



# Σύνδρομο DRESS

**Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms**

Μαρία Καραμπέτσου

Ειδικευόμενη ρευματολογικού τμήματος

Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός»

Αθήνα, 06 Μαρτίου 2019

## Ιστορική αναδρομή

- **1938**: 1<sup>η</sup> περιγραφή συνδρόμου ως αντίδραση σε αντιεπιληπτικά φάρμακα τύπου φαινυντοΐνης (*JAMA 1938;111: 1068*)
- **1950**: case report (εμπύρετο-αποφολιδωτική δερματίτιδα και ηπατίτιδα) μετά από λήψη φαινυντοΐνης (***Dilantin hypersensitivity***) (*N. Engl. J. Med 1950; 242: 897*)
- **1950-1996**: συνεχίζεται η αναφορά σχετικών περιπτώσεων, χωρίς όμως ακόμα να έχει αναγνωρισθεί ως σύνδρομο.

## Ιστορική αναδρομή

- **1996:** προτάθηκε ο όρος **DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and systemic symptoms*)** από τους Bocquet et al. (*Semin. Cutan. Med. Surg* 1996;15: 250-257)
- **1997:** αναγνωρίζεται για 1<sup>η</sup> φορά **συσχέτιση** ανάμεσα στην παρουσία του συνδρόμου **DRESS** και αναζωπύρωση **ερπητοϊών** (πχ HHV-6) (*Br. J. Dermatol.*1997; 137: 605)
- **Σήμερα:** το σύνδρομο αυτό αναφέρεται και ως **drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)**

# Σύνδρομο DRESS

- Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IVb σε φαρμακευτικό παράγοντα
- Σπάνιο σύνδρομο (επίπτωση 1/1000 έως 1/10000)
- Δυνητικά θανατηφόρο (θνησιμότητα έως 10%)
- Αφορά κατά κύριο λόγο ενήλικες και δεν υπάρχει επικράτηση φύλου
- Πρόκειται για ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση

# Σύνδρομο DRESS

## Drugs associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Frequently reported
Allopurinol
Carbamazepine
Lamotrigine
Phenytoin
Sulfasalazine
Vancomycin
Minocycline
Dapsone
Sulfamethoxazole
Also reported
Phenindione
Fluindione
Beta-lactam antibiotics
Nevirapine
Olanzapine
Oxcarbazepine
Strontium ranelate
Telaprevir
Lenalidomide

