

OLGU BİLDİRİSİ

Sulfasalazin İlişkili DRESS Sendromu

Dr. Mehdi Iskandarli,¹ Doç. Dr. Bengü Gerçekler Türk,¹ Dr. Bircan Şentürk,¹
Yard. Doç. Dr. Banu Yaman,² Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu,² Prof. Dr. Günseli Öztürk¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Mehdi Iskandarli, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova/Izmir
E-posta: nerman111@yahoo.com

Özet

Sulfasalazin İlişkili DRESS Sendromu

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) ilaç erüpsiyonları içerisinde fatal seyir gösterebilen, morbiliform döküntüler, ateş, lenfadenopati, hematolojik bozukluklar ve multiorgan yetmezliğine götürebilen, belli ilaçların tetiklediği şiddetli immunojenik reaksiyondur. Burada biz, Japon konsensus grubunun önerdiği yedi tanı kriterinin hepsini karşılayan, sulfasalazin ilişkili tipik DRESS sendromu olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: DRESS sendromu; HHV-6, sulfasalazin, eozinofili

Abstract

DRESS Syndrome Induced by Sulphasalazine

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a severe immunogenic reaction which can be induced by some drugs which demonstrate a fatal clinical course and it may lead to morbilliform eruptions, fever, lymphadenopathy, hematological disturbances and multiorgan failure. Here we report a case of typical DRESS syndrome induced by sulphasalazine, which diagnosed based on seven criteria recommended by Japanese consensus group.

Keywords: DRESS syndrome, HHV-6, sulphasalazine, eosinophilia

Giriş

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü sendromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) ilaç erüpsiyonları arasında nadir, fatal seyredebilen, hem pediatrik (1) hem de erişkinlerde gelişebilen kütanöz ve viseral organ tutulumu ile seyreden ateşli bir dermatozdur. İlk defa 1950 yılında *Chaiken* ve ark. fenitoin kullanan hastada ateş, morbiliform döküntüler ve hepatit gelişen olgu sunumu bildirmişler ve fenitoin hipersensitivitesi olarak isimlendirmişlerdir (2). Daha sonra hipersensitivite sendromu, enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom gibi isimler kullanılmıştır. İlk defa 1996 yılında *Bocquet* ve ark. klinik ve laboratuvar bulgularını esas alarak DRESS kısaltmasını kullanmışlardır (2).

DRESS sendromu en sık sulfon grubu içeren ilaçlara ve antiepileptiklere (Tablo 1) (2) sekonder gelişen, mortalitesi %10 olan şiddetli ilaç erüpsiyonudur. İlaç alındıktan 6 hafta sonra döküntüler gelişmekte ve ilaç kesildikten sonra döküntüler uzun zaman sebat göstermektedir.

Hastalık ateş, lenfadenopati (LAP), lökositoz, atipik lenfositoz, human herpesvirus-6 (HHV-6) reaktivasyonu (1, 3, 4), eozinofili ile seyrederek şiddetli olgularda viseral organlar tutulabilir. En sık hepatit sonucu fulminan nekroz gelişebilir ve en sık ölüm nedeni olabilir. Miyokardit, interstisyel pnömoni ve interstisyel nefrit diğer ölüm nedenleridir. DRESS sendromuna farklı bulgular dahil olduğu için hastalığı erken tanımak için Japon uzlaşısı grubunun

Tablo 1. DRESS Sendromuna Neden Olabilen İlaçlar

İlaç Grupları	İlaç İsmi
Antikonvulzan ilaçlar	Karbamazepin, lamotrijin, fenobarbital, fenitoin, valproik asit, zonisamid
Antibiyotikler	Ampisillin, sefotaksim, dapson, etambutol, izoniazid, linezolid, meronidazol, minosiklin, pirazinamid, kinin, rifampisin, sulfasalazin, streptomisin, trimetoprim-sulfametoksazol, vankomisin
Antiviral ilaçlar	Abakavir, nevirapin, zalsitabin
Antidepresan ilaçlar	Bupropion, fluoksetin
Antihipertansif ilaçlar	Amlodipin, kaptopril
Biyolojik ajanlar	Efalizumab, imatinib
NSAİİ	Selekoksib, ibuprofen
Diğer	Allopurinol, epoetin alfa, meksiletin, ranitidin



