



Allopürinolonun Tetiklediği DRESS Sendromu

Dr. Sultan Gamze Cihan¹, Doç. Dr. Recep Dursun¹, Uzm. Dr. Ramazan Uçar²,
Doç. Dr. Arzu Ataseven¹, Yard. Doç. Dr. İlkay Özer¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi: Dr. Sultan Gamze Cihan, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

E-posta: gamsee_1718@hotmail.com

Özet

Allopürinolonun Tetiklediği DRESS Sendromu

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu, deri döküntüsü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositoz), lenfadenopati ve iç organ tutulumu (karaciğer, böbrek, akciğer) ile karakterize hayatı tehdit eden nadir görülen bir ilaç erüpsiyonudur. En sık nedenleri antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ve sülfonamidlerdir. Allopürinolle bildirilen DRESS olguları da giderek artmaktadır. Burada asemptomatik hiperürisemi nedeniyle allopürinol tedavisi sonrası DRESS sendromu gelişen bir hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Allopürinol, DRESS sendromu, eozinofili

Cihan SG, Dursun R, Uçar R, Atasever A, Özer İ. Allopürinolonun Tetiklediği DRESS Sendromu
Dermatoz 2018; 9 (2): dermatoz18092o1

Abstract

Allopurinol Induced DRESS Syndrome

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is a rare, potentially life-threatening, drug-induced hypersensitivity reaction that includes skin eruption, hematologic abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytosis), lymphadenopathy, and internal organ involvement (liver, kidney, lung). Anti-epileptics (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), and sulfonamides are most frequently reported medications. In recent years, the number of allopurinol induced DRESS reports has been increased. We aimed to report a patient with DRESS syndrome secondary to allopurinol which was commenced for asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: Allopurinol, DRESS syndrome, eosinophilia

Giriş

DRESS sendromu ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumuyla karakterize nadir görülen akut başlangıçlı şiddetli bir ilaç reaksiyonudur. DRESS sendromu nedeni olarak birçok ilaç bildirilmiş olup en sık neden olan ilaçlar aromatik antikonvülzanlar ve sülfonamidlerdir (1). Allopürinolle bildirilen DRESS olguları da giderek artmaktadır. DRESS sendromunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte sorumlu ilacın detoksifikasyonundaki yetersizliğe bağlı artan reaktif me-

tabolitlerin immunolojik reaksiyona sebep olduğu düşünülmektedir (2). Allopürinol ise özellikle gut hastalığı ve hiperürisemi tedavisinde yer alan ksantinoksidaz inhibitörü olup kutanöz ilaç reaksiyonlarına neden olabilmektedir (3). Burada asemptomatik hiperürisemi nedeniyle allopürinol tedavisi sonrası DRESS sendromu gelişen bir hasta sunulmaktadır.

Olgu

Seksen dokuz yaşında erkek hasta, polikliniğimize vücutta yaygın kızamık döküntü, kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Hastanın yaklaşık bir ay önce dış merkezde, asemptomatik ürik

asit yüksekliği (8,8 mg/dl) nedeni ile allopurinol başlanma öyküsü mevcuttu. Yaklaşık iki hafta önce gövdeden başlayıp giderek artan kızarıklık, kaşıntı şikayeti olan hasta dış merkez dermatolojiye başvurmuş, topikal kortikosteroid tedavisi verilen hasta şikayetlerde artış olması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, benign prostat hiperplazisi, kolesistektomi ve inguinal herni operasyonu olan hastanın sekiz yıldır dabigatraneteksilat, furosemid, spiranolakton-hidroklorotiazid, atenolol-klortalidon, ramipril, bisoprolol, tamulosin, insülin lispro (sc), ipratropium bromur-salbutamol sulfat (inhaler) kullanımı mevcuttu. Hastanın kendisinde veya ailesinde ilaç allerjisi öyküsü yoktu.