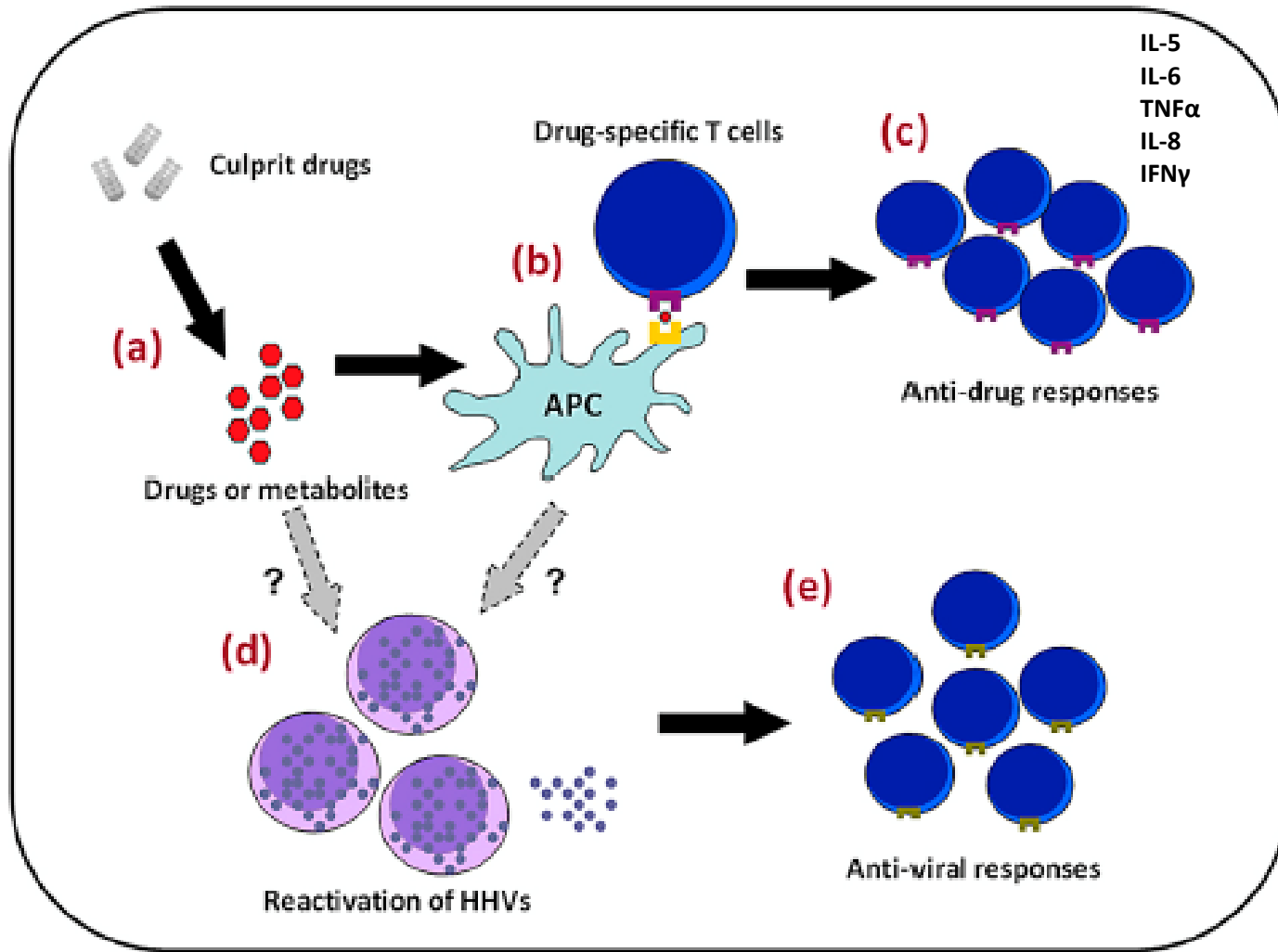
Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα σε **HLA απλότυπους** και την προδιάθεση για εκδήλωση DRESS