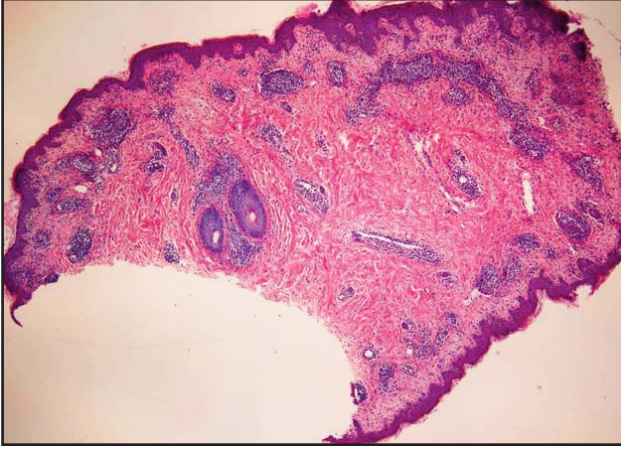
Resim 1. Yüzde ve kulak kepeğinde belirgin ödem ve gövdede morbiliform döküntüler

önerdiği yedi tanı kriteri vardır (Tablo 2) (2, 5). Tanı kriterlerine göre erken teşhis konulmalı ve uygun immunsupresif tedavi verilmelidir.

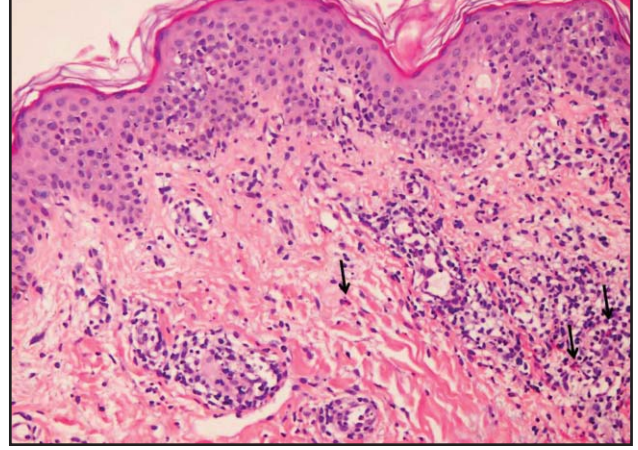
Olgu

33 yaşında erkek hastaya, seronegatif artrit nedeniyle iki ay önce sulfasalazin başlanılmıştır. Hasta son dört gündür ateş ve yeni gelişen morbiliform döküntülerle bölümümüze başvurdu. Hastanın dermatolojik muayenesinde yüzde ve kulaklarda diffüz eritem ve ödem görüldü. Hastanın tüm vücudunda morbiliform ekzantematöz döküntüler ve yer yer purpurik lezyonlar saptandı (Resim 1). Hastanın oral mukoza muayenesinde farenjit bulguları, tonsillada ve uvulada ödem görüldü. Üst ekstremitelerde deri infiltrate ve sert idi. Fizik muayenede yaygın servikal LAP'lar saptandı. Kan tahlillerinde lökosit düzeyi 50.000 / μ L , eozinofil düzeyi $2.23 \times 10^3/\mu$ L, LDH 900 U/L, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) beş katına kadar yükselme farkedildi. AST 112 U/L (<35 U/L), ALT 136 U/L (<45 U/L), ALP 610 U/L (40-129 U/L), GGT 300 U/L (<55 U/L). Hastanın yapılan periferik yayma sonucunda atipik lenfositler ve şiddetli eozinofili saptandı. Hastanın batin ultrasonografisinde situs inversus totalis (SİT) dışında patolojik durum görülmedi. Hepatosplenomegali saptanmadı. Enfeksiyon odağı açısından bakılan kan, idrar, balgam örneklerinin mikolojik ve bakteriyolojik kültürlerinde üreme saptanmadı. Direkt akciğer grafisi sonucu olağandı. Sonuç olarak, enfeksiyon

odağı açısından yapılan tahlillerde patogen organizma saptanmadı. KCFT yüksekliğini açıklamak için yapılan otoimmün ve viral hepatit belirteçleri normal gelen hastaya olabilecek hematolojik malignite dışlanması için hematologların önerisiyle kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi sonucunda reaktif hiperseülölarite saptandı. Atipik hücreler saptanmadı. Yapılan deri biyopsi histopatolojik incelemesinde epidermiste hafif spongiyoz, seyrek tek hücre nekrozu ve lenfosit egzositozu yanı sıra dermiste perivasküler alanda eozinofilleri ve polimorf çekirdekli lökositleri de içeren lenfosit ağırlıklı mikst yangısal hücre infiltrasyonu saptandı. Histopatolojik bulgular ilaç reaksiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 2, 3). Kanda Epstein-Barr (EBV), sitomegalovirus (CMV), human herpesvirus-7 (HHV-7) PCR yöntemiyle negative sonuç saptandı. Döküntülerin gelişmesinden üç hafta sonra, tanı amacıyla kanda PCR yöntemiyle HHV-6 DNA düzeyine bakıldı ve sonuç pozitif olarak yorumlandı. Visseral organ tutulumu açısından yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve ekokardiyografi sonuçlarında interstisyel pnömoni ve miyokardit bulguları görülmedi. Tedavi amacıyla hastaya metilprednizolon 60 mg/gün başlandı. Tedavinin üçüncü gününden itibaren ateş geriledi. Tedavinin beşinci gününde tekrar ateş çıktı ve döküntülerde artış saptandı. Kortikosteroid tedavisine aynı dozda devam edildi ve 15 günden sonra hastanın eozinofil, lökosit ve akut faz reaktanları normal düzeye geldi. Hastanın karaciğer enzimleri düştü ve lezyonlar geriledi (Resim 4).



Resim 2. Dermiste perivasküler alanda belirgin yangısal hücre infiltrasyonu (H&E x 40)



Resim 3. Epidermiste lenfosit egzositozu ve perivasküler eozinofilleri (ok ile işaretli) içeren mikst yangısal hücre infiltrasyonu (H&E x 200)

Tartışma

DRESS sendromunu en sık tetikleyen başlıca iki grup ilaç vardır: Antiepileptikler ve sulfonilamid içeren ilaçlar (2). En sık bildirilen ilaç karbamazepindir (6), ancak karbamazepinin yanı sıra fenitoin, fenobarbital de DRESS sendromuna neden olabilir. Sulfonilamid grubundan dapson ve sulfasalazin sık bildirilen ilaçlardır (2, 7, 8, 4). Genetik predispozisyonu olan hastalarda bu ilaçları kullandıktan sonraki 2 ay içerisinde, ortalama ise 2-6 hafta sonra şiddetli hipersensivite reaksiyonu gelişmektedir ve reaksiyon uzun zaman sebat eder (7). Yani DRESS sendromu ilaç alındıktan sonraki geç bir dönemde başlar ve geç bir dönemde de geriler. Hastalığın, ilaç kesildikten sonra bile sebat etme ve alevlenme özellikleri vardır. DRESS sendromunun patogenezi henüz tam açık değildir, fakat şimdiye kadar farklı teoriler sunulmuştur. Bu teorilerden ilki ilaç detoksifikasyon sürecindeki bozuklukla ilgilidir. İlaç detoksifiye eden enzimlerin mutasyonu ve reaktif metabolitlerin kümülasyonu sonucunda immün reaksiyonun tetiklenmesidir (2). Diğer hipoteze göre DRESS sendromu human leukocyte antigen (HLA) ile ilişkilidir (9, 10). Başka bir hipoteze göre, herpes viruslerin özellikle HHV-6 reaktivasyonu patogeneizde önemli yere sahip olduğu ve ateş, morbiliform döküntüler, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi bulguların gelişmesinde HHV-6 katkısı olduğu ileri sürülmüştür (3, 11). Olgumuzda tesadüfi bir birlik-telik olabileceği gibi SİT'e eşlik etmesi olası hepatik vasküler anomalilerin hepatik ilaç metabolizmasını etkileyebileceği düşünülebilir. Fakat literatürde SİT

ve DRESS sendromu ilişkisine dair veri bulunmadı.

Klinik olarak DRESS sendromu bir haftaya kadar sürebilen prodromal yüksek ateş ve ardından morbiliform döküntüler gelişmesi ile başlar. Lezyonlar yüzden başlar ve kaudal yayılım gösterir. Yüzde ve periorbital alanda anjiyoödem hatırlatan ödem tipik deri lezyonlarıdır. Olgumuzda olduğu gibi cilt döküntüleri ödemden dolayı endüre ve sert olabilir. Oral mukoza muayenesinde büyümüş, eritematoz bademcikler ve farenjit saptanabilir. Bizim olguda ise izlem sırasında ek olarak yumuşak damakta peteşial lezyonlar saptanmıştır. Visseral organ tutulumu açısından DRESS yüksek mortalite oranı gösteren bir ilaç erüpsiyonudur. En sık tutulan organ karaciğerdir. Bu yüzden KCFT bozukluğu DRESS sendromunun tanı kriterleri arasında yer almaktadır. DRESS olgularının %70'inde karaciğer enzimlerinde yükselme görülmektedir. HHV-6 aktivasyonunun da karaciğer enzimlerinin yükselmesinde payı olduğu düşünülmektedir (3). Mortalite oranı %10 olan DRESS'te en sık ölüm nedeni fulminant hepatit nedeniyle gelişen akut karaciğer yetmezliğidir (2). Böyle durumlarda karaciğer transplantasyonu tek tedavi seçeneğidir. İnterstisyel nefrit (8), interstisyel pnömoni ve miyokardit (12) de ölüm nedeni olan patolojilerdir (6, 8, 12). Şiddetli eozinofili ile seyreden DRESS olgularında organ hasarının nedeni eozinofillerden salgılanan destrüktif enzimlerdir. Bizim olguda visseral organ olarak sadece karaciğer tutulumu saptanmıştır. Nefrit, pnömoni ve miyokardit ekarte edilmiştir. LAP,



Resim 4. Tedavi sonrasında ödem ve morbiliform döküntülerin gerilemesi

DRESS sendromunda %75 oranında görülür ve lenf nodu biyopsisi alınacak olursa lenfoid hiperplazi saptanır (2). Hematolojik bozukluklar olarak özellikle atipik lenfositoz, şiddetli lökositoz ve eozinofili sık görülen patolojilerdir. Yüksek görülme sıklığı nedeniyle LAP, hematolojik ve hepatik bozukluklar tanı kriterlerinde yer almaktadır. Japon Ciddi Kutanöz İstenmeyen İlaç Reaksiyonları Araştırma Komitesi (J-SCAR) tarafından tanı kriterlerine yedi bulgu dahil edilmiştir (5):

1. İlaç alımından en az 3 hafta sonra morbiliform makulopapüler döküntüler
2. İlaç kesildikten sonra uzun süren klinik seyir
3. 38°C'yi aşan ateş
4. Karaciğer enzimlerinde yükselme
5. Lökosit bozuklukları (özellikle lökositoz $>11 \times 10^9/L$, atipik lenfositoz $>5\%$ eozinofili $>1.5 \times 10^9/L$)
6. LAP
7. HHV-6 aktivasyonu.

Yedi tanı kriterinin hepsinin pozitif olması tipik DRESS sendromu tanısını koydurur. İlk beş kriterin pozitif olması ise atipik DRESS sendromu teşhisini koydurur. Bizim olgumuz tipik DRESS sendromu olarak değerlendirildi. Tedavi olarak DRESS sendromlu hastalara sistemik kortikosteroid tedavisi başlanılmalı ve 3-6 ay süre ile verilmelidir (13). Çünkü DRESS sendromu geç başlar ve geç de geriler. Bu yüzden kısa zamanda kortikosteroid kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Visceral organ tutulum kuşkusu olursa 30 mg/kg dozunda intravenöz pulse kortikosteroid tedavisi başlanabilir. Sistemik steroide yanıt vermeyen olgularda adjuvan terapi olarak 1gr/kg/gün dozunda intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavisi eklenebilir. Ateş nedeniyle ampirik olarak antibiyoterapi, çapraz reaksiyon nedeniyle hastalığı daha da şiddetlendirebileceği için önerilmemektedir. Plazmaferez, siklofosamid, siklosporin, mikofenolat mofetil, rituksimab diğer tedavi seçenekleridir. İmmünesupresif tedavi sonrası, zaten HHV-6 aktivasyonu olan DRESS sendromlu hastalarda HHV-6 aktivasyonu daha da şiddetlenebilir ve hastalığın seyrini bu nedenle uzatabilir (1, 14). Bu yüzden *Mo*

ling ve ark. DRESS tedavisi için etyolojik faktörlere yönelik üçlü tedavi seçeneği önermişlerdir. Üçlü tedavi seçeneği: immünoreaktivasyona yönelik olarak kortikosteroidler, birikime uğramış metabolitlere yönelik olarak N-asetilsistein ve HHV-6 reaktivasyonuna yönelik valgansikloviri içermektedir (15). Bizim olguda tedavi amacıyla sistemik metilprednizolon (60 mg/gün) başlandı ve toplam 3 ay süre ile verildi. Klinik yanıt olduğu için ek olarak başka immunsupresif tedavi verilmedi.

Sonuç olarak DRESS sendromlu hastalarda tanı kriterlerine dayanarak erken teşhis konulmalı, visceral tutulum açısından hastalar detaylı olarak değerlendirilmeli, etyolojide şüpheli ilaç kullanımı varsa ilaç kesilmeli ve hastalık şiddetine göre uygun immunsupresif ilaçlarla tedaviye başlanılmamalıdır. İlaç kesilmesine ve immunsupresif tedaviye rağmen hastalık aktive olabileceği için uzun zaman sıkı takibe alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Ferrero NA, Pearson KC, Zedek DC, ve ark. Case report of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms demonstrating human herpesvirus-6 reactivation. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 608-613.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.
3. Teraki Y, Murota H, Izaki S: Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 2008; 144: 232-235.
4. Seçil Saral, Bengü Nisa Akay, Hatice Şanlı. Sulfasalazin ile tetiklenen ilaçla ilişkili hipersensitivite sendromu. *Türkderm* 2013; 47: 123-125
5. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, ve ark. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1083-1084.
6. 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: 1071-1080.
7. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, ve ark. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 225-226.
8. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, ve ark. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2940-2942.
9. Hung SI, Chung WH, Jee SH, ve ark. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 297-306.
10. Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, ve ark. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatol* 2008;3 5: 683-685.
11. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, ve ark. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137: 301-304.
12. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, ve ark. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 229-236.
13. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.
14. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, ve ark. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157: 934-940
15. 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: 57-62.