. *Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases*. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 72: 246–252.
8. Güner MD, Tuncbilek S, Akan B, Caliskan-Kartal A. *Two cases with HSS/DRESS syndrome developing after prosthetic joint surgery: Does vancomycin-laden bone cement play a role in this syndrome?* BMJ Case Rep. 2015;28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26021379>.
9. Avancini J, Maragno L, Santi CG, Criado PR. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: Clinical features of 27 patients*. Clin. Exp. Dermatol. 2015; 40: 851–859.

10. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H i wsp. *Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR)*. J. Dermatol. 2015; 42: 276–282.
11. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L i wsp. *The DRESS syndrome: A literature review*. Am. J. Med. 2011; 124: 588–597.
12. Schreiber MM, McGregor JG. *Pseudolymphoma syndrome. A sensitivity to anticonvulsant drugs*. Arch. Dermatol. 1968; 97: 297–300.
13. Lim HY, Huang GKL, Torresi J, Johnson D. *Red herring in returned traveler: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) syndrome mimicking sepsis*. J. Travel Med. 2014; 21: 425–428.
14. Miyagawa F, Hasegawa A, Imoto K, Ogawa K, Kobayashi N, Ito K i wsp. *Differential expression profile of Th1/Th2-associated chemokines characterizes Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS) as distinct entities*. Eur. J. Dermatol. 2015; 25 :87–89.
15. Kim D-H, Koh Y-I. *Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*. Allergy Asthma Immunol. Res. 2014; 6: 216.
16. BurgdorfWHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Dermatologia Braun-Falco*, wyd. 2. Lublin: Czelej; 2011.
17. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P. *Mutschler Farmakologia i toksykologia. Podręcznik*, wyd. 2. Wrocław: MedPharm Polska; 2010.
18. López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-López A, O’Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejía A i wsp. *Prevalence of DRESS syndrome*. Rev. Alerg. Mex. 2014; 61:14–23.
19. Picard D, Janela B, Descamps V, D’Incan M, Courville P, Jacquot S i wsp. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A multiorgan antiviral T cell response*. Sci. Transl. Med. 2010; 2: 46ra62.
20. Chen Y-C, Chang C-Y, Cho Y-T, Chiu H-C, Chu C-Y. *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.
21. Genin E, Chen D-P, Hung S-I, Sekula P, Schumacher M, Chang P-Y i wsp. *HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: An international study and meta-analysis*. Pharmacogenomics J. 2014; 14: 281–288.
22. Zhou P, Zhang S, Wang Y, Yang C, Huang J. *Structural modeling of HLA-B*1502/peptide/carbamazepine/T-cell receptor complex architecture: Implication for the molecular mechanism of carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*. J. Biomol. Struct. Dyn. 2016; 34: 1806–1817.
23. Sutton J, Walsh R, Franklin J. *Pediatric patient with a rash*. West. J. Emerg. Med. 2014; 15: 372–374.
24. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G i wsp. *Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir – a hypothesis*. Med. Sci. Monit. 2012; 18: CS57–62.
25. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, Cao ZH, Sun XF, Xu JH. *Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population*. Clin. Exp. Dermatol. 2011; 36: 135–141.

26. Bliss SA, Warnock JK. *Psychiatric medications: Adverse cutaneous drug reactions*. Clin. Dermatol. 2013; 31: 101–109.
27. Lister JF, Voinov B, Thimothy L, Bean JR. *Drug-induced systemic hypersensitivity reaction associated with ziprasidone*. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35: 478–480.
28. Milionis HJ, Skopelitou A, Elisaf MS. *Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration*. Postgrad. Med. J. 2000; 76: 361–363.
29. Gallego J, Hauss P-A, Salaün M, Picard D, Bota S, Lachkar S i wsp. *DRESS syndrome avec atteinte pulmonaire prédominante sous clomipramine*. Rev. Mal. Respir. 2012; 29: 430–434.
30. Mansur AT, Pekcan Yaşar Ş, Göktay F. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Clinical and laboratory features*. Int. J. Dermatol. 2008; 47: 1184–1189.
31. Alkhotani A, McLachlan RS. *Levetiracetam induced angioedema in a patient with previous anticonvulsant hypersensitivity reaction to phenytoin and lamotrigine*. Seizure. 2012; 21: 407–408.
32. Callaway CL, Hendrie HC, Luby ED. *Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium*. Am. J. Psychiatry. 1968; 124: 1124–1125.
33. Richard MA, Fiszenson F, Jreissati M, Jean Pastor MJ, Grob JJ. *Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy: 2 cases*. Ann. Dermatol. Venereol. 2001; 128: 759–761.

Adres: Dorota Mehrholz
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-402 Gdańsk, ul. Kliniczna 1a

Otrzymano: 17.02.2017
Zrecenzowano: 8.04.2017
Otrzymano po poprawie: 1.05.2017
Przyjęto do druku: 1.06.2017