

## **ALLOPURİROL KULLANIMI SONRASINDA GELİŞEN DRESS SENDROMU; OLGU SUNUMU**

### **DRESS SYNDROME AFTER ALLOPURINOL TREATMENT; A CASE REPORT**

Merve Kocar, Canan Karan, Arif Yüksel, Ayşegül Akkaya, Ebru Özden, Övgü Asma, Ali Serel, Oktay Bilgir

SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

#### **ÖZET**

Allopurinolün indüklediği DRESS sendromu eozinofili ve sistemik semptomlarla karakterize hayatı tehdit edici bir ilaç reaksiyonudur. Bu olgu sunumunda 20 günlük allopurinol tedavisi sonrasında makülopapüler döküntü ve sistemik semptomlar ile DRESS tanısı alan 72 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** allopurinol, DRESS sendromu, tedavi

#### **ABSTRACT**

DRESS syndrome which is induced by allopurinol is a medical reaction threatening the life characterized with eosinophilia and systemic symptoms. In this case presentation, after allopurinol treatment for 20 days, a 72 years-old ill woman who has maculopapular rash and systematic symptoms with DRESS syndrome was presented.

**Key words:** allopurinol, DRESS syndrome, treatment

*Yazının alınma tarihi: 23.10.2014, Kabul tarihi:20.02.2015,Online basım:01.04.2015*

---

#### **Yazışma Adresi**

Dr. Merve Kocar

**Adres:** İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

**Email:** kcr.mrv@gmail.com

## GİRİŞ

İlaçla indüklenen hipersensitivite sendromu (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome; DIHS) adıyla da bilinen DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) sendromu, ilaca bağlı akut bir hipersensitivite reaksiyonudur. Akronimde bulunmasına rağmen eozinofilinin olması her zaman gerekli değildir. DRESS sendromu patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Sorumlu ilacın detoksifikasyonundaki yetersizliğe bağlı olarak, artan reaktif metabolitlerin immunolojik reaksiyona sebep olduğu düşünülmektedir (1). Klinik bulgular genellikle sorumlu ilacın kullanılmaya başlanmasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Sorumlu ilacın kesilmesine rağmen semptomlar devam edebilmekte ve hatta şiddetlenebilmektedir (2).

Deri belirtilerinin spektrumu çok geniştir. Sendromun kliniği tam olarak geliştiğinde, şiddetli mukokutanöz döküntüye ek olarak, 38 derece ve üzeri ateş yüksekliği, lenfadenopati (LAP),

hematolojik bozukluklar ve iç organ tutulumları görülebilmektedir (3,4). Farklı organ tutulumları ve deri bulgularının çeşitliliği nedeniyle DRESS sendromunun tanısı zordur (2,5). Temel özellikler olan raş, ateş ve iç organ tutulumları nedeniyle başta infeksiyonlar olmak üzere birçok hastalığı taklit edebilmektedir (6).

Allopurinolün indüklediği DRESS sendromu eozinofili ve sistemik semptomlarla karakterize hayatı tehdit edici bir ilaç reaksiyonudur, tanı kriterleri ilk kez 1968 yılında Singer ve Wallace tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1) (7). Bu olgu sunumunda Singer ve Wallace sınıflamasına göre; 20 gün allopurinol kullanımı sonrasında DRESS sendromu tanısı konularak klinik takibe alınan 72 yaşındaki bayan hastayı nadir görülen bir durum olması sebebi ile paylaşıyoruz.

1- Hastada tespit edilmiş allopurinol kullanımının olması
2- Aynı tabloya sebep olabilecek başka bir ilaç kullanımının olmaması
3- Aşağıda yazılı 2 majör veya 1 majör 1 minör kriterin sağlanması gerekmektedir
a) Majör kriterler
-Renal fonksiyonların bozulması
-Akut hepatosellüler hasar
-Döküntü; yaygın makülopapüler, toksik epidermal nekrolizis, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit)
b) Minör kriterler
-Ateş
-Lökositoz
-Eozinofili

**Tablo1:** Singer ve Wallace tarafından belirlenmiş, allopurinol hipersensitivite sendromu (AHS) sendromu tanı kriterleri

## OLGU

72 yaşında komorbid hastalığı olmayan bayan hasta yeni tanı gut hastalığı nedeni ile ilk defa başlanılan allopurinol tedavisinin 20. gününde vücutta yaygın kızamıklık-döküntü, yüzde şişlik nedeni ile başvurdu. Fizik muayenesinde arteriyel tansiyon: normotansif, nabız:80/dk, ateş:hipertermik (38,1 derece) idi, dermatolojik bakışı dışındaki sistemik bulgular normal idi. Dermatolojik muayenesinde el içi, ayak tabanı dahil sırtta daha yoğun olmak üzere yaygın makülopapüler döküntü (Resim 1) , yüzde yaygın eritemli ödem mevcut idi.



