

Morbiliformný poliekový exantém s febrilitami a systémovými prejavmi u 12-ročného dievčaťa

MUDr. Barbara Ivanková, MBA¹, MUDr. Eva Zavadilíková², MUDr. Katarína Gerecová³,
doc. MUDr. Janette Baloghová, PhD.^{1,4}

¹Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

²Oddelenie detskej neurológie, Detská fakultná nemocnica, Košice

³Imunoalergologická ambulancia, Detská fakultná nemocnica, Košice

⁴Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika, Košice

DRESS syndróm je závažná, potencionálne letálna, reakcia alergického typu, ktorá sa môže prejaviť u predisponovaného jedinca niekoľko týždňov po užívaní lieku. Je dôležité na ňu myslieť, ak sa u pacienta, ktorý je liečený suspektným liekom, objavia vysoké teploty, exantém spolu s postihnutím vnútorných orgánov a charakteristickými hematologickými zmenami. Liečba spočíva vo vynechaní príslušného lieku, vo vysokých dávkach kortikoidov, prípadne s intravenóznymi imunoglobulínmi, a v komplexnej terapii orgánového postihnutia. Autorky prezentujú kazuistiku 12-ročnej pacientky na liečbe lamotrigínom, u ktorej došlo k rozvoju febrilit, morbiliformného exantému, k hematologickým a hepatálnym zmenám.

Kľúčové slová: liekové reakcie, DRESS syndróm, orgánové postihnutie, lamotrigín, kortikosteroidy.

Morbiliform drug eruption with fever and systemic manifestations – a case report of a 12-years-old female patient

DRESS syndrome is a serious, potentially lethal hypersensitivity reaction that may manifest itself in a predisposed individual several weeks after taking the drug. It is important to keep it in mind in a patient who is being treated with suspected drug who develops high fevers, rash along with involvement of internal organs and typical hematological changes. Treatment consists of discontinuation of the drug, high doses of corticosteroids, possibly with intravenous immunoglobulins and complex therapy of affected organs. The authors present a case report of a 12-years-old girl under lamotrigine treatment with the development of fever, morbilliform rash, hematological and liver changes.

Key words: drug reaction, DRESS syndrome, organ disability, lamotrigin, corticosteroids.

Úvod

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými prejavmi DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrómu je vzácna závažná nežiaduca lieková reakcia alergického typu, ktorá vzniká u potenciálne rizikových pacientov (1). Syndróm bol prvýkrát opísaný v roku 1996. V literatúre je známy aj pod názvom DISH (Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) – liekmi indukovaný hypersenzitívny syndróm (2).

Incidencia ochorenia sa udáva od 1 prípadu na 1 000 až po 1 prípad na 10 000 obyvateľov.

teľov. Dospelí sú postihnutí častejšie ako deti, bez rozdielu pohlaví. Mortalita dosahuje v dospeljej populácii 10–20 % (3). Medzi lieky, ktoré sa najčastejšie uvádzajú v súvislosti s DRESS syndrómom, patrí lamotrigín, alopurinol, karbamazepín, trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycín a fenytoín (4).

Patogenéza

V patogenéze ochorenia sa uplatňuje vplyv geneticky podmieneného abnormálneho metabolizmu liekov (obrázok 1), reaktivácia herpetickej infekcie HHV6, HHV7, CMV, EBV, ako aj individuálna predispozícia.

Napríklad pri DRESS syndróme, ktorý je vyvolaný antikonvulzívmi, bola opísaná mutácia génu pre epoxid hydroxylázu, genetický polymorfizmus zodpovedá za rodinný výskyt (9).

Etiológia

Je známych viac ako 50 druhov liekov, ktoré sú asociované so vznikom DRESS syndrómu (tabuľka 1).

HLA asociácia

Positívnu asociáciu HLA antigénov s liekmi a výskytom DRESS syndrómu potvrdili far-

makogenetické štúdie. Vyšetrenie HLA asociácie možno vnímať ako súčasť prevencie, hlavne v rizikovej skupine pacientov. V zahraničí sa štandardne vyšetruje HLA asociácia pred začatím virostatickej liečby abakavirom u pacientov s HIV (7, 8, 9).

- Alopurinol: HLA-B 58:01
- Karbamazepín: HLA 31:01
- Lamotrigín a fenytonín: HLA-A 24:02
- Dapsón: HLA-B 13:01
- Abakavir: HLA-B 57:01

Na potvrdenie diagnózy DRESS syndrómu je potrebný typický klinický obraz, charakteristické laboratórne parametre a hodnotenie skóre na základe skórovacích systémov. V praxi sa využíva hlavne skóre J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction group), ktorým je DRESS syndróm potvrdený pri splnení 7 z 9 kritérií (tabuľka 2). Podľa skóre RegiSCAR (The European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction study group) musí pacient spĺňať 3 z 5 hlavných kritérií (tabuľka 3).

