



Prof. dr hab. n. med.
Marta Rachel

Klinika Alergologii
i Mukowiscydozy
Kliniczny Szpital
Wojewódzki nr 2
im. Św. Jadwigi Królowej
UR Rzeszów
Kolegium Nauk
Medycznych
Instytut Nauk
Medycznych
Katedra Pediatrii

Aktualne spojrzenie na diagnozę, leczenie i postępowanie zespołu DRESS

Contemporary approach the diagnosis and treatment of Dress Syndrome

S U M M A R Y

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, known as DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), is a rare, potentially severe drug reaction characterized by eosinophilia, fever, dermatitis, facial swelling, lymphadenopathy, and morbilliform rash with involvement of internal organs. Progress has been made in understanding the pathophysiological mechanisms of DRESS syndrome, and new diagnostic and therapeutic strategies have been developed. The incidence of this syndrome is unknown because many cases remain undiagnosed and because the reactions that occur vary depending on the type of drug, age, and effect on the patient. The drugs most associated with DRESS include antiepileptic drugs, antibiotics, antituberculosis drugs, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Sometimes, the diagnosis is made late, and the differential diagnosis between the rapidly developing DRESS syndrome is complex and may pose a challenge to the doctor. It is essential to diagnose and start appropriate treatment early, as well as to monitor possible complications.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, znana jako DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) to rzadka, potencjalnie groźna reakcja polekowa, charakteryzująca się eozynofilią, gorączką, zapaleniem skóry, obrzękiem twarzy, limfadenopatią oraz wysypką odropodobną z zajęciem narządów wewnętrznych. Dokonano postępu w zrozumieniu mechanizmów patofizjologicznych zespołu DRESS oraz opracowano nowe strategie diagnostyczne i terapeutyczne. Częstość występowania tego zespołu nie jest znana, gdyż wiele przypadków pozostaje nadal niezdiagnozowanych, a także ponieważ ujawniające się reakcje różnią się w zależności od rodzaju leku, wieku i wpływu na pacjenta. Do leków najczęściej kojarzonych z DRESS należą leki przeciwpadaczkowe, antybiotyki, leki przeciwgruźlicze i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Zdarza się, że diagnoza stawiana jest późno, a rozpoznanie różnicowe pomiędzy szybko rozwijającym się zespołem DRESS jest trudne i może stanowić wyzwanie dla lekarza. Ważne jest wczesne zdiagnozowanie i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia oraz monitorowanie możliwych powikłań.

Rachel.: Aktualne spojrzenie na diagnozę, leczenie i postępowanie zespołu DRESS. *Alergia*, 2024, 2; 22-27

Słowa kluczowe:
reakcja na lek,
eozynofilia, zespół
DRESS, leczenie

Key words:
drug reaction,
eosinophilia, DRESS
syndrome, treatment

Pierwsze doniesienia pochodzą z lat pięćdziesiątych XX wieku pod różnymi nazwami: „zespół nadwrażliwości przeciwdrgawkowej”, „zespół nadwrażliwości polekowej”, „zespół opóźnionej nadwrażliwości wielonarządowej polekowej” czy „rzekomy chłoniak polekowy” [2]. Po raz pierwszy opisał ten syndrom Bocquet i in. [2] w 1996 r. jako „zespół DRESS”.

Zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) to rzadka, ciężka, potencjalnie śmiertelna, idiosynkratyczna, niepożądana reakcja na lek z objawami skórnymi i ogólnoustrojowymi [1].

Zespół DRESS charakteryzuje się rozległym zajęciem skóry, błon śluzowych, gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, nieprawidłowościami hematologicznymi (eozynofilia, atypowe limfocyty przypominające mononukleozę), reaktywacją wirusa [1,3] i objawami prodromalnymi imitującymi infekcję wirusową [6].

Zespół DRESS występuje częściej u dorosłych, ale występuje również u dzieci, powodując długotrwałe i opóźnione następstwa, a także śmierć [1]. Szacuje się, że częstość występowania waha się od 1 przypad-



ku na 1000 do 1 przypadku na 10 000 ekspozycji na lek. U dzieci jest prawdopodobnie niższy niż u dorosłych, choć dokładna częstość nie jest znana [13].

