

# DRESS Syndrome: A Case Report

## DRESS Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Gözdem Kaykı<sup>2</sup>, Yasemin Özsüreççi<sup>1</sup>, Elif Arslanoğlu<sup>2</sup>, Mustafa Şenol Akın<sup>2</sup>, Cansın Saçkesen<sup>3</sup>, Diclehan Orhan<sup>4</sup>, Ateş Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Patoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Abstract

A 5-year-old female patient, who had growth and mental retardation and epilepsy and who used valproic acid for 2 years, presented with fever and red maculopapular rash over her entire body. Eosinophilia and elevated liver function test were observed on blood examination. According to the clinical and laboratory findings, she was diagnosed with “*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*” (DRESS) syndrome. Our case indicates that when evaluating a child with fever and rash, particularly a child with a history of antiepileptic drug use, DRESS syndrome should be considered in the differential diagnosis.

(*J Pediatr Inf 2016; 10: 99-103*)

**Keywords:** DRESS syndrome, eosinophilia, drug hypersensitivity

### Özet

Büyüme ve gelişme geriliği, epilepsi tanıları ile takip edilen, 2 yıldır valproik asit kullandığı bilinen 5 yaşındaki kız hasta tüm vücutta yaygın, birleşme eğiliminde olan kırmızı makulopapüler döküntü ve ateş şikayeti ile hastanemize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde eozinofili saptanan hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde de yükseklik olduğu tespit edildi ve hasta DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) sendromu tanısı aldı. Bu olgu döküntü ve ateş şikayeti ile başvuran ve özellikle antiepileptik ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanıda DRESS sendromunun da mutlaka akılda bulundurulması gerektiğini hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

(*J Pediatr Inf 2016; 10: 99-103*)

**Anahtar kelimeler:** DRESS sendromu, eozinofili, ilaç hipersensitivitesi

**Received/Geliş Tarihi:**

13.05.2014

**Accepted/Kabul Tarihi:**

03.08.2014

**Available Online Date /**

**Çevrimiçi Yayın Tarihi:**

19.06.2015

**Correspondence**

**Address**

**Yazışma Adresi:**

Yasemin Özsüreççi,

E-mail:

yas.oguz99@yahoo.com

©Copyright 2016 by Pediatric

Infectious Diseases Society -

Available online at

www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016

Çocuk Enfeksiyon

Hastalıkları Derneği - Makale

metnine

www.cocukenfeksiyon.org

web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2015.1768

### Giriş

Döküntü ve ateş çocuklarda sık karşılaşılan bulgulardır. Enfeksiyöz, romatolojik ve allerjik zeminde gelişebilecek bu şikayetler ile gelen çocuk hastaların doğru ve zamanında değerlendirilmesi uygun tedavi planı oluşturulması, ayrıca morbidite ve hatta olası mortalite açısından çok önemlidir. DRESS (*‘drug rash with eosinophilia and systemic symptoms’*) sendromu, ilaç ilişkili döküntü, periferik yaymada eozinofili ve sistemik semptomlar ile karakterize bir klinik tablodur. Antiepileptik kullanan hastalarda 1/1000 ile 1/10.000 sıklığında görülebilmektedir (1, 2). Karaciğer tutulumu olguların %70’inden fazlasında özellikle ALT yüksekliği şeklinde ortaya çıkar. Belirgin görülen hematolojik sorunlar ise lökositoz, eozinofili ve atipik lenfositozdur. Nadir olarak,

DRESS sendromuna eşlik eden hemafagositik sendrom bildirilmiştir (1). Renal, pulmoner (interstiyel pnomoni), kardiyak (miyokardit), nörolojik (ensefalit) sistem tutulumları da bu sendroma eşlik edebilmektedir. Mortalite oranının %10’a kadar ulaştığını belirten yayınlar mevcuttur. Mortalitenin en önemli nedeni ise karaciğer yetmezliğidir (1). Tedavide geç kalınması durumunda yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonlara neden olabileceği için hekimlerin bu konudaki farkındalığının artırılması ve tekrar nadir olarak da olsa görülmeye başlayan kızamık ile de ayırımına dikkat çekmek için bu yazıda DRESS sendromu tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