*HLA-B\*58:01* ⇒ Αλλοπουρινόλη

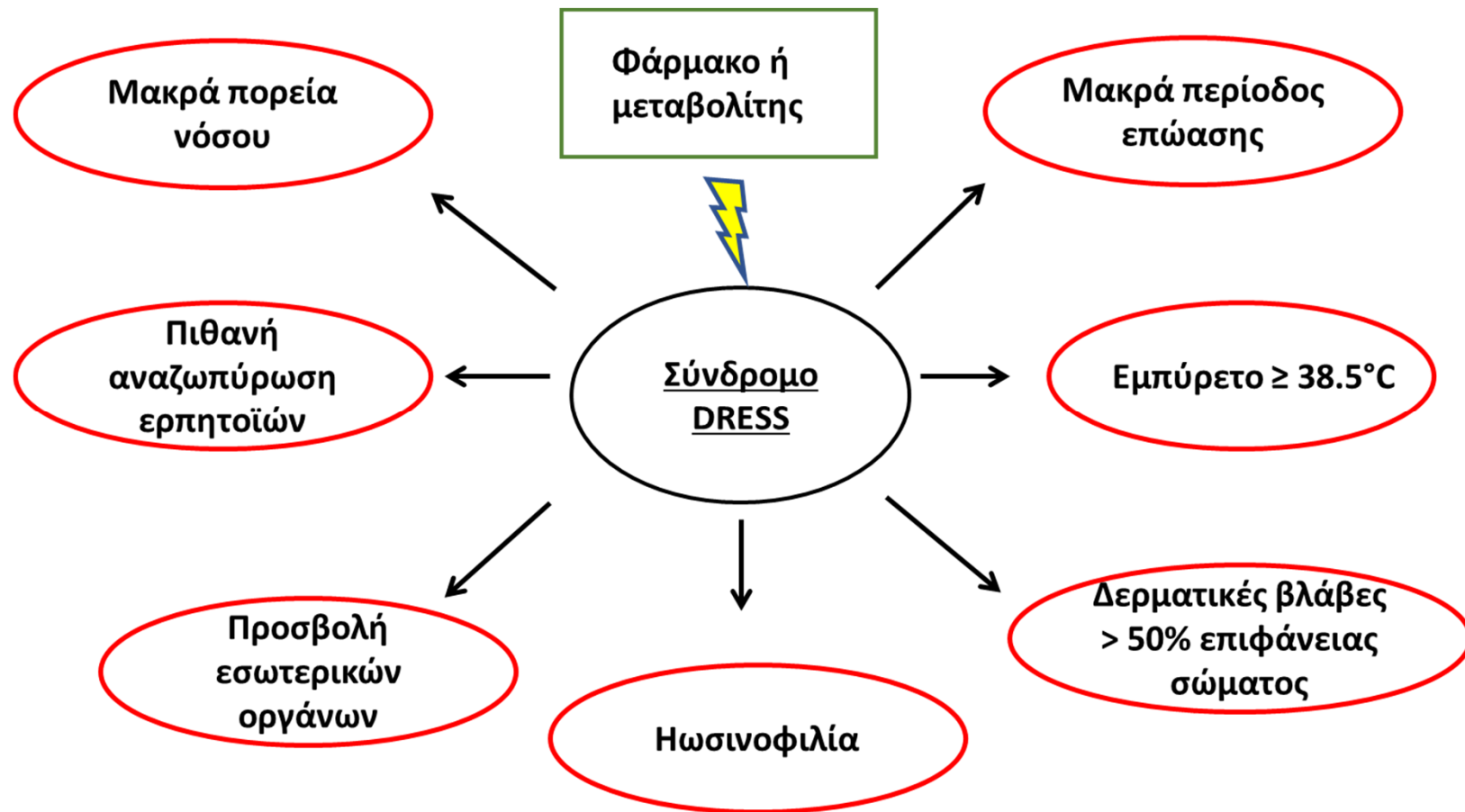
*HLA-B\*13:01* ⇒ Δαψόνη  
⇒ Σουλφασαλαζίνη

Ρόλο παίζουν και **πολυμορφισμοί** στο **κυτόχρωμα P 450** σε ένζυμα όπως η **N-ακετυλοτρανσφεράση**, επηρεάζοντας έτσι την φαρμακοκινητική ορισμένων φαρμάκων