- Najczęstszymi farmakologicznymi wyzwalaczami zespołu DRESS u dorosłych są aromatyczne leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, fenytoina i karbamazepina) (ok.35%), allopurinol (18%), sulfonamidy (12%) i inne antybiotyki (11%) [9].
- Do częstych farmakologicznych czynników w populacji pediatrycznej zaliczają się aromatyczne leki przeciwdrgawkowe (50%) (karbamazepina, fenytoina i fenobarbital), antybiotyki (30%) (wankomycyna, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksycylina) oraz sulfasalazyna (4,6%) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (4,6%) [13,5,9].

U dzieci niepożądane objawy pojawiają się od 2 do 8 tygodni [1] niemiej jednak zróżnicowany obraz kliniczny, wynikający z podobieństwa do chorób zakaźnych lub limfoproliferacyjnych może utrudniać rozpoznanie. [8]. Wczesne odstawienie sprawczego leku może ułatwić rozpoczęcie leczenia, w tym podawania ogólnoustrojowo kortykosteroidów w celu ograniczenia postępu choroby [9,10]. W populacji ogólnej śmiertelność wynosi 10%; u dzieci szacuje się go na około 5,4% [4,11].

Patogeneza zespołu DRESS

Patogeneza zespołu DRESS jest złożona, wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Zespół wywołany jest przy udziale reakcji nadwrażliwości na lek typu opóźnionego (typu IV), w której pośredniczy aktywacja limfocytów T i uwalnianie cytokin m. in IFN- γ , IL-5. Łączy w sobie różne mechanizmy, które obejmują niepełny metabolizm leku i akumulację reaktywnych metabolitów, co może prowadzić do opóźnionej reakcji immunologicznej na leki, przejściowego stanu immunosupresji i prawdopodobnie reaktywacji utajonych infekcji wirusowych z następczą przeciwwirusową odpowiedzią immunologiczną [6].

Obecnie postawiono hipotezę czterech głównych modeli potencjalnie odpowiedzialnych za reakcje nadwrażliwości limfocytów T[7]:

- model haptenu/prohaptenu, zgodnie z którym lek wiąże się kowalencyjnie z endogennym białkiem, tworząc kompleks, który jest przetwarzany przez prezentację antygenów komórki i rozpoznawane przez receptor komórek T (TCR), wywołując specyficzną dla leku odpowiedź immunologiczną [7]
- farmakologiczne interakcje leków z receptorami immunologicznymi, zgodnie z którymi odpowiedzialny lek wiąże się bezpośrednio i niekowalencyjnie z ludzkimi antygenami leukocytowymi (HLA) i/lub TCR, bezpośrednio stymulując specyficzny TCR i wytwarzając komórki T reagujące na lek [7].
- zmieniony model repertuaru peptydów, zgodnie z którym odpowiedzialny lek wiąże się niekowalencyjnie z kieszenią wiążącą peptyd HLA, zmie-

niając jego konformację i umożliwiając nowemu zestawowi autopeptydów stymulację limfocytów T [7].