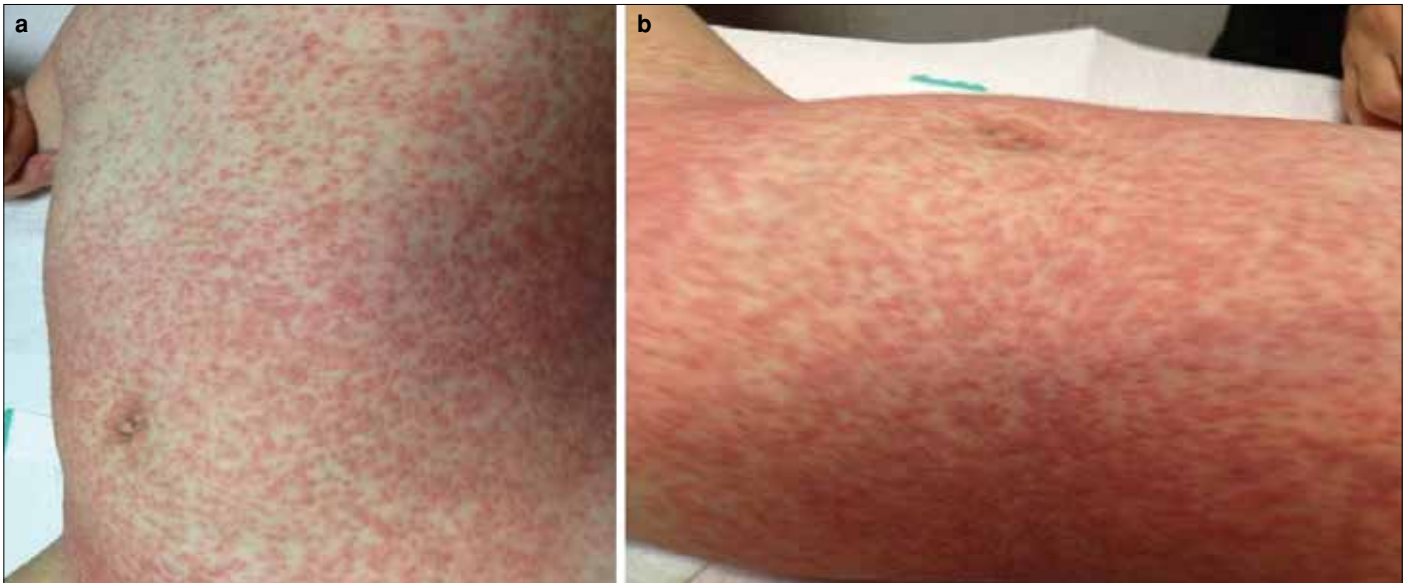
### Olgu Sunumu

Aralarında akrabalık olmayan 51 yaşındaki sağlıklı baba ve 42 yaşındaki sağlıklı annenin ilk



yaşayan çocuğu olarak, annenin ikinci gebeliğinden, zamanında, sezaryen ile hastanede 1430 gr olarak doğan, gebelik yaşına göre küçük doğmuş bebeğin (*small for gestational age*, SGA), yarık damak ve sepsis tanıları ile ilk 1 ay hastanede izlendiği, yarık damak, sol böbrek toplayıcı sistemde minimal genişleme, atriyal septal defekt, korpus kallozumda atrofi, büyüme ve gelişme geriliği nedeni ile takip edilirken 2010 yılının Eylül ayında, 2 yaşındayken jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiği, yapılan elektroensefalografide (EEG) solda hakim, bilateral oldukça aktif epileptiform aktivite saptandığı ve fenobarbital tedavisi başladıktan bir hafta sonra tüm vücudunda olan ve birleşme eğiliminde makülopapüler döküntü ve ateş nedeni ile acil polikliniğine başvurmuş olduğu öğrenildi. İlaç reaksiyonu olabileceği için fenobarbital kesilip, aynı zamanda mevcut olan enfeksiyon bulguları nedeniyle seftriakson başlandı ancak fizik muayenesinde servikal lenfadenopatiler, boyun ve kollarda yaygın ödem ve döküntülerde artma saptanması üzerine seftriaksonun da kesilip, bir hafta hastanede kaldıktan sonra taburcu edildiği öğrenildi. Mayıs 2011'de tekrar nöbet geçirmesi üzerine valproik asit tedavisi başlandı ve 2012 yılının ilk aylarında nöbet sıklığında artış olması üzerine valproik asit dozu artırıldı. En son 7 gün önce ateş ve nöbet nedeni ile başka bir merkezde hastaya oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlandı ve 3 gün sonra karın bölgesinden başlayan döküntünün artması ve ateşinin devam etmesi üzerine hasta hastanemiz Çocuk Acil Polikliniği'ne getirildi (Resim 1). Acil servisteki izleminde ilaç tedavileri kesilerek servise yatırıldı. Tüm vücut, yüz ve ekstermitelerinde yaygın makülopapüler döküntüsü olan hastadan kızamık ve kızamıkçık serolojileri gönderildi ve negatif olarak saptandı. Ekokardiyografi yapıldı ve daha önceden de tespit

edilmiş olan atriyal septal defekt dışında yeni bir bulgu ortaya çıkmadı. ANA ve anti-ds DNA gönderildi ve anlamlı sonuç elde edilmedi. Servisteki izleminde pnömونيye yönelik olarak klindamisin ve teikoplanin tedavileri 1 hafta verildikten sonra ateş sıklığında ve döküntülerinde azalma gözlenen hastanın, 1 haftanın sonunda hem ateş sıklığında hem de döküntülerinde tekrar artış oldu (Resim 2). İzleminin on birinci gününde periferik yaymasında eozinofil sayısında ve karaciğer transaminazlarında artış saptandı. Deri biyopsisi alındı, histopatolojik incelemede epidermiste diskeratotik hücreler, bazal tabakada vakuolizasyon, dermiste perikapiller lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu görülerek ilaç erüpsiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3). DRESS sendromu olarak değerlendirilen hastaya 2 mg/kg/gün dozunda oral metilprednizolon ve antihistaminik tedavileri başlandı. Viral reaktivasyon şüphesi ile EBV ve CMV virüs yükü gönderildi. EBV virüs yükü 2986/kopya, CMV virüs yükü ise negatif olan hastaya asiklovir tedavisi de başlanıp hastanın tedavisi yedi güne tamamlandı. Kızamık, rubella serolojileri ve parvovirus PCR sonucu negatif olarak saptandı. Steroid tedavisinin üçüncü gününde klinik olarak döküntü ve ateş sıklığında bir değişiklik olmaması nedeni ile 0,4 gr/kg/gün dozunda intravenöz immunglobülin (İVİG) beş gün süre ile tedaviye eklendi. Bu tedavi ile klinik olarak düzelmeye gözlemlendi. Fakat izleminde, İVİG tedavisinin üçüