



# Σύνδρομο DRESS

Διονύσης Ρόδης, παθολόγος,  
Μέλος δικτύου SOS ΙΑΤΡΩΝ

# Αιτία εισόδου

- Γυναίκα ασθενής 73 ετών
- Από 10μέρου πυρετός έως 39<sup>0</sup>C με ρίγος και βήχα ξηρό. Εξετάσθηκε κατ' οίκον από ιατρό και έλαβε αγωγή με **αμοξυκιλλίνη** και **κλαριθρομυκίνη** , με τρέχουσα διάγνωση λοίμωξη αναπνευστικού. Μετά 24ωρου απυρεξία και αποδρομή βήχα, αλλά την τρίτη ημέρα εμφάνιση **γενικευμένου ιλαροειδούς εξανθήματος**  διακοπή αντιβιοτικών, έναρξη αντισταμινικών. Ακολούθησε αργή αποδρομή του εξανθήματος , αλλά τέσσερεις ημέρες μετά **υποτροπή** του πυρετού έως 39<sup>0</sup>C με ρίγος και επίταση του εξανθήματος  Εισαγωγή στην κλινική μας

# Ατομικό ιστορικό

- ΑΕΕ προ 2ετίας, χωρίς υπολειπόμενη νευρολογική συνδρομή
- ΑΥ
- Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή (προσφάτως διαγνωσθείσα)
- Υπερλιπιδαιμία
- Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία

Φαρμακευτική αγωγή

tbl nifedipine 20mg X1 (από ετών)

tbl olmesartan / HCTZ (20+12.5) 1x1 (από ετών)

tbl nebivolol 5mg ¼ X 2 (από μηνών)

tbl dipyridamole/aspirin 200mg/25mg (από μηνών)

tbl atorvastatin 20mg X 1

tbl allopurinol 300mg 1 X 1 (από 6 εβδομάδων)

# Κλινική εικόνα ημέρας εισόδου

- ΑΠ:120/70mmHg, σφ: 114/λεπτό, **θ:39°C**, sO<sub>2</sub>:94%
- Επίπεδο συνείδησης: Άριστο
- Καρδιά: S<sub>1</sub> , S<sub>2</sub> , φύσημα (-)
- Αναπνευστικό: Αύξηση τραχύτητας αναπνευστικού ψιθυρίσματος διάχυτα, ήπια παράταση εκπνοής
- Λεμφαδένες κφ
- ANE : κφ, αυχενική κάμψη ελεύθερη
- Κοιλιά :ανώδυνη, ευπίεστη , εντερικοί ήχοι κ.φ., ήπαρ-σπλην αψηλάφητα

# Κλινική εικόνα δέρματος

- **Γενικευμένο ιλαροειδές εξάνθημα** κορμού, άκρων, προσώπου (χωρίς προσβολή πελμάτων, άκρων χειρών, βλεννογόνων), με τάση συρροής, που δίνει την εικόνα **γενικευμένης ερυθροδερμίας**, και καταλαμβάνει > 50% επιφάνειας σώματος
- **Γενικευμένο οίδημα προσώπου**

# Παρακλινικός έλεγχος εισαγωγής (1)

- **Ht:35%**, **Hb:11.7gr/dl**, **RBC:3.98 x 10<sup>6</sup> /mm<sup>3</sup>**, **MCV:88**
- **WBC:23.300/mm<sup>3</sup>**
- **neu: 78% (18.200/mm<sup>3</sup>)**
- **lym: 6% (1.400/mm<sup>3</sup>)**
- **eos: 14% (3.260/mm<sup>3</sup>)**
- **mono: 2% (440/mm<sup>3</sup>)**
- **baso: 0%**
- **PLT: 536.000/mm<sup>3</sup>**
- **TKE:13 /1<sup>η</sup> ώρα**

# Παρακλινικός έλεγχος εισαγωγής (2)

- ΤΚΕ:13 mm/Hg, **CRP: 18.75 mg/L** (φτ 0.00-5.00),  
Glu:**147mg/dl**, Urea:**83mg/dl**, Cre:**1.8mg/dl**,  
K:4.3mg/dl,Na:135mg/dl, SGOT:40 U/L, SGPT:48 U/L, CPK:25  
U/L ,PT:13.8sec , INR:1.3, **d-dimers:5048 μg/L**
- Γεν. ούρων: κφ (εβ:1015) + κ/α ούρων (στείρα)
- α/α θώρακος : κφ

# Πορεία νόσου

## 1<sup>η</sup> ημέρα

- Τρέχουσα διάγνωση εισαγωγής : **Εμπύρετος λοίμωξη αναπνευστικού- Φαρμακευτικό εξάνθημα** μετά λήψη αμοξυκιλλίνης , κλαριθρομυκίνης
- Αρχική αγωγή : εφ'άπαξ μεθυλπρεδνιζολόνη 250mg iv και συστηματικά διμενθιδένη 4mg X2 , N/S , παρακεταμόλη iv, ιπρατρόπιο neb

# 2<sup>η</sup> ημέρα


- Αρχική απυρεξία επί 16ωρου και μερική υποχώρηση εξανθήματος και **υποτροπή υψηλού πυρετού** με διαδοχικά πυρετικά κύματα και **ρίγος** και **έξαρση εξανθήματος**
- κ/α αίματος (2 ζεύγη) , χωρίς προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών : στείρες
- CT θώρακα : χωρίς ευρήματα
- U/S άνω + κάτω κοιλίας: χωρίς ευρήματα
- Έναρξη μοξιφλοξασίνης 400 mg X 1 εμπειρικά

# 3<sup>η</sup> ημέρα

- Ραγδαία κλινική επιδείνωση με εμμονή πυρετού, υπόταση , μείωση διούρησης
- Τρέχουσα διάγνωση: **Σηπτική καταπληξία**

## ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΜΕΘ


# 3<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- **WBC: 30.000 /mm<sup>3</sup> (neu:83%/lym:6%/eos:7% (2.100/mm<sup>3</sup>) /mono:2% /baso:0%)**
- **Ht / Hb: 30% / 10gr/dl**
- **PLT: 422.000 /mm<sup>3</sup>**
- **CRP: 18.75 mg/L  130 mg/l**
- **Cre: 2mg/dl , Ure: 106mg/dl**
- **Νέες κ/α αίματος, ούρων: στείρες**
- **Triplex καρδιάς : φυσιολογική συστολική λειτουργία, αυξημένων διαστάσεων ΑΡ κόλπος**
- **ΗΚΓ : SR, κφ**

# 3<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- PO<sub>2</sub> στα 4lt/min
- Φαρμακευτική αγωγή με  
Μεροπενέμη , βανκομυκίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη,  
ομεπραζόλη, σαλβουταμόλη + βουδεσονίδα νεφ/ση,  
φονταπαρινόξη υ.δ., μεθυλπρεδνιζολόνη 250mg εφ'άπαξ,  
αλλοπουρινόλη
- Κάμψη του πυρετού, σταδιακή αποκατάσταση διούρησης

# 4<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- Υποτροπή πυρετού μετά 24ωρη απυρεξία
- WBC: 21.000/mm<sup>3</sup>, EOS:1%, Ht:26,4%
- CRP: 130  403mg/dl
- Ενδοκρινολογική εκτίμηση και έλεγχος κορτιζόλης, ACTH, TSH, fT<sub>4</sub>, LH, FSH: αρνητικός για ενδοκρινικά αίτια (φλοιεπινεφριδιακή πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμό)
- Γυναικολογική εκτίμηση και διακολπικό U/S : αρνητικά για φλεγμονή της πυέλου
- Δερματολογική εκτίμηση: φαρμακευτικό εξάνθημα
- Τίθεται συστηματική αγωγή με υδροκορτιζόνη 100mg X1 iv
- Συνέχιση προηγούμενης αγωγής

## 6<sup>η</sup>-7<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- Κλινική βελτίωση με απυρεξία, αιμοδυναμική σταθεροποίηση, αποκατάσταση διούρησης, ύφεση εξανθήματος
- Σταδιακή πτώση CRP, WBC, EOS
- Σταδιακή διακοπή ινóτροπων