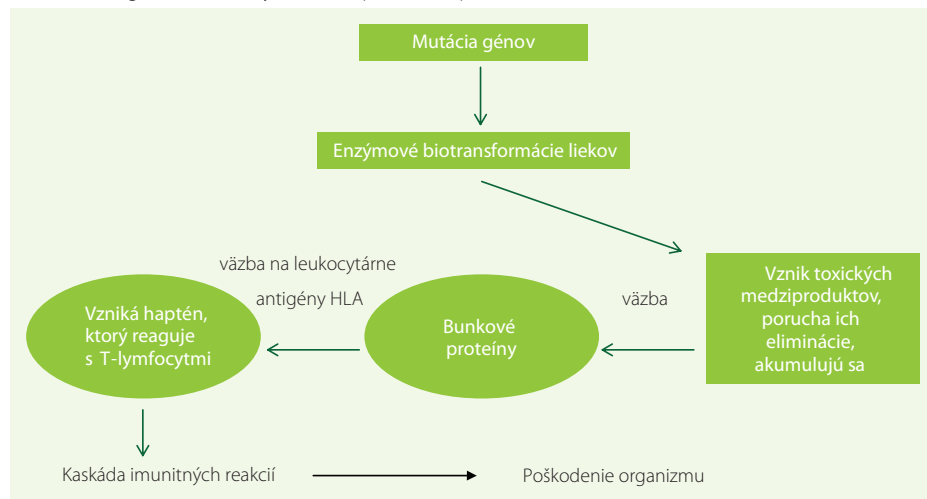
Klinický obraz

V klinickom obraze je typický morbiliformný exantém, svrbivý, so začiatkom na trupe a tvári, so šírením kaudálne na končatiny. Koža je infiltrovaná, môže byť prítomný opuch tváre, hlavne periorbitálne. Nie sú vylúčené ani vezikuly, buly, sterilné pustuly aj purpura, niekedy býva exfoliatívna dermatitída až erythrodermia. Časté môže byť aj zdurené regionálnych lymfatických uzlín a orgánové postihnutie, najčastejšie obličiek (30–80%) a pečene (50–80%) (9).

Hepatopatia sa väčšinou prejaví asymptomatickou eleváciou aminotransferáz a/alebo alkalickéj fosfatázy. V praxi využívame hodnotiace skóre tzv. DILI – liekmi indukované pečenné poškodenie (Drug Induced Liver Injury), podľa ktorého môžeme hovoriť o miernom poškodení, stredne ťažkom, ťažkom a transplantáčnom/fatálnom štádiu.

Závažnejšie formy sú sprevádzané hepatomegáliou, ikterom, známkami akútneho pečenného zlyhania (hyperbilirubinémia, koagulopatia, hyperamoniémia, porucha vedomia). Boli opísané prípady, pri ktorých bola nutná urgentná transplantácia pečene (10).

Obr. 1. Patogenéza DRESS syndrómu (spracované podľa 5)



Tab. 1. Lieky asociované so vznikom DRESS syndrómu (5, 6)

Antiepileptiká	karbamazepín, lamotrigín, valproát, fenytoín, fenobarbital, primidón
Nesteroidné antiflogistiká	piroxikam, naproxén, ibuprofén, celekoxib, diklofenak, kyselina acetylsalicylová, fenybutazón
Antidepresíva	fluoxetín, amitriptylín, klomipramín, bupropión
Antihypertenzíva	enalapril, atenolol, celiprolol, amlodipín, kaptopril
Antimikrobiálne látky a sulfónamidy	trimetoprim-sulfametoxazol, vankomycín, ampicilín, amoxicilín, nitrofurantión, doxycyklín, streptomycín, spiramycín, terbinafín
Iné	alopurinol, azatioprim, soli zlata, klopidogrel, atorvastatín, spironolaktón, mexiletín, omeprazol, efalizumab a ďalšie

Tab. 2. Skórovací systém pre DRESS syndróm podľa J-SCAR (10)

Makulopapulózny výsev, ktorý vznikol 3 týždne po užívaní podozrivého lieku
Pretrvávajúce príznaky po vynechaní lieku
Febrilita > 38 °C
Laboratórne znaky orgánového poškodenia
Eozinofília > 1,5 × 10 ⁹ /l alebo leukocytóza > 11,0 × 10 ⁹ /l, alebo atypické lymfocyty > 5 %
Lymfadenopatia na viacerých miestach
Reaktivácia HHV6 vírusu

Tab. 3. Skórovací systém pre DRESS syndróm podľa RegiSCAR (10)

	Áno	Nie
Febrilita > 38 °C	0	-1
Zväčšenie lymfatických uzlín	1	0
Eozinofília ľahká/ťažká	1/2	0
Atypické lymfocyty	1	0
Rozsiahly kožný výsev	1	0
Menší kožný výsev + 2 iné kožné postihnutia	1	0
Iné kožné ochorenie	-1	0
Postihnutie 1 orgánu/2 a viacerých orgánov	1/2	0
Dĺžka trvania ochorenia viac ako 15 dní	0	-1
Iné príčiny vylúčené	1	0
Súčet bodov: < 2 vylúčený, 2–3 možný, 4–6 pravdepodobný, ≥ 6 potvrdený DRESS syndróm		

Terapia

Liečba DRESS syndrómu spočíva vo vynechaní inkriminovaného lieku a závisí od stupňa závažnosti, často vyžaduje multidisciplinárny prístup. Mortalita ochorenia sa udáva 5–10% a približne 10–20% pacientov vyžaduje intenzivistickú starostlivosť. Medzi najčastejšie

príčiny smrti patrí akútne zlyhanie pečene, fulminantná myokarditída, hemofagocytóza a multiorgánové zlyhanie. Častou smrteľnou komplikáciou je bakteriálna alebo mykotická sepsa. Napriek tomu u väčšiny pacientov dochádza počas niekoľkých týždňov ku kompletnému zhojeniu (9, 11).

Tab. 4. Diferenciálna diagnostika DRESS syndrómu (spracované podľa 9)

	DRESS syndróm	SJS/TEN	AGEP	Kawasakiho choroba
Vznik prejavov od začiatku užívania lieku	2–6 týždňov	1–3 týždne	2–10 dní	
Klinický obraz	morbiliformný exantém, erythrodermia, exfoliatívna dermatitída, buly/pustuly-sú zriedka, Nikolský fenomén-	bulózne lézie, slizničné prejavy, epidermálna nekrolýza, exantém Nikolský fenomén+	extrafolikulárne pustuly s edematóznym erytémom, buly, sliznice 0 Nikolský fenomén-	jahodový jazyk, konjunktivitída, palmárny erytém, edém rúk, polymorfný exantém
Kožná biopsia	nešpecifická, lymfocytárny infiltrát, eozinofily, dermálny edém	epidermálna nekrolýza	subkorneálne/intraepidermálne pustuly, perivaskulárny infiltrát s neutrofilmi, edém papilárnej dermis	
Hematologické zmeny: ■ eozinofily ■ atypické lymfocyty	+ +	- -	- - leukocytóza s neutrofilou	- -
Systémové prejavy: ■ lymfadenitída ■ hepatitída ■ iné	+ + nefritída, keratitída, pankreatitída	- + tubulárna nefritída, tracheobronchiálna nekróza	- +/- prerenálne zlyhanie	+ +/- karditída, vomititus, diarrhea

SJS – Stevensov-Johnson syndróm, TEN – toxická epidermálna nekrolýza, AGEP – akútna generalizovaná exantematózná pustulóza

Zhrnutím liečebného algoritmu spracovaného podľa dostupných zdrojov (9, 12) môže byť:

- vynechanie inkriminovaného lieku, zákaz jeho užívania,
- ľahšie stavy: topické kortikosteroidy (KS), antihistaminiká,
- závažnejšie stavy:
 - antivirotiká (pri pozitívnej séroológii: ganciklovir, foskarnet, cidofovir),
 - systémové podávanie KS (prednizón 0,2–2 mg/kg denne),
 - pulzy metylprednizolónu (30 mg/kg počas 3 dní),
 - intravenózne imunoglobulíny (pri životohrožujúcich stavoch: 2 g/kg počas 5 dní),
 - plazmaferéza, imunosupresia (cyklofosfamid, cyklosporín, mykofenolát mofetil, rituximab) – zvýšené riziko infekčných komplikácií,
 - špecifická liečba postihnutých orgánov (hemodialýza, umelá pľúcna ventilácia...).