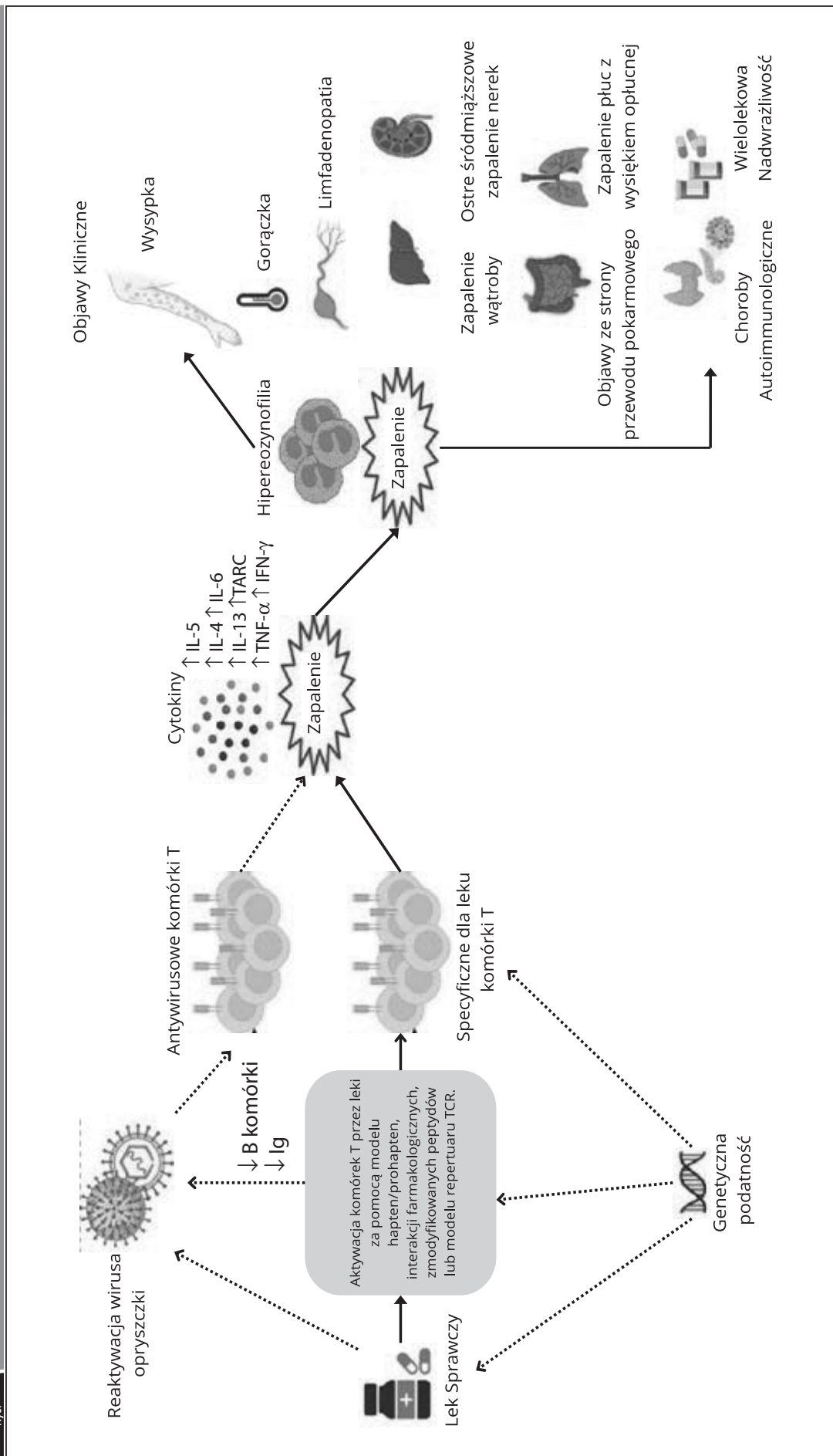
- zmieniony model repertuaru TCR, zgodnie z którym lek winowajca wiąże się bezpośrednio ze specyficznymi TCR i zmienia je, zapewniając im zdolność wiązania się z peptydem własnym HLA w celu zainicjowania odpowiedzi immunologicznej [7].

Po wystąpieniu tych prawdopodobnych 4 mechanizmów powstają specyficzne dla leku limfocyty T, a odpowiedzią immunologiczną jest odpowiedź Th2, z ekspansją limfocytów T i cytokin związanych z hipereozynofilią, takich jak interleukina (IL)-4, IL-5 i IL-13 oraz grasi-ca i chemokina regulowana aktywacją (TARC) [7, 12]. Poziom TARC zidentyfikowano jako potencjalny biomarker ostrej fazy i czynnik predykcyjny aktywności choroby w zespole DRESS i wydaje się, że korelują one z objawami skórными [17]. Ponadto, cytokiny i chemokiny, których stężenie w zespole DRESS jest zwiększone, to czynnik martwicy nowotworu (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , IL-2 i IL-6.[15]. Duża stymulacja limfocytów T wydaje się być czynnikiem decydującym o rozwoju nadwrażliwości wielolekowej [17].

Reaktywacja wirusów z rodziny *Herpesviridae* wydaje się być cechą zespołu DRESS. Dochodzi do reaktywacji ludzkiego wirusa opryszczki (HHV)-6, a następnie wirusa cytomegalii (CMV), wirusa Epsteina-Barra (EBV) i HHV-7 [16].

Związek pomiędzy nasileniem objawów klinicznych mechanizmy i czas reaktywacji wirusa w swojej dla leku odpowiedzi immunologicznej w patogenezie zespołu DRESS nie zostały jeszcze wyjaśnione[13]. Reaktywacja wirusa przyczynia się do aktywności limfocytów T poprzez indukcję syntezy cytokin prozapalnych. Ponadto wirus może brać udział w interakcjach lek-TCR[16]. Jedną z hipotez głosi, że niektóre leki (tj. amoksycylina, kwas walproinowy) mogą bezpośrednio zwiększać replikację HHV-6 [10]. Ostatnio postawiono także hipotezę, że limfocyty T powstałe po ekspozycji na przyczynowy lek są komórkami T pamięci specyficznymi dla wirusa, reaktywowanymi w wyniku nieprawidłowego rozpoznania kompleksów HLA-lek [3]. Kolejną podatność genetyczną jest powiązana z czynnikami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną w tym powiązania między predyspozycją do reakcji nadwrażliwości na niektóre leki, a specyficznymi allelami HLA [12]. Stąd uważa się, że HLA można zastosować jako dodatkowy test przesiewowy w celu poprawy oceny prawdopodobieństwa związku przyczynowego leku i stratyfikacji ryzyka zespołu DRESS [12,15]. Dodatkowo za kofaktor rozwoju ciężkich niepożądanych zmian skórnych wywołanych fenytoiną [16] uważa się obecność polimorfizmów w genach kodujących enzymy metabolizujące leki (np. cytochrom P 450), które może skutkować akumulacją leku lub jego aktywnych metabolitów [14].

1 Ryc. Patogeneza zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). wg Manieri E. [7].





Stąd patogenezą zespołu DRESS jest wieloczynnikowa i uwzględnia nie tylko podatność genetyczną, ale także obecność reaktywacji wirusa, grupę etniczną pacjenta i stan odporności [9]. Czynniki te nie wystarczają, aby wywołać zespół DRESS, ale łącznie mogą działać synergistycznie, zwiększając ryzyko.

Niepełny metabolizm leku i gromadzenie się reaktywnych metabolitów może prowadzić do silnej i opóźnionej reakcji immunologicznej, stymulującej specyficzne dla leku limfocyty T u osób z predysponującymi czynnikami genetycznymi, co powoduje skutki ogólnoustrojowe i obraz kliniczny zespołu DRESS.

U niektórych pacjentów reaktywację wirusa można wykryć w okresie od 2 do 4 tygodni od wystąpienia objawów. Wynika ona z bezpośredniego działania leku odpowiedzialnego za zakażenie lub stanu niedoboru odporności spowodowanego reakcją przeciwciałową i może indukować odpowiedź przeciwwirusową, która przyczynia się do rozwoju skutków ogólnoustrojowych.