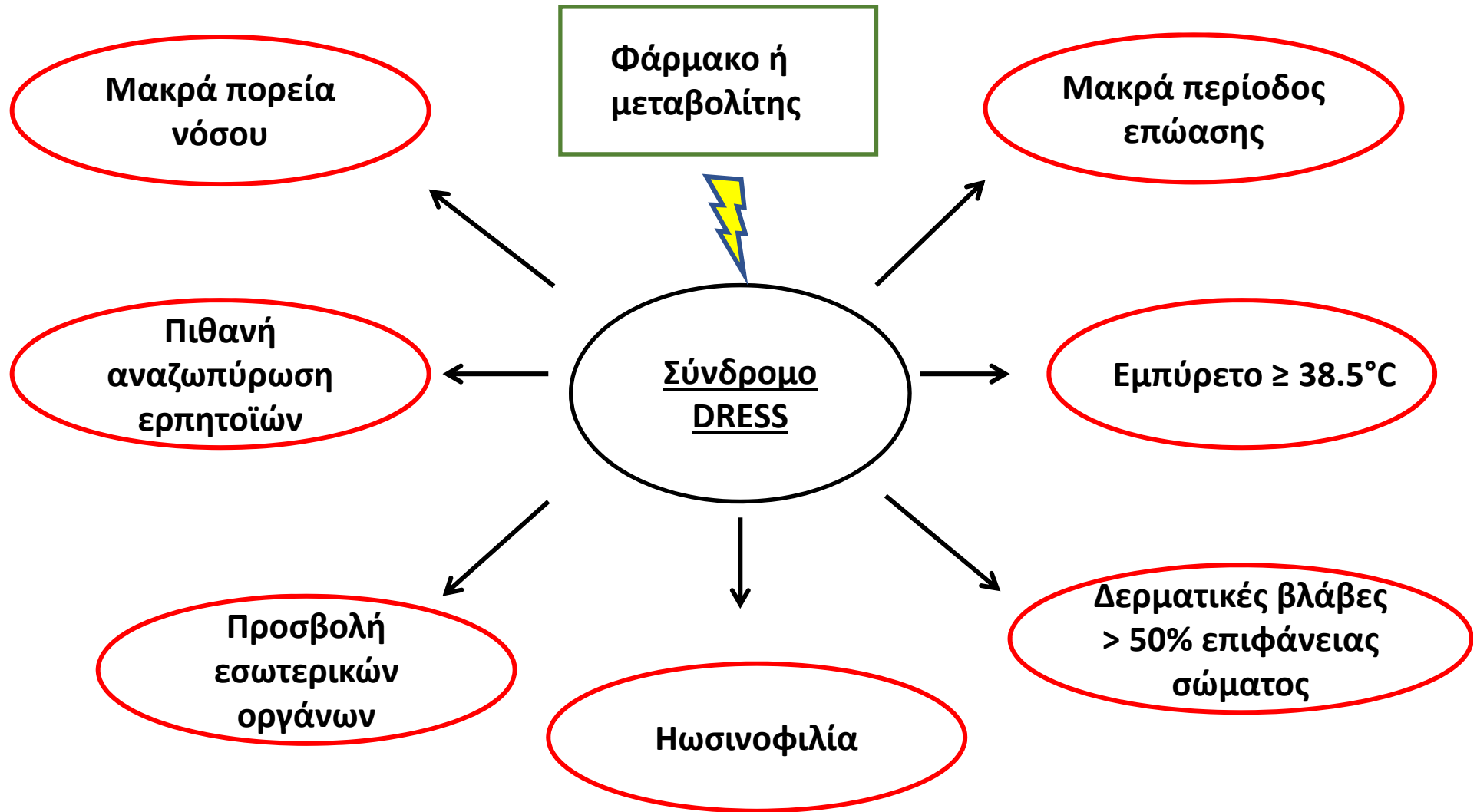
# Παθογένεια (εν πολλοίς άγνωστη)



# Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου



# Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου





# Βασικές κλινικές εκδηλώσεις

## Δερματικές εκδηλώσεις

- Αφορούν το **73-100%** των περιπτώσεων
- Δεν υπάρχει ειδική δερματολογική εκδήλωση που να χαρακτηρίζει το DRESS
- Υπάρχουν όμως **κοινά χαρακτηριστικά**
  - Καλύπτεται **>50% της επιφάνειας** του σώματος
  - **Οίδημα προσώπου** στο 76% των ασθενών → δείκτης σοβαρότητας
- Ποικιλομορφία ως προς το εξάνθημα
  - Κηλιδοβλατιδώδες
  - Κνιδωτικό
  - Αποφολιδωτικό
  - Λειχηνοειδές
  - Φυσαλιδώδες
  - Στοχοειδές (target-like)
  - Έκζεμα

# Παθολογοανατομικά ευρήματα δέρματος

## **Interface δερματίτιδα**

- Η πιο συχνή (>3/4 ασθενών) παθολογοανατομική εικόνα των δερματικών εκδηλώσεων του συνδρόμου DRESS
- Ο αριθμός των αποπτωτικών κερατινοκυττάρων → σχετίζεται με σοβαρότητα ηπατικής προσβολής, νεφρικής προσβολής και της συνολικής νόσου

## **Σπογγίωση**

- Επίσης συχνό χαρακτηριστικό σε σύνδρομο DRESS (40-80%)
- Σχετίζεται με πιο ήπιες εκδηλώσεις του συνδρόμου

## **Αγγειακές βλάβες**

- Εξαγγείωση ερυθροκυττάρων και βλάβη αγγειακού τοιχώματος
- Όχι όμως τύπου λευκοκυτταροκλαστικής αγγειΐτιδας
- Σε κάθε περίπτωση, όμως, παρατηρείται **περιαγγειακή φλεγμονή**

**Οι ανωτέρω παθολογοανατομικές εικόνες μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο δείγμα**

# Βασικές κλινικές εκδηλώσεις

## Αιματολογικές διαταραχές

- Η πιο συχνή αιματολογική διαταραχή είναι η **ηωσινοφιλία**
- Εμφανίζεται στο 66-95% των ασθενών
- Τα ηωσινόφιλα μπορεί να **διηθούν** ιστούς και να προκαλούν βλάβη οργάνων
- Παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων ή λεμφοκυττάρωση στο 27-67% των περιπτώσεων
- Λεμφαδενοπάθεια

## Ηπατική βλάβη

- Αποτελεί το **συχνότερα** προσβαλλόμενο όργανο στο DRESS (75-94% των ασθενών)
- Διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες
  - Ηπατοκυτταρική βλάβη →23%
  - Χολοστατικού τύπου →44%
  - Μικτού τύπου

# Βασικές κλινικές εκδηλώσεις

## Νεφρική συμμετοχή

- Αφορά το 12-40% των ασθενών και συνήθως διαδράμει ήπια.
- Σε **σπάνιες** περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί ως **διάμεση νεφρίτιδα** ή **οξεία σωληναριακή νέκρωση**
- Προδιαθεσιακοί παράγοντες
  - Μεγαλύτερη ηλικία
  - Υποκείμενη νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσος

**Αλλοπουρινόλη**

## Πνεύμονες

- Το **τρίτο κατά σειρά** σε συχνότητα προσβαλλόμενο όργανο στο σύνδρομο DRESS
- Αφορά περίπου των 30% των ασθενών
- Μπορεί να εκδηλωθεί ως
  - Διάμεση πνευμονίτιδα
  - Πλευρίτιδα
  - ARDS

**Μινοκυκλίνη και acabavir**

# Βασικές κλινικές εκδηλώσεις

## Καρδιακή συμμετοχή

- Αφορά το 4-27%.
- Μπορεί να είναι θανατηφόρος
- Συνήθως προκαλεί δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας και ΗΚΓ διαταραχές
- Βαριά υπόταση, ταχυκαρδία, δύσπνοια και θωρακαλγία
- Περιλαμβάνει δύο μορφές προσβολής
  - Μυοκαρδίτιδα εξ υπερευαισθησίας
  - Οξεία νεκρωτική ηωσινοφιλική περικαρδίτιδα → **θνησιμότητα >50%**

**Αμπικιλλίνη  
Μινοκυκλίνη  
Σουλφοναμίδες**

## Νευρικό σύστημα

- Σπάνια προσβολή
- Κεφαλαλγία, κρίσεις «Ε», κώμα, κινητικές διαταραχές

# Πώς γίνεται η διάγνωση

## Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κλινική και απαιτεί βαθμό υποψίας

Table 2. The RegiSCAR scoring system for diagnosing DRESS syndrome.

Items	Score			Comments
	-1	0	1	
Fever $\geq 38.5$ °C	N/U	Y		
Enlarged lymph nodes		N/U	Y	>1 cm and $\geq 2$ different areas
Eosinophilia $\geq 0.7 \times 10^9/L$ or $\geq 10\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$		N/U	Y	Score 2, when $\geq 1.5 \times 10^9/L$ or $\geq 20\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$
Atypical lymphocytosis		N/U	Y	
Skin rash				Rash suggesting DRESS: $\geq 2$ symptoms: purpuric lesions (other than legs), infiltration, facial edema, psoriasiform desquamation
Extent > 50% of BSA		N/U	Y	
Rash suggesting DRESS	N	U	Y	
Skin biopsy suggesting DRESS	N	Y/U		
Organ involvement		N	Y	Score 1 for each organ involvement, maximal score: 2
Rash resolution $\geq 15$ days	N/U	Y		
Excluding other causes		N/U	Y	Score 1 if 3 tests of the following tests were performed and all were negative: HAV, HBV, HCV, Mycoplasma, Chlamydia, ANA, blood culture

ANA: anti-nuclear antibody; BSA: body surface area; HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; N: no; U: unknown; WBC: white blood cell; Y: yes.

Total score	Diagnosis
<2 points	No case
2-3 points	Possible case
4-5 points	Probable cases
>5 points	Definite case

# Πίσω στον ασθενή μας...

1. Βασικό ρευματολογικό νόσημα σε ύφεση
2. Εκτεταμένος έλεγχος για αποκλεισμό
  - Συμπαγούς κακοήθειας
  - Αιματολογικής κακοήθειας
  - Ειδικής (ή μη) λοίμωξης

Μήπως τελικά πρόκειται για  
**αντίδραση υπερευαισθησίας**  
σε κάποιο φάρμακο;;;

Υποψήφιο φάρμακο;;

**ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ-  
ΣΟΥΛΦΟΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ**

# Πίσω στον ασθενή μας...

## Ποια στοιχεία συνηγορούν υπέρ συνδρόμου DRESS

1. Πρόσφατη έναρξη φαρμάκου που έχει συνδεθεί με εμφάνιση συνδρόμου DRESS
2. Εμφάνιση συμπτωμάτων περίπου 6 εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου
3. Εμπύρετο >38.5C
4. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα → Πολύμορφο ερύθημα
  - Βιοψία δέρματος με ευρήματα interface dermatitis και φλεγμονώδους διηθήματος αποτελούμενου από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και ηωσινόφιλα
5. Αγγειοίδημα χειλέων και οίδημα προσώπου
6. Περιφερική ηωσινοφιλία, παρουσία άτυπων λεμφοκυττάρων
7. Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας (χολοστατικού τύπου)
8. Ήπια διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
9. Αιμοδυναμική αστάθεια με βαριά υπόταση
10. Triplex καρδιάς που θέτει υποψία διηθητικής νόσου



## Πίσω στον ασθενή μας...

Table 2. The RegiSCAR scoring system for diagnosing DRESS syndrome.

Items	Score			Comments
	-1	0	1	
Fever $\geq 38.5$ °C	N/U	Y		
Enlarged lymph nodes		N/U	Y	>1 cm and $\geq 2$ different areas
Eosinophilia $\geq 0.7 \times 10^9/L$ or $\geq 10\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$		N/U	Y	Score 2, when $\geq 1.5 \times 10^9/L$ or $\geq 20\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$
Atypical lymphocytosis		N/U	Y	
Skin rash				Rash suggesting DRESS: $\geq 2$ symptoms: purpuric lesions (other than legs), infiltration, facial edema, psoriasiform desquamation
Extent > 50% of BSA		N/U	Y	
Rash suggesting DRESS	N	U	Y	
Skin biopsy suggesting DRESS	N	Y/U		
Organ involvement		N	Y	Score 1 for each organ involvement, maximal score: 2
Rash resolution $\geq 15$ days	N/U	Y		
Excluding other causes		N/U	Y	Score 1 if 3 tests of the following tests were performed and all were negative: HAV, HBV, HCV, Mycoplasma, Chlamydia, ANA, blood culture

ANA: anti-nuclear antibody; BSA: body surface area; HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; N: no; U: unknown; WBC: white blood cell; Y: yes.

# Πίσω στον ασθενή μας...

## **Αγωγή που ακολουθήσαμε**

1. Διακοπή του υπόπτου φαρμακευτικού παράγοντα
2. Υψηλές δόσεις κορτικοειδούς (prednisone 1mg/Kg ΣΒ)
3. Χορήγηση λεβοσετιριζίνης: 1x3
4. Αιμοδυναμική υποστήριξη

**Τελική έκβαση: πολύ καλή**

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!