Kazuistika

Išlo o takmer 13-ročnú pacientku v neurologickom dispenzári od dojčenského veku pre Westov syndróm, ktorý možno definovať ako súbor symptómov charakterizovaných epileptickými/infantilnými kŕčmi, abnormálnymi vzormi mozgových vln nazývanými hypersyrmia a mentálnym postihnutím. Pacientka bola od januára 2014 dlhodobo bez liečby,

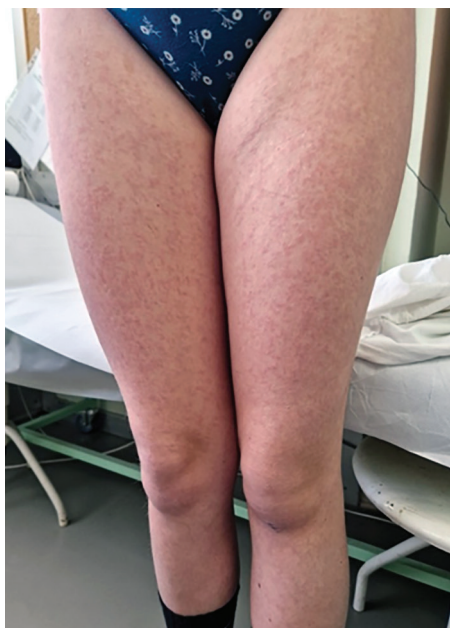
nakoľko bol jej stav stabilizovaný. Začiatkom decembra 2022 sa u nej znova vyskytli záchvaty počas spánku vo forme nočných nekoordinovaných pohybov, neartikulovaných zvukov a s preklipkovaním očami. Vyšetřili ju na neurologickej ambulancii, kde na základe EEG stav ohodnotili ako fokálna epilepsia s väzbou na spánok, do liečby bol po prvýkrát nasadený lamotrigín.

Vo februári 2023 bola prijatá na Neurologické oddelenie do Detskej fakultnej nemocnice v Košiciach pre zhoršenie stavu epilepsie. Objektívne pri prijatí bola pacientka afebrilná, mala klinické známky doznievajúceho infektu horných dýchacích ciest, v neurologickom náleze bez topickej lézie nervového systému. Vzhľadom na prebiehajúci infekť sa spravili výtery z tonzíl a nosa bez záchytu patologickej flóry, nazofaryngeálny sekrét nepreukázal chrípku, RSV či adenovírusovú infekciu. Ordinovaná symptomatická liečba a systémovo antihistaminiká. Vo vstupnom hemograme bola prítomná lymfopénia, hladina C-reaktívneho proteínu bola nízka, ostatné vyšetřované hodnoty boli v širšej norme. V čase prijatia bola nasadená monoterapia lamotrigínom vo veľmi nízkych dávkach, navýšená večerná dávka. Vykonal sa aktívne EEG vyšetřenie, v priebehu nočnej deprivácie sa klinicky záchvaty nepozorovali, EEG záznam bol bez prítomnosti špecifických grafoelementov, bez známkov fotosenzitivity.

V priebehu hospitalizácie bolo niekoľkokrát zaznamenané zvýšenie telesnej teploty do 39°C, ordinované chladové infúzie a antipyretiká. Pri hyperpyrexiiach nebola pozorovaná kŕčová aktivita, kontrolný antigénový test na infekciu covid-19 bol negatívny. Dvadsaťštyri hodín od nástupu febrilit sa manifestoval morbiliformný exantém na horných končatinách, so šírením na trup, tvár a dolné končatiny (obrázok 2–6), bez opuchov slizníc, ľahko svrbivého charakteru. Opakovane bol podaný hydrokortizón a systémové antihistaminiká intravenózne s minimálnym efektom. Laboratórne prítomné vysoké zápalové markery, CRP 86, hraničná trombocytopenia, elevované hepatálne enzýmy. Pred začatím antibiotickej liečby sa doplnilo kultivačné vyšetřenie moču, ktoré nepreukázalo močovú infekciu, moč bol sterilný. Vzhľadom na laboratórne parametre a klinický obraz bolo vyslovené podozrenie na DRESS syndróm po lamotrigíne, následne bolo antiepileptikum z liečby vynechané a naordinované hepatoprotektíva. Na odporúčanie imunológa boli doplnené vyšetřenia na vylúčenie infekčného podkladu ťažkostí vrátane sérologického vyšetřenia na vírusy CMV, EBV, HHV a kultivačných sterov, infekčná etiológia nebola verifikovaná klinicky ani laboratórne.

V kontrolnom hematologickom obraze bola prítomná eozinofília, elevované hepatálne enzýmy, C4 zložka komplementu a IgE. Stav bol hodnotený ako DRESS syndróm a začala sa intravenózná liečba metylprednizolónom (SOLU-

Obr. 2. Morbiliformný exantém u pacientky s DRESS syndrómom (zdroj: archív Kliniky dermatovenerológie UNLP, Košice)



Obr. 3. Kožný výsev u 12-ročnej pacientky s DRESS syndrómom (zdroj: archív Kliniky dermatovenerológie UNLP, Košice)

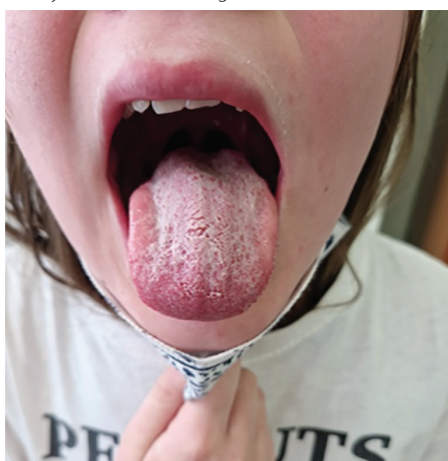


Obr. 4. Kožné prejavy u pacientky s DRESS syndrómom (zdroj: archív Kliniky dermatovenerológie UNLP, Košice)



MEDROL) počas 3 dní v dávke 500 mg denne, s prechodom na perorálny prednizón v dennej dávke 30 mg. Pri ordinovanej liečbe začal exantém ustupovať, pacientka bola afebrilná, bez ďalších klinických ťažkostí. Klinické záchvaty v spánku sa znova objavili v čase vynechanej antiepileptickej liečby, realizovalo sa dlhodobé EEG videomonitorovanie po spánkovej deprivácii. Pacientke bol nasadený valproát s postupnou titráciou dávky. Parenterálna antibiotická liečba cefuroximom bola po 7 dňoch ukončená. Vzhľadom na zachytený DRESS syndróm po lamotrigíne boli skontrolované laboratórne parametre, všetky vrátane hepatálnych enzýmov sa upravili, pretrvávala ľahká trombocytóza, pravdepodobne pri kortikoidoch. Monoterapia v liečbe epilepsie nestačila, vyskytli sa záchvaty v spánku, preto bolo k valproátu pridané ďalšie antiepileptikum – lakozamid, s postupnou titráciou dávky. Nové antiepileptikum pacientka dobre tolerovala, pri dvojkombinácii mali záchvaty miernejšiu intenzitu a výrazne sa zredukovali. Pacientka bola v klinicky stabilizovanom stave prepustená do ambulantnej starostlivosti, dávky prednizónu sa postupne redukovali až do vynechania, bola bez prejavov liekovej precitlivenosti, naplánovalo sa doplnenie lymfocytotransformačného (LTT) *in vitro* testu na lamotrigín. LTT test slúži na detekciu neskorého typu nežiaducej liekovej reakcie alergického typu, ktorý predpokladáme pri DRESS syndróme, jeho negatívny výsledok

Obr. 5. Pacientka s DRESS syndrómom (zdroj: archív Kliniky dermatovenerológie UNLP, Košice)



Obr. 6. Periorbitálne edematózne presiaknutie u pacientky s DRESS syndrómom (zdroj: archív Kliniky dermatovenerológie UNLP, Košice)



však ešte nevylučuje alergickú reakciu v podmienkach *in vivo*.

Záver

DRESS syndróm je závažná, potenciálne život ohrožujúca reakcia alergického typu na niektoré lieky. Je potrebné na ňu myslieť. Skorá diagnostika a liečba môže minimalizovať prípadné orgánové poškodenia či dokonca zabrániť fatálnym následkom.

Algoritmus manažmentu pacienta s predpokladaným DRESS syndrómom môžeme zhrnúť nasledovne:

- zhodnotiť RagiSCAR skóre, event. J-SCAR,
- ukončiť liečbu inkriminovaným liekom,
- hospitalizácia, zhodnotenie stupňa závažnosti orgánového poškodenia (laboratórna

kontrola à 24–48 hodín), monitorovanie vitálnych funkcií,

- akútna liečba antihistaminiká + KS/IVIG + symptomatická liečba,
- po odznení prejavov DRESS syndrómu a vysadení KS po 4–6 týždňoch možno doplniť LTT test – epikutánný test – prick/intradermálny test, imunologické vyšetrenie; provokačný/expozičný test je kontraindikovaný!!!
- v rizikovej populácii je možný HLA skríning,
- neordinovať príslušný liek pokrvným príbuzným pre možný podiel genetických faktorov.

Literatura u autorky
a na www.pediatriepropraxi.cz