**Resim 1.** Sırt ve göğüs ön yüzünde birleşme eğilimi gösteren yaygın makülopapüler döküntüler (üst ve yan resim)

Olgunun gelişinde yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de özetlendiği şekilde idi. Batın ultrasonografide karaciğer parankimi ve böbrek boyutları normal ancak; böbrek parankimi bilateral grade-1 saptandı. Öncesinde bilinen böbrek hastalık öyküsü olmayan hastanın ilk tespit edilen glomerüler filtrasyon hızı 50ml/sn idi. Serum kalsiyumu 7,1 mg/dl (8,8-10,6), serum fosforu 2,5

mg/dl (2,6-4,5) saptanan hastada parathormon (PTH) 239,4 pg/dl (15-88) idi, hipokalsemiye bağlı hiperparatiroidi düşünülürdü. 3 aylık klinik takip sürecinde serum kreatinin yüksekliği devam eden hastada sekonder hiperparatiroidi mevcut olup kronik böbrek yetmezliği düşünülürdü. Bir kez akut renal hasar gelişti, uygun sıvı tedavisi ile 5 gün içerisinde bazal kreatinin değerlerine geriledi. Hepatit marker belirteçleri negatif saptanan hastanın karaciğer transaminaz düzeyleri 3 kat üzeri artmış olarak bulundu, akut süreçte gelişen bu durumun DRESS sendromu ile ilişkili olabileceği

düşünülürdü. Hasta takibinde kriptomik tonsillit gelişmesi nedeni ile enfeksiyon hastalıkları önerisi ile 7 gün süreli 400mg/gün dozunda intravenöz moksifloksasin tedavisi verildi. Hemogramda eozinofil değerleri: %27,5 iken periferik yaymasında %40 oranında eozinofili görüldü. Alınan cilt biyopsi örneğinde yüzeysel dermis ve perivasküler tek tük yangısal hücre infiltrasyonu izlenmekle birlikte eozinofil görülmeyen hastada klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde allopurinol kullanımına bağlı DRESS sendromu düşünülürdü.

Laboratuvar deđerkenleri	Hasta deđerleri
Tam kan sayımı (WBC)	11.9 mm <sup>3</sup> (4-10)
Eozinofil	%0,7 (0,9-6) (takibinde %27,5'a yükseldi)
Hemoglobin (Hb)	12,4 g/dl (13,6-17,2)
Sedimentasyon (ESR)	59 mm/Hg (2-20)
C-reaktif protein (CRP)	10,4 mg/dl (0-5)
Üre	123 mg/dl (17-43)
Kreatinin	1,6 mg/dl (0,5-0,9)
Alanin aminotransferaz (ALT)	298 U/L (0-35)
Aspartat aminotransferaz (AST)	105 U/L (0-35)
Gama-glutamil transferaz (GGT)	114 U/L (0-38)

**Tablo 2.** Hastanın laboratuvar deđerleri



**Resim 2.** Kortikosteroid tedavisi sonrasında gerileyen makülopapüler döküntüler

Hastanın kullanmakta olduğu allopurinol tedavisi kesilerek 40mg/gün intravenöz metilprednisolon tedavisi başlandı. Klinik takibinde hastada dispne semptomu, periferik siyanoz gelişti, döküntü bulguları arttı. Akciđer tutulumu düşünülerek istenilen grafi ve toraks tomografisinde radyolojik olarak patolojik tutulum gözlenmedi. 40 mg/gün metilprednisolon tedavisi altında lezyonları gerilemeyen hastaya dermatoloji hekimi önerisi ile tedavi dozu 1mg/kg/gün olarak belirlendi. Ek olarak topikal betametazon haricen günde 2 defa 20 gün süresince uygulandı. Metilprednisolon tedavisi 100mg/gün dozunda 16 gün boyunca verildi. Siyanoz ve dispne semptomları geriledi. Bu esnada hastada trombositopeni gelişti. Eş zamanlı olarak gerilemekte olan karaciğer fonksiyon testlerinde artış gözlendi. Hemogramda trombosit değerleri:86.000 mm<sup>3</sup> idi, periferik yaymada da azalmış saptandı. Trombositopeni etiyolojisine yönelik yapılan kemik iliği biyopsisi normosellüler saptandı, istenilen antifosfolipid, antikardiyolipin, ANA testleri sonuçlanmadı. Hastanın anamnez ve fizik muayenesinde vaskülit düşündürecek bulgu saptanmadı. Trombositopeninin DRESS sendromuna bağlı olduğu düşünülürdü. Laboratuvar takibinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde gerileme saptandı. Tedaviden yarar görerek yüz ödemi ve döküntüleri (Resim 2) gerileyen hastada kademeli olarak steroid dozu azaltıldı, oral 32mg/gün metilprednisolon tedavisi ile taburcu edildi. Hasta halen takimizdedir.

## TARTIŞMA

DRESS sendromunun insidansı tam olarak bilinmemektedir. DRESS sendromu nedeni olarak 50'den fazla ilaç bildirilmiş olmakla birlikte en sık neden olan ilaçlar, aromatik antikonvülzanlar, allopürinol ve sulfonamidlerdir (8,9). Allopürinol aktif metaboliti oksipürinolün birikerek immünolojik reaksiyonları uyardığı ve dokulara karşı antikor oluşumunu sağlayarak doku hasarına sebep olduğu öne sürülmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ve yaşla birlikte bu metabolitin atılımının yavaşlamakta ve allopürinol toksisitesi artmaktadır (10). Klinik bulgular genellikle sorumlu ilacın kullanılmaya başlanmasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar. Hastamızda allopürinol kullanımından 3. hafta sonrasında döküntüleri gelişmesi DRESS sendromunu destekler niteliktedir.

Karaciğer DRESS sendromunda en fazla etkilenen iç organdır. Sendromun erken tanınması ve sorumlu ilacın erken kesilmesi ile karaciğer hasarı sınırlandırılabilir (9). Karaciğer parankim hasarı gelişen hastamızda sistemik steroid tedavisi sonrası düzleşme tespit ettik.

Chen ve arkadaşları allopürinolün neden olduğu DRESS sendromu vakalarında böbrek tutulumunun daha sık olduğunu bildirmektedirler (11,12). Genellikle interstisyel tübüler nefrit ile uyumlu olduğu görülüp sıklığı %10-30 olarak tespit ettiklerini ifade etmektedirler (12). Kronik böbrek yetmezliği olan hastamızda bir kez akut renal hasar gelişti. Serum kreatinin değeri 4,1 mg/dl'e yükseldi, tam idrar tetkikinde + proteinüri, idrar mikroskopisinde bol eritrosit saptandı. DRESS sendromuna bağlı glomerülo nefrit tablosu gelişen hastanın uygun tedavi altında serum kreatininini bazal seviyeye geriledi.

Hematolojik bozuklukların sıklığı %23-50 arasında bildirilmektedir (9,11,14). Hastamızda hematolojik olarak eozinofili ve trombositopeni tespit ettik.

Literatürde vakaların %90-100'ünde ateş bildirilmiştir (2). Bizim olgumuzda da 2 hafta süren, ateş düşürücülere yanıt vermeyen, steroid tedavisi ile gerileyen 38 derece ve üzerinde ateş yüksekliği mevcut idi. Steroid tedavisi ile gerilediği için ateşin etiolojisinin olarak DRESS sendromu olduğunu düşündük.

LAP, DRESS sendromu için tanı kriterlerinden biri olup, sık görülen bir belirtidir (9,11); ancak bizim olgumuzda saptamadık.

Retrospektif çalışmalara göre DRESS sendromlu vakalarda mortalite oranını %5-10 olarak rapor edilmiştir (13). Allopürinol kullanan yaşlı ve kronik böbrek yetmezlikli bireylerde deri döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlar ile karakterize DRESS sendromu açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Şüphelenilen vakaların vakit kaybetmeden değerlendirilip tedavi başlanması mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1) Walsh SA, Creamer D: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2010; 36(1): 6-11.

2) Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al: The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011; 124(7): 588-97.

3) Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1): 82-5.

4) Hassan S, Wetz R, Zouein E. Allopurinol causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a challenging diagnosis. *Int J Gen Med* 2011; 4: 789-92.

5) Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al: 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(3): 609-11.

6) Ferahbaş A, Özyurt K. Antikonvülzan hipersensitivite sendromu. *Erciyes Tıp Dergisi* 2002; 24: 107-11.

7) Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29(1): 82-7.

8) Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol* 2012 doi: 10.1111/bjd.12081.

9) Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87(3): 435-49.

10) Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, et al. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail* 2008; 30(3): 327-9.

11) Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al: Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Verenol* 2008; 22(9): 1044-9.

12) Chen YC, Chiu HC, Chu CY: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol* 2010; 146(1): 1373-9.

13) Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome; a literature review *Am J Med.* 2011; 124 (7):588.

14) Criado PR, Avancini J, Santi CG, et al: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2012; 14(9):577-82.