Obraz kliniczny

W dostępnej literaturze brak jest istotnych różnic w obrazie klinicznym u dzieci i dorosłych [14]. Zespół DRESS przebiega ogólnoustrojowo z szerokim spektrum klinicznym [3]. Objawy pojawiają się 2–8 tygodni po wprowadzeniu leku, mogą utrzymywać się przez kilka tygodni po odstawieniu leku. U dzieci najczęstszym objawem klinicznym jest gorączka, wysypka plamisto-grudkowa i powiększenie węzłów chłonnych o różnym stopniu z towarzyszącą eozynofilią. Dodatkowo mogą występować objawy prodromalne imitujące łagodną infekcję wirusową [4,6]. Gorączka zwykle waha się od 38 do 40°C. Wysypka plamisto-grudkowa jest najczęstszym początkowym objawem skórny [16]. Wykwity skórne towarzyszą obrzękowi twarzy, a następnie rozprzestrzeniają się na tułów i kończyny dolne [8]. Może również wystąpić zajęcie błon śluzowych, takie jak zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i/lub narządów płciowych. Objawy mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy po odstawieniu leku wywołującego chorobę [2]. Zespół może powodować uszkodzenie innych narządów z naciekiem eozynofilowym. Często zajęta jest wątroba, objawiająca się zapaleniem wątroby, ale nierzadko zajęte są także nerki, płuca i śledziona. Objawy kliniczne u dzieci i dorosłych pokrywają się [9]. Najczęstszymi objawami żołądkowo-jelitowymi innymi niż zapalenie wątroby są nieswoiste zapalenie okrężnicy i zapalenie żołądka i jelit z zaburzeniami elektrolitowymi lub bez nich. Inne powikłania żołądkowo-jelitowe obejmują przewlekłą enteropatię z utratą białka i zapalenie trzustki.

Chociaż zespół DRESS zwykle pojawia się 2–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia farmakologicznego, niektórzy autorzy podają, że możliwy okres jego trwania wynosi od 5 dni do 16 tygodni [7].

Porównanie zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) u dorosłych i u dzieci

Porównanie zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) u dorosłych i u dzieci winno być pod względem epidemiologii [7], współczynnika umieralności [3], leku odpowiedzialnego za początki objawów [1], patogenezę [3], objawów klinicznych [7] i następstw długoterminowych [4,6] MDH, oraz nadwrażliwości wielolekowej.

Niejednorodny obraz zespołu DRESS i okres bezobjawowy pomiędzy zażyciem leku, a wystąpieniem objawów utrudniają rozpoznanie, szczególnie w fazach [10,16].

Obecnie kryteria diagnostyczne zespołu DRESS są takie same u dzieci i dorosłych i obejmują europejski RegiSCAR [15], kryteria Bocqueta i wsp. [2].

Kryteria diagnostyczne zaproponowane przez Bocqueta i wsp. [2] obejmują 3 cechy:

- typową wysypkę skórą;
- zmiany hematologiczne, obejmujące eozynofilię we krwi ($\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) lub atypowe limfocyty;
- zajęcie narządów wewnętrznych, obejmujące powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie wątroby (z transaminazami wątrobowymi przekraczającymi dwukrotnie górną granicę normy), śródmiąższowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie serca.

Rozpoznanie zespołu DRESS opiera się na spełnieniu wszystkich 3 kryteriów [1].

RegiSCAR (Europejski Rejestr Severe Cutaneous Adverse Reactions)

System punktacji klinicznej opracowany w 2007 roku przez grupę RegiSCAR (Europejski Rejestr Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) do diagnozowania zespołu DRESS [19] jest najczęściej stosowanym i wydaje się bardziej dokładny i kompleksowy [6].

Kryteria włączenia RegiSCAR dla potencjalnego przypadku zespołu DRESS obejmują co najmniej trzy z następujących niezależnych cech:

1. zajęcie skóry z ostrą wysypką;
2. gorączka powyżej 38,5°C (pod pachą) lub $\geq 38^\circ\text{C}$ (pod pachą);
3. powiększenie węzłów chłonnych w co najmniej dwóch różnych lokalizacjach;
4. zajęcie co najmniej jednego narządu wewnętrznego;
5. limfocytoza ($> 4 \times 10^3/\mu\text{L}$) lub limfocytopenia ($< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$);
6. eozynofilia we krwi ($> 10\%$ lub $700/\mu\text{L}$);
7. małopłytkowość ($< 120 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Rozpoznanie zespołu DRESS ustala się na podstawie cech klinicznych i laboratoryjnych zgodnie z kryteriami walidacji RegiSCAR, przy czym okre-

ślenie leku przyczynowego często wzmacnia rozpoznanie kliniczne [11].

W ramach tych kryteriów punktowana jest każda cecha i na podstawie całkowitego wyniku pacjenci są klasyfikowani jako definitywni (wynik > 5), prawdopodobny (wynik 4–5), możliwy (wynik 2–3) lub brak przy padku DRESS (wynik < 2) [13,16,17].

U pacjentów ocenianych pod kątem zespołu DRESS należy wykonać badania laboratoryjne, w tym pełną morfologię krwi, enzymy wątrobowe, elektrolity we krwi, badanie czynności nerek, analizę moczu i wyjściowe badania czynności tarczycy [11,18]. Powikłania autoimmunologiczne, takie jak cukrzyca typu 1 i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, mogą pojawić się z dłuższym opóźnieniem (miesiące lub lata) po ostrej fazie [10,13,19]. Ponadto diagnostyka w przypadku wątpliwości powinna uwzględnić biopsję skóry, chociaż w różnych doniesieniach stwierdzono, że obraz histopatologiczny zespołu DRESS jest bardzo zmienny i nie jest patognomoniczny [15] stąd ocena leku odpowiedzialnego za zespół DRESS jest szczególnie trudna. Do sprawdzenia związku przyczynowego leku można zastosować testy płatkowe i testy transformacji limfocytów (LTT) [17]. Konieczne są specyficzne badania w celu ujednoczenia identyfikacji leku odpowiedzialnego za zespół DRESS, ponieważ rozpoznanie nadal pozostaje trudne z powodu niespecyficznego obrazu, niejednoznacznych wyników badań i wielu chorób przebiegających w przybliżony sposób. U dzieci rozpoznanie jest jeszcze trudniejsze ze względu na liczne potencjalne rozpoznania różnicowe, w tym dużą liczbę infekcji (EBV, CMV, parwowirus, *Mycoplasma pneumoniae* i gronkowcowy zespół oparzonej skóry), choroby reumatologiczne (choroba Kawasaki, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układo-

wym, toczeń rumieniowaty układowy), choroby hematologiczne (zespół aktywacji makrofagów, nowotwory hematologiczne, chłoniak rzekomy) i choroby dermatologiczne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka) [1,2,5,7]. Na rozpoznanie różnicowe często pozwala wywiad chorobowy, objawy kliniczne, rodzaj zmian skórnych oraz badania laboratoryjne, w tym serologiczne, opisane w postępowaniu diagnostycznym.

Terapia DRESS

Leczenie dziecięcego zespołu DRESS stanowi wyzwanie, ponieważ brak jest rekomendacji postępowania [19]. W leczeniu zespołu DRESS kluczowy jest czas, gdyż skuteczność leczenia zależy wyłącznie od wczesnej identyfikacji czynnika i jest bezwzględnie powiązana z nasileniem objawów klinicznych i zajęciem narządów [10]. Najszybsze rozpoznanie działań niepożądanych leku podejrzanego wymaga natychmiastowego jego odstawienia [2] ponieważ opóźnienie może wiązać się z gorszym rokowaniem. W postaciach łagodnych leczenie opiera się na leczeniu objawowym opartym na stosowaniu leków przeciwhistaminowych H1 i preparatów miejscowych w celu łagodzenia objawów skórnych, w tym kortykosteroidów i emolientów [10,13,15,18]. Steroidy indukują hamowanie interleukiny-5 i akumulacji eozynofiliów, które są odpowiedzialne za uszkodzenie narządów trzewnych i prowadzą do złagodzenia objawów w związku z towarzyszącymi opóźnionymi reakcjami nadwrażliwości [1].

Z tych powodów w przypadku umiarkowanej i ciężkiej choroby kortykosteroidy podawane ogólnie są obecnie najczęściej akceptowaną i stosowaną metodą leczenia [10,17,18], przy minimalnej dawce początkowej prednizonu wynoszącej 1 mg/

2

Ryc.

Porównanie zespołu DRESS u dorosłych i u dzieci wg Manieri E. [7].

SYNDROM DRESS U DOROSŁYCH

Częstość występowania: 1/1000 - 1/10000 ekspozycji na leki, brak predyspozycji płciowej

Wskaźnik śmiertelności: 10%

Lek odpowiedzialny:

- Lek przeciwpadaczkowe (35%)
- Allopurynol (18%)
- Sulfonamidy (12%)
- Antybiotyki (11%)

Początek zazwyczaj 2-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, może wystąpić wcześniej lub być opóźniony

Patogeneza: Opóźniona reakcja nadwrażliwości na leki mediowana przez komórki T

Zaangażowanie płuc jest rzadkie, ale częstsze u dorosłych niż u dzieci

Długoterminowe następstwa: większa podatność na zmiany funkcjonalne w dotkniętych organach i niewydolność narządów końcowych; możliwe choroby autoimmunologiczne, możliwe MDH



ZESPÓŁ DRESS U DZIECI

Częstość występowania niższa niż u dorosłych, ale nieznaną, średni wiek 9 lat, brak predyspozycji płciowej

Wskaźnik śmiertelności: 5,4%

Lek odpowiedzialny:

- Aromatyczne leki przeciwpadaczkowe (50%)
- Antybiotyki (30%)
- Sulfasalazyna (4,6%)
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (4,6%)

Początek zazwyczaj 2-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, może wystąpić wcześniej lub być opóźniony; szybki początek (<2 tygodnie) wydaje się być częstszy niż u dorosłych

Patogeneza: Opóźniona reakcja nadwrażliwości na leki mediowana przez komórki T

Zaangażowanie przewodu pokarmowego jest częstsze u dzieci

Długoterminowe następstwa: większa podatność na choroby autoimmunologiczne; możliwe MDH



kg mc./dobę lub równoważnej, stopniowo zmniejszanej w ciągu 3–6 miesięcy po ustabilizowaniu się objawów klinicznych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, gdyż szybkie zmniejszenie dawki może wiązać się z nawrotem choroby [17,20].

Obecnie nie ma konsensusu co do tego, jaki stopień nasilenia uzasadnia potrzebę ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami. W przypadku zespołu DRESS, który nie reaguje na leczenie kortykosteroidami, należy rozważyć zastosowanie terapii poprzez podawanie dużych dawek dożylniej immunoglobuliny (IVIg) (1 g/kg/dzień przez 2 dni) w połączeniu z ogólnoustrojowymi kortykosteroidami [16]. U pacjentów z ciężkim zajęciem narządów, u których występują przeciwwskazania do stosowania steroidów lub którzy nie reagują na kortykosteroidy leczenie opiera się na podaniu cyklosporyny, inhibitor kalcyneuryny o działaniu immunosupresyjnym [17].

W przypadku ciężkiego zespołu DRESS niereagującego na leczenie steroidami inną opcją terapeutyczną do rozważenia jest wymiana osocza, która przyczynia się do zmniejszenia stężenia krążących cytokin [14,20].

Ponieważ IL-5 bierze udział w patogenetycznym mechanizmie zespołu DRESS [12], z tego powodu badania skupiają się na możliwości zastosowania leków blokujących IL-5 i/lub jej receptor, a mianowicie mepolizumabu i reslizumabu, przeciwciał monoklonalnych aktywnych przeciwko IL-5 oraz benralizumabu aktywnego przeciwko receptorowi IL-5 [15].

Podejście terapeutyczne do zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi wymaga dalszych badań i dowodów, ponieważ nie ma konsensusu w sprawie leczenia zespołu DRESS u dzieci, a dostępne w literaturze dotyczą obecnie wyłącznie pacjentów dorosłych. Po odstawieniu leku odpowiedzialnego za chorobę całkowity powrót do zdrowia nie następuje natychmiast, ale u większości pacjentów zajmuje kilka tygodni. Z przeglądu literatury wynika, że nawrót zespołu DRESS u dzieci i młodzieży wydaje się być silnie powiązany z występowaniem gorączki, obrzę-

ku twarzy, powiększenia węzłów chłonnych, leukocytozy, zajęcia gardła i narządów wewnętrznych oraz schorzeń przewlekłych [10,20]. W przebiegu zespołu DRESS często występują epizody całkowitych lub częściowych nawrotów, pomimo usunięcia leku wywołującego chorobę. Reaktywacja objawów skórnych w ciągu pierwszych miesięcy po epizodzie często występuje w łagodniejszej postaci i w krótszym czasie po ponownym podaniu leku. Nawroty występują częściej u dzieci z chorobami współistniejącymi, w tym ze schorzeniami neuropsychiatrycznymi, które wymagają długotrwałego leczenia lekami przeciwdrgawkowymi, co może wywołać nowy epizod w wyniku reakcji krzyżowej między niektórymi cząsteczkami [10].

Podsumowanie

Zespół DRESS to rzadka, ciężka reakcja nadwrażliwości na leki, charakteryzująca się ogólnoustrojowym stanem zapalnym i zajęciem wielu układów. Do dzisiaj brak jest rekomendacji i konsensusu w sprawie diagnozy i terminologii. Zespół DRESS wywołany jest głównie przez leki przeciwdrgawkowe, a w grupie dzieci i młodzieży odsetek przypadków po antybiotykoterapii, jest znacznie wyższy niż u dorosłych. Rozpoznanie zespołu DRESS jest trudne, co często prowadzi do opóźnienia w postawieniu prawidłowej diagnozy i zaprzestaniu stosowania leku wywołującego chorobę. Znajomość zespołu jest niezbędna dla wszystkich lekarzy, by móc go zdiagnozować, gdyż jego objawy często rozwijają się sekwencyjnie. Zespół pediatryczny DRESS należy przypuszczać, gdy u dziecka występuje gorączka, wykwity grudkowo-plamkowe, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia i zajęcie narządów wewnętrznych. Początek objawów może być opóźniony (2–6 tygodni) lub szybki (<15 dni). Szybka identyfikacja i natychmiastowe odstawienie leku będącego przyczyną choroby to najbardziej zdecydowane działania zapobiegające postępowi zespołu. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej wyjaśnić implikacje kliniczne i ustalić standardy leczenia pediatrycznego zespołu DRESS.

Prace nadesłano

17.06.2024

Zaakceptowano do druku 2.07.2024

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Chen CB, Hung WK, Wang CW, Lee CC, Hung SI, Chung WH. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 29; 10: 1187937. doi: 10.3389/fmed.2023.1187937. PMID: 37457584; PMCID: PMC10338933 2. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250–257. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. (2019)74: 1457–71. doi: 10.1111/all.13765 3. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. (2020) 38:702–11. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.008 4. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673. PMID: 37082745; PMCID: PMC10112187 5. Wolfson A.R., Zhou L., Li Y., Phadke N.A., Chow O.A., Blumenthal K.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome identified in the electronic health record allergy module. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):633–640 6. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2022) 10: 1155–1167. e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004 7. Manieri E, Dondi A, Neri I and Lanari M (2023) Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. *Front Med*. 10:1108345. doi: 10.3389/fmed.2023. 1108345 8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. 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: 1071–80. doi: 10.1111/bjd.12501 9. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2022)10: 1155–1167 e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004 10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. (2013) 68: 693. e1–693. e14. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033 11. Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Allergy Asthma Proc*. (2012) 33:165–71. doi: 10.2500/aap.2012.33.3498 12. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res*. (2014) 6:216–21. doi: 10.4168/aaair.2014.6.3.216 13. Cheng J, Rawal S, Roberts A, Guttman OR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with antituberculosis medications. *Pediatr Infect Dis J*. (2013) 32:1388–90. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a09f20 14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. (2013) 68:693. e1–693. e14. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033 15. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. (2017) 172:129–38. doi: 10.1159/000458725 16. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. (2020) 37:124–9. doi: 10.1111/pde.14044 17. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in pediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. (2015) 172:1090–5. doi: 10.1111/bjd.13512 18. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673. PMID: 37082745; PMCID: PMC10112187 19. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. (2019) 74:1457–71. doi: 10.1111/all.13765 20. Descamps V, Ben Said B, Sasselous B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. (2010) 137:703–8. doi: 10.1016/j.annder.2010.04.024