Hastanın ilk fizik muayenesinde kan basıncı 120/70 mm Hg, kalp hızı 90/dk, vücut ısısı 36.6 °C idi. Hastanın dermatolojik muayenesinde yüzünde diffüz eritem ve ödem, kollar, sırt, gövde ön yüzde birleşme eğiliminde eritemli makülopapüller, yer yer purpurik yamalar, bacaklarda birkaç adet purpurik makül, ayak tırnaklarında subungal hiperkeratoz, oral mukozada beyaz plaklar mevcuttu (Resim 1). Periferik lenf nodu muayenesinde sol submandibular bölgede 1*1 cm lenfadenopati saptandı. Hastanın abdomen bölgesindeki eritemli papülden ve perilezyonel sağlam deriden histopatolojik ve direkt immunfloresan inceleme için biyopsi alındı.

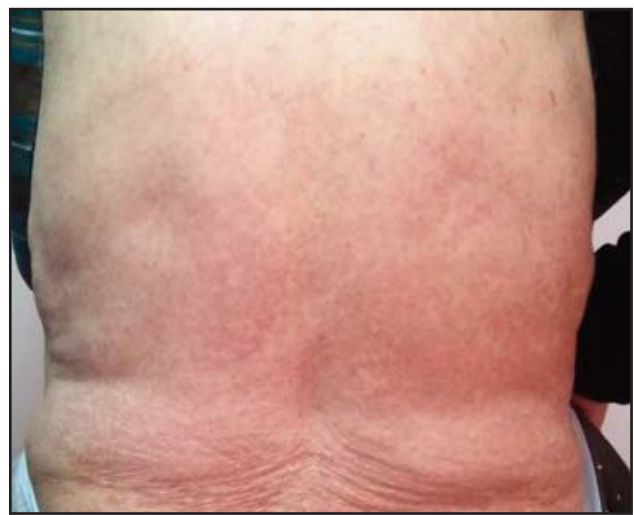
Hastanın laboratuvar incelemesinde Hgb 14.4 g/dl, lökosit 16.600/mm³, %63,5 nötrofil, %21,3 lenfosit, eozinofil sayısı 1700/mm³, trombosit 144000/mm³, CRP 90.4 mg/L, sedimentasyon 12 mm/h, glukoz 160 mg/dl, üre 77 mg/dl, kreatinin 1.05 mg/dl, ürik asit 5.4 mg/dl, ALT 223 u/L, AST 107 u/L, albumin 3.7 g/dl, total protein 6.6 g/dl, Na 136 mmol/L, K 4.5 mmol/L saptandı. Hastanın tam idrar

tetkikinde protein eser olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik bulunan hasta gastroenteroloji bölümü ile konsülte edildi. Konsültasyon sonucu abdomen ultrasonografi, GGT, bilirubinler, ALP, LDH, salmonella, brusella, geniş viralmarkerlar (CMV IGM, IGG, EBV VCA IGM, IGG, EBV EBNA IGG, IGM, Hbsag, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV, Parvovirus B19 IGM, IGG) çalışıldı. Abdomen ultrasonografide karaciğer konum, kontur, boyut ve ekojenitesi tabii olup fokal lezyon saptanmadı, intrahepatik safra yolları kolesistektomiye sekonder hafif belirgin bulundu. CMV IGG, EBV VCA IGG, EBV EBNA IGG pozitif bulundu. Kalp yetmezliğine sekonder konjestif KCFT yüksekliği açısından kardiyojoloji ile konsülte edildi. Kalp yetmezliğine sekonder KCFT yüksekliği düşünülmedi. Takiplerinde ateşi 38.3 olan hasta kan, idrar ve boğaz kültürü alınarak enfeksiyon hastalıklarına danışıldı. Aktif enfeksiyon odağı tespit edilmeyen hastaya ampirik olarak seftriakson başlandı. Kontrol hemogramında eozinofil sayısı 6900/mm³ olan hastaya periferik yayma yapıldı. %45 nötrofil, %40 eozinofil, %15 lenfosit saptandı, atipik lenfositler görülmedi. Servise yatışının 3. gününde ALT 316 u/L, AST 160 u/L, LDH 587 u/L 'e yükseldi.