## 8<sup>η</sup>-9<sup>η</sup> ημέρα (θάλαμος)

- Μεταφορά σε κοινό θάλαμο
- Συνέχιση ίδιας αγωγής (μεροπενέμη , βανκομυκίνη, ρανιτιδίνη, εισπνεόμενα, υδροκορτιζόνη 100mg X1), αλλά **διακοπή αλλοπουρινόλης**
- Μείωση υδροκορτιζόνης σε 50mgX1
- 9<sup>η</sup> ημέρα : **υποτροπή πυρετού**

# 10<sup>η</sup>-11<sup>η</sup> ημέρα (θάλαμος)

- Συνεχίζει πυρετό
- Επίταση ερυθρότητας εξανθήματος με εμφάνιση λεπτής πιτυρώδους απολέπισης
- **CRP: 16 → 258 mg/dl**
- Αύξηση υδροκορτιζόνης στα 75mg X 1
- Νέες καλλιέργειες ούρων, αίματος : στείρες
- Προκαλσιτονίνη <0.5 ng/ml
- Septifast test (PCR) (συνήθη Gram(-), Gram (+), μύκητες αίτια σήψης) : αρνητικό
- Έλεγχος αυτοανοσίας (ANA, ANCA, anti-ds-DNA) : αρνητικός
- Έλεγχος κοπράνων (μικροσκόπηση, κ/α, παρασ/κή): αρνητικός
- CT άνω+κάτω κοιλίας : κφ
- Ιολογικός έλεγχος (CMV DNA, και ορολογικός έλεγχος HSV<sub>1,2</sub>, CMV, EBV, HSV<sub>6</sub>) αρνητικός για οξεία λοίμωξη

# 12<sup>η</sup> ημέρα (θάλαμος)

- Έναρξη μεθυλεπρεδνιζολόνης 125mg X 2 εφ
- Απυρεξία
- Την νύκτα **αιφνίδια επιδείνωση** με δύσπνοια, κυάνωση, εφίδρωση, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια με υποξαιμία και υπερκαπνία και κλινική εικόνα **οξέος πνευμονικού οιδήματος** σε έδαφος υπερτασικής αιχμής (ΑΠ:240/150 mmHg)
- Πτωχή απάντηση στην αγωγή (διουρητικά, νιτρώδη, O<sub>2</sub>), παρά την ρύθμιση της ΑΠ
- Επείγουσα μεταφορά στην ΜΕΘ και διασωλήνωση

# 13<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- Διασωληνώνεται για 18 ώρες
- Αγωγή ως επί ΟΠΟ
- ΗΚΓ αλλαγές : SR, (-)T I, aVL, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>
- Α/α θώρακος: διάχυτη θολερότητα μέσων + κάτω πνευμονικών πεδίων-πλευριτικές συλλογές άμφω
- **Triplex καρδιάς:** Αριστερή κοιλία φυσιολογικών διαστάσεων με ηπίως **περιορισμένη συσταλτικότητα αυτής EF=45-47%** λόγω υποκινησίας του μέσου προσθιοδιαφραγματικού, του μέσου οπίσθιου διαφραγματικού, του κορυφαίου μεσοκοιλιακού και του μέσου κορυφαίου προσθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας.
- Σημαντικού βαθμού *ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας με συνοδό ήπια πνευμονική υπέρταση.*
- Μικρού προς μετρίου βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.
- Αυξημένων διαστάσεων ΑΡ κόλπος (προϋπήρχε)
- **Trop= 264 pg/ml** (παθολογικό >53pg/ml) / **CPK-MB=5.4 ng/ml** (παθ/κο > 3.6)

# 14<sup>η</sup>-16<sup>η</sup> ημέρα (ΜΕΘ)

- Αποσωληνωμένη, απύρετη
- Αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 125mgΧ2 , μεροπενέμη , διουρητικά
- Σταδιακή πτώση WBC, EOS, CRP, Trop
- Μεταφορά σε κοινό θάλαμο

# 17<sup>η</sup>-22<sup>η</sup> ημέρα (θάλαμος)

- Διακοπή αντιβιοτικών, σταδιακή μείωση μεθυλπρεδνιζολόνης έως 56mg p.os ( ΣΒ=77kgr)
- Απύρετη , σταδιακή αποδρομή εξανθήματος, αιμοδυναμικά σταθερή
- Γρήγορη αποκατάσταση της συστολικής απόδοσης της ΑΡ κοιλίας
- Προ εξόδου έγινε στεφανιογραφικός έλεγχος : αρνητικός για επικάρδια νόσο
- Εξήλθε με αγωγή : μεθυλπρεδνιζολόνη 56mg , αγωγή ΚΑ

# Διάγνωση εξόδου

**Φαρμακευτική αντίδραση με  
ηωσινοφιλία και συστηματικά  
συπτώματα - DRESS (Drug Reaction with  
Eosinophilia and Systematic Symtoms)**

**Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

# Επανεξέταση

- Παρέμεινε απύρετη , χωρίς σημεία υποτροπής εξανθήματος, καρδιακής δυσλειτουργίας , φλεγμονής
- Σταδιακή κλινική και παρακλινική αποκατάσταση καρδιακής λειτουργίας στην προ της νοσηλείας κατάσταση, που επέτρεψε την σταδιακή απόσυρση των διουρητικών
- Σταδιακή μείωση της κορτιζονοθεραπείας έως διακοπή σε περίοδο 8 εβδομάδων
- **Ιατρογενές Cushing** : σεληνοειδές πρόσωπο (σταδιακή βελτίωση)
- Μετά τριμήνου : Άσηπτη νέκρωση των κεφαλών αμφοτέρων των μηριαίων οστών , που χρήζουν χειρουργική αντικατάσταση

# Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

- **DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

# DRESS

Φαρμακευτική αντίδραση υπερευαισθησίας που εκδηλώνεται με πυρετό, εξάνθημα, αιματολογικές διαταραχές (ηωσινοφιλία, άτυπα λεμφοκύτταρα), λεμφαδενοπάθεια, και προσβολή εσωτερικών οργάνων (ήπαρ, νεφροί, πνεύμονες, καρδιά κλπ)

# Χαρακτηριστικά

- Μεγάλη λανθάνουσα περίοδος από την έκθεση στο φάρμακο μέχρι την εκδήλωση συμπτωμάτων  
3 εβδομάδες έως 3 μήνες
- Παρατεταμένη πορεία με εξάρσεις και υφέσεις ,παρά την διακοπή του φαρμάκου
- Προσβολή πολλαπλών οργάνων

# Συχνότητα

- Ετήσια επίπτωση 0.9 /100.000
- Εξαρτάται από το φάρμακο ,  
από 1/1.000 έως 1/10.000
- Συχνότερο με τα αρωματικά  
αντιεπιλιπτικά ( καρβαμαζεπίνη,  
φαιнуτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη κ.α)

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

### Frequently reported

Allopurinol

Carbamazepine

Lamotrigine

Phenytoin

Sulfasalazine

Vancomycin

Minocycline

Dapsone

Sulfamethoxazole

### Also reported

Phenindione

Fluindione

Betalactam antibiotics

Nevirapine

Oxcarbazepine

Strontium ranelate

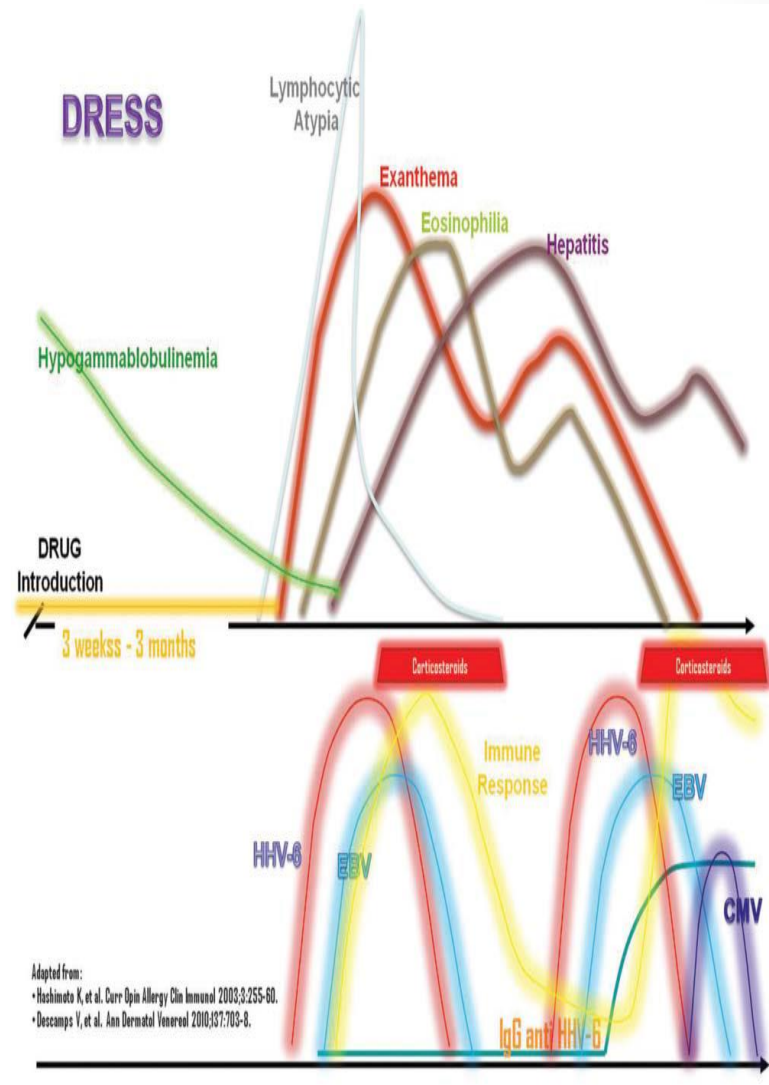
Telaprevir

# Αιτιοπαθογένεια

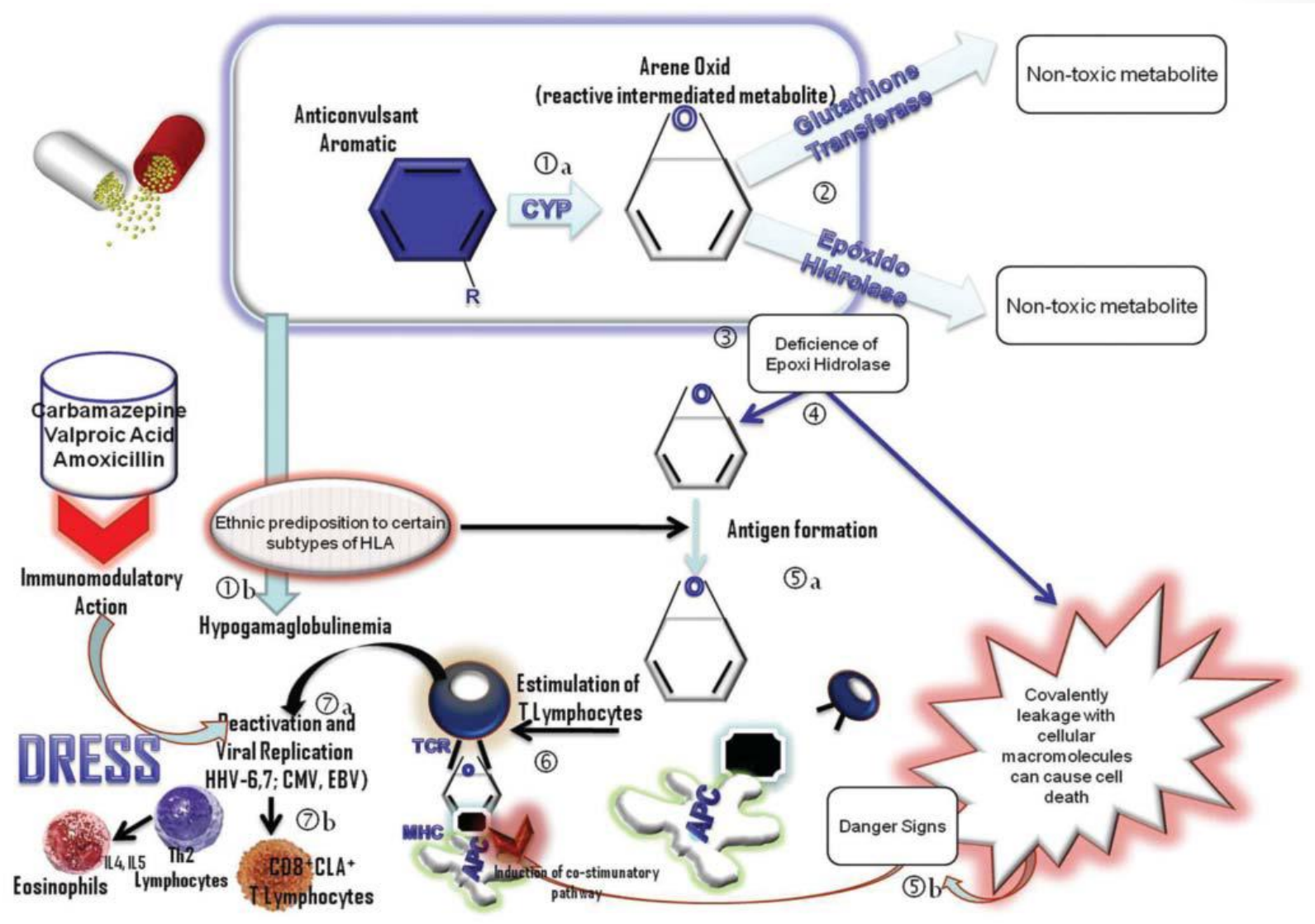
- Ανεπάρκεια ή διαταραχή στην μετατροπή των μεταβολιτών σε μη-τοξικά παράγωγα
- Προδιάθεση σε μερικούς HLA απλότυπους (HLA-B\*5801 και αλλοπουρινόλη, HLA-A\*31:01 και καρβαμαζεπίνη)

# Αναζωπύρωση HSV-6 λοίμωξης (πιθανή συμμετοχή και άλλων ερπητοϊών όπως HSV-7, EBV, CMV)

Ορολογικά ευρήματα υπέρ αναζωπύρωσης HSV-6 λοίμωξης σε **60%** περιπτώσεων με DRESS



# Αιτιοπαθογένεια



# Κλινική εικόνα

Έναρξη συμπτωμάτων  
3 εβδομάδες – 3 μήνες  
μετά την έκθεση στο  
φάρμακο

Πυρετός (95%)

Λεμφαδενοπάθεια (30-60%)

Συμπτώματα από  
προσβολή οργάνων

Εξάνθημα (90%)

- Ιλαροειδές εξάνθημα
- Από κεφαλή , κορμό , άνω άκρα προς κάτω άκρα
- Συνοδό οίδημα προσώπου (25%-50%)
- Τάση συρροής που οδηγεί σε ερυθροδερμία
- > 50% επιφάνειας σωματος
- Στην αποδρομή εμφανίζει απολέπιση



© 2012 Logical Images, Inc.

# Εργαστηριακά ευρήματα

- Λευκοκυττάρωση με ηωσινοφιλία ( $>700/\text{mm}^3$ ) (50-90%)
- Λεμφοκυττάρωση με άτυπα λεμφοκύτταρα (30-70%)
- Τρανσαμινασαιμία (80%) – (Υπερχολερυθρουναίμια + παράταση χρόνων πήξης σε σοβαρή ηπατική προσβολή)
- Ευρήματα αναζοπύρωσης HSV-6 λοίμωξης (ορολογικά ή ανίχνευση DNA) (40-60%)
- Αύξηση ουρίας, κρεατινίνης (επί νεφρικής προσβολής)

# Προσβολή εσωτερικών οργάνων

Τουλάχιστον ένα όργανο σε 90% των περιπτώσεων

## Ήπαρ (50%)

- Συνήθως ασυμπτωματική ηπατίτιδα
- Σπάνια ίκτερος , εγκεφαλοπάθεια
- ALT > 2
- Ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους

## Νεφροί (10%)

- Οξεία διάμεση νεφρίτιδα
- Μικρές αυξήσεις Ure, Cre

## Πνεύμονες (9%)

- Βήχας, δύσπνοια
- Διάμεση πνευμονίτιδα

## Καρδιά

- Μυοκαρδίτιδα
- Περικαρδίτιδα

# Άλλα όργανα

- Αιμοποιητικό (αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο)
- Γαστρεντερικός σωλήνας (διάρροιες, αιμορραγία, εξέλκωση)
- Πάγκρεας (παγκρεατίτιδα)
- Θυρεοειδής αδέννας (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που εμφανίζεται μετά την αποδρομή του DRESS)
- ΚΝΣ (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα)
- ΠΝΣ (πολυνευρίτιδα)
- Μύες (μυοσίτιδα)
- Οφθαλμοί (ραγοειδίτιδα)

# Διάγνωση

- Υψηλού βαθμού κλινική υποψία
- Ιστορικό έκθεσης σε φάρμακο υψηλού ρίσκου (αλλοπουρινόλη, αντιεπιλιπτικά)
- Ιλαροειδές εξάνθημα , συρρέον ερύθημα ή δερματίτιδα με απολέπιση
- Πυρετός
- Ηωσινοφιλία και άτυπα λεμφοκύτταρα
- Λεμφαδενοπάθεια
- Σημεία προσβολής εσωτερικών οργάνων

# Διάγνωση

**Table 1** Scoring System for Classifying DRESS Cases as Definite, Probable, Possible, or No Case, from Kardaun et al<sup>11</sup>

Score	-1	0	1	2
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/U	Yes		
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes	
Eosinophilia		No/U		
Eosinophils			$0.7-1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$
Eosinophils, if leukocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Atypical lymphocytes		No/U	Yes	
Skin involvement				
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	$> 50\%$	
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes	
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U		
Organ involvement*				
Liver		No/U	Yes	
Kidney		No/U	Yes	
Muscle/heart		No/U	Yes	
Pancreas		No/U	Yes	
Other organ		No/U	Yes	
Resolution $\geq 15$ days	No/U	Yes		
Evaluation of other potential causes				
Antinuclear antibody				
Blood culture				
Serology for HAV/HBV/HCV				
Chlamydia/mycoplasma				
If none positive and $\geq 3$ of above negative			Yes	

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom; U = unknown/unclassifiable; HAV = hepatitis A virus; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus.

\*After exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score  $< 2$ , no case; final score 2-3; possible case; final score 4-5, probable case; final score  $> 5$ , definite case.

# Διαφορική διάγνωση

- Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση

(έναρξη 4-28 ημέρες, βαριά διαβρωτική προσβολή βλεννογόνων σε 2 ή παραπάνω θέσεις, απουσία ηωσινοφιλίας ή προσβολής εσωτερικών οργάνων)

- Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
- Σύνδρομο Sezary
- Οξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος

# Θεραπεία (1)

- Νοσηλεία σε νοσοκομείο
- Απόσυρση του υπεύθυνου φαρμάκου
- Υποστηρικτικά μέτρα (ενυδάτωση συστηματική , τοπική ενυδάτωση και περιποίηση δέρματος)
- Αποφυγή χορήγησης άλλων φαρμάκων (αντιφλεγμονωδών, αντιβιοτικών)
- **Πρεδνιζόνη** σε δόση **1-1.5 mg/Kgr** βάρους
- Μετά τον έλεγχο των συμπτωμάτων αργή μείωση των κορτικοειδών σε διάστημα 6-8 εβδομάδων (γρήγορη μείωση μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή)

# Θεραπεία (2)

- Υποστήριξη σε περίπτωση προσβολής άλλων οργάνων (νεφρών, πνευμόνων, καρδιάς)
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια  $\longrightarrow$  μεταμόσχευση ήπατος
- Σε απειλητικές για την ζωή ενδείξεις , έχει δοκιμαστεί χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (2gr/kg σε περίοδο 5 ημερών)
- Σε ασθενείς με βαριά προσβολή οργάνων και αποδεδειγμένη αναζωπύρωση ερπητικής λοίμωξης έχει δοκιμαστεί αγωγή με γκανσικλοβίρη

# Πρόγνωση

- Καλή
- Αργή αποδρομή συμπτωμάτων σε διάστημα εβδομάδων (αποκατάσταση δερματικών βλαβών 6-9 εβδομάδες μετά την απόσυρση του φαρμάκου)
- Προτείνεται παρακολούθηση του ασθενούς , έως ένα χρόνο μετά, για ανάπτυξη αυτοάνοσων συνδρόμων (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)
- Θνητότητα 5-10% (οξεία ηπατική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, οξεία μυοκαρδίτιδα)

# dress



www.shutterstock.com · 123813208

# Ευχαριστώ