Ateş, eozinofili, döküntü ve karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle hastada allopürinole sekonder DRESS sendromu düşünüldü. Allopürinol tedavisi kesildi, metilprednizolon 80 mg, lansoprozol, topikal olarak klobetazol propiyonat ve hidrokortizon butirat başlandı. Hastanın yaşının ileri olması, birçok komorbid hastalığı olması ve klinik yanıt nedeniyle steroid dozu hızlıca düşüldü. İki gün 80 mg, iki gün 40 mg, iki gün 20 mg verildi. Hasta servise yatışının sekizinci gününde ALT, AST, eozinofil değerleri normal sınırlarda olması ve lezyonlarının gerilemesi nedeniyle metilprednizolon dozu 16 mg 'a düşürülerek taburcu edildi



Resim 1. Sırt bölgesinde eritemli makülopapüller



Resim 2. Tedavi sonrası lezyonlarda gerileme

(Resim 2). Hastaya metilprednizolon 16 mg/gün ikihafta, 8 mg/gün dört hafta, 4 mg/gün iki hafta verildi.

Hastadan alınan biyopsinin histopatolojisinde çok katlı yassı epitelde hafif hiperkeratoz, papiller dermiste vasküler yapılarda endotelial şişlik, damar duvarı ve perivasküler alanda tek tük eozinofilleri içeren lenfosit infiltrasyonu ve ekstrasvaze eritrositler izlendi. Direk immunfloresan bakışı negatif olarak sonuçlandı. Histopatolojik bulgular da DRESS sendromu ile uyumlu bulundu.

Tartışma

DRESS sendromu, ilk olarak 1996'da Bocquet ve arkadaşları tarafından tanımlanan mortal seyredilen bir ilaç reaksiyonudur (4). Önceleri özellikle aromatik antikonvülzan (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) ilaç kullanımı sonrası tanımlanmış olup, ilaç hipersensitivite sendromu olarak isimlendirilmiştir. DRESS sendromuna en sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, sülfonamidler, dapson, allopürinol, minosiklin ve vankomisin (5). Etiyopatogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immunolojik, ilaç ve ilaç metabolitlerinin birikimi gibi faktörlerin etiyolojide yer aldığı öne sürülmüştür. İlaç detoksifikasyon enzimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, reaktif ilaç metabolitlerinin birikimine sebep olarak deri ya da karaciğer hücrelerine karşı immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (1). Allopürinole bağlı gelişen DRESS sendromundada allopürinolün aktif metaboliti olan oksipürinolün birikerek immünolojik reaksiyonları başlattığı ve antikor oluşumu sonucu doku hasarına sebep olduğu öne sürülmektedir (3). Bazı yazarlara göre tip 4 hipersensitivite reaksiyonu tablodan sorumlu tutulmakta olup yama testlerinin pozitif olması bunu desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada yama testi anti-epileptiklerle tetiklenen DRESS olgularında sorumlu ilacı tespit etmek için kullanışlı ve güvenli bir yöntem olarak saptanmıştır (6). Son zamanlarda yapılan farmakogenetik çalışmalarda HLA allelleriyle ilaç hipersensitivite reaksiyonları arasında güçlü ilişki gösterilmiştir. Allopürinole bağlı gelişen ciddi reaksiyonların HLA-B58*01 ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (7,8). Ayrıca human herpes virus (HHV) 6, HHV 7, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi herpes virüslerin reaktivasyonunun patogeneizde rol aldığı, özellikle HHV

6 reaktivasyonunun rekürrensi ve alevlenmeleri tetiklediği düşünülmektedir (1,9).

DRESS sendromu uzun bir latent döneme sahip olup, ilaç maruziyetinden ortalama 2-8 hafta sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Genellikle 38-40 derece ateş ve kaşıntı gibi prodromal belirtiler ile başlar. Deri döküntüsü genellikle diffüz morbiliform eritemli makülopapüler tipte olup eritrodermi gelişebilir. Başlangıçta yüz, gövde ve üst ekstremitelerde tutulum belirgin olup, ilerleyen zamanlarda alt ekstremitelere yayılabilir. Özellikle periorbital bölge tutulumu sık olup, fasyal ödem vakaların yaklaşık dörtte birinde bulunur. Mukoza tutulumu görülebilir. Sistemik bulgular sıklıkla lenfatik sistem, hematolojik sistem ve karaciğer tutulumu sonucu gelişir. Lenfadenopati sık görülen bir bulgu olup hastaların %75'inde bulunur (1,2). Hematolojik tutulumla ilgili lökositoz, eozinofili, atipik lenfositoz, trombositopeni görülebilir. En sık tutulan organ karaciğer olup, hepatit genellikle anikterik formda görülür. Karaciğer fonksiyon testleri sorumlu ilaç kesildikten sonra da yüksek seyredebilir, bazen düzelleme aylar sonra gözlenir. Renal tutulum sıklıkla allopürinol ile tetiklenen vakalarda görülmekte olup, genellikle klinik asemptomatiktir. Daha az oranda pulmoner, kardiyak, nörolojik, gastrointestinal ve endokrin disfonksiyon gelişebilir. DRESS sendromunun mortalitesi %10 olup, en sık hepatik nekroz ile ilişkilidir (2,5,10). Bizim olgumuzda da asemptomatik hipereozinofili nedeniyle başlanan allopürinol öyküsü ile birlikte ateş, yaygın eritemli makülopapüller, yüzde ödem, hipereozinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmıştı. Hastamızın takiplerinde üre-kreatinin yüksekliği gelişmişti.

Histopatolojik incelemede papiller dermiste perivasküler lenfositik infiltrat, ekstrasvaze eritrositler, eozinofiller, dermal ödem, atipik lenfositler ve epidermotropizm görülebilir (1). Bizim olgumuzun histopatolojisi de buna benzerdi.

DRESS sendromu tanısı için standart kriterler bulunmamaktadır. Tanı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Bocquet ve ark. tanı için ilaç erüpsiyonu, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositler) ve en az bir sistemik tutulumun (>2cm

lenfadenopati, hepatit, interstisyel nefrit, kardit ve interstisyel pnömoni) olması gerektiğini önermektedir. Ayrıca son yıllarda Şiddetli Kutanoz İlaç Reaksiyonunda Avrupa Komitesi (RegiSCAR) tarafından potansiyel DRESS sendromu olgularını belirlemek amacıyla kriterler geliştirilmiştir (1,4). RegiSCAR 'a göre akut döküntü, şüpheli ilaç kullanımı, hospitalizasyon ihtiyacına ek olarak 38 derece ateş, en az iki alanda lenfadenopati, en az bir iç organ tutulumu ve hematolojik anormallikleri içeren bu dört kriterden üçünün olması gerektiğini önermiştir (Tablo 1). DRESS sendromu tanısı ve sınıflandırılması için *Kardaun* ve ark. tarafından 2007 yılında skorlama sistemi önerilmiştir. Bu skorlama sisteminde öngörülen toplam skor -4 ile 9 aralığında bulunmakta; <2 "değil", 2-3 "olası", 4-5 "büyük olasılıkla", >5 "kesin" DRESS sendromu olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2) (11,12).

Allopurinol, ksantin oksidazın inhibisyonu yolu ile gut tedavisi ve hiperürisemiye düzeltmek için kullanılan bir ilaçtır. Hipersensitivite reaksiyonu, SJS ve TEN gibi reaksiyonlara neden olabilmektedir. Yüksek doz kullanımı, kronik böbrek yetmezliği ve eş zamanlı diüretik kullanımı allopürinole sekonder DRESS sendromu gelişimi için risk faktörleridir (3). Allopurinol tedavisi öncesi HLA-B*5801 analizi yapılmasına yönelik klinik yararlılık tespit edilememiş olsa da HLA-B*5801 bakılmasını öneren yayınlar da mevcuttur (13,14). Bizim olgumuzda da allopurinol ile eş zamanlı diüretik kullanımı mevcuttu.

DRESS sendromunun tedavisinde öncelikle sorumlu ilaç kesilmedir. Sistemik steroid tedavisi en kabul gören ve kullanılan tedavi olup 1mg/kg/gün dozunda başlanır. Klinik ve laboratuvar stabilizasyon sağlandıktan sonra nüksü engellemek için 8-12 haftada kademeli olarak doz azaltılması önerilir. Steroid tedavisine bağlı gelişen immünsüpresyon, HHV 6 veya CMV gibi virüslerin reaktivasyonuna neden olabilir. Bu nedenle valgansiklovir gibi antiviral ilaçlar, HHV 6 reaktivasyonuna bağlı komplikasyonları önlemede veya azaltmada faydalı olabileceği belirtilmiştir. Ancak antivirallerin olası yan etkileri nedeniyle sadece HHV 6 reaktivasyonu gösteren hastalarda kullanılması önerilmektedir (15,16). Sistemik steroidlere cevap vermeyen vakaların yüksek doz intravenöz immünoglobülin (IVIG) ile etkili bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir (17). Ayrıca tedaviye intravenöz N-asetilsistein eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediğine dair bazı raporlar da mevcuttur (18). Plazmaferez, siklofosfamid, siklosporin, interferonlar, mikofenolatmofetil ve rituksimab gibi immünsüpresif ilaçların faydalı olabileceği bildirilmiş ancak yeterli kanıt yoktur (16). Sonuç olarak sunulan olguda hastalık kontrolü sadece ilacın kesilmesi ve steroid tedavisi ile başarılı bir şekilde sağlanmıştır. Dahası hastanın yaşının ileri olması ve birçok komorbid durumu olması nedeniyle steroid dozu hızlıca azaltılıp, düşük doz ile idame edilmiş ve hastada nüks görülmemiştir.

Tablo 1. RegiSCAR'a göre potansiyel DRESS olgusu kabul edilmekriterleri

Akut döküntü ¹
Şüpheli ilaca bağlı reaksiyon ¹
Hastanede yatış ¹
Ateş>38 derece ²
İki alanda lenf bezi tutulumu ²
Birden fazla iç organ tutulumu ²
Kan sayımı anormallikleri ² -Normal sınırın üstünde ve altında lenfositler -Eozinofili -Trombositopeni

Tablo 2. DRESS sendromu tanısı ve sınıflandırılması için önerilen skorum sistemi

		Evet		Hayır
Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$		0		-1
Lenfadenomegali (>1 cm, en az 2 alanda)		0		1
Eozinofili ≥ 700	≥ 1500	1	2	0
Atipik lenfosit		1		0
Deri döküntüsü $\geq \%50$ vücut yüzey alanı		1		0
DRESS'i destekleyen deri döküntüsü		1		-1
DRESS'i destekleyen biyopsi		0		-1
Organ tutulumu, tek organ	İki ve fazlası	1	2	0
Rezölüsyon ≥ 15 gün		0		-1
Diğer nedenlerin değerlendirilmesi (Anti nükleer antikor, kan kültürleri, hepatit serolojisi, mikoplazma / klamidya) hiç birinde pozitiflik yok ve ≥ 3 negatifse		1		0

Kaynaklar

- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, ve ark. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-597.
- Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, ve ark. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail* 2008; 30: 327-329.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-257.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, ve ark. 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.
- Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, ve ark. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62:47.
- Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, ve ark. HLA-B*58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1193.
- Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, ve ark. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol* 2013; 169: 660.
- Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa MK, ve ark. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flare and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157: 934-40.
- Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1373.
- Emre S, Akoğlu G, Metin A, ve ark. DRESS sendromlu 11 olgunun klinik özelliklerinin incelenmesi. *Türkderm* 2013; 47:218-22.
- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, ve ark. 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.
- Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, ve ark. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 153.
- Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, ve ark. Drug induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016; 65: 432-428.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.
- Canitez Y, Poyraz Efe H, Sapan N. Karbamazepine bağlı DRESS sendromu; nadir görülen bir ilaç hipersensitivite reaksiyonu. *Türkiye Çocuk Hast Dergisi* 1: 147-151.
- Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2012; 1: 92.
- Moling O, Tappeiner L, Piccin A, ve ark. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir - a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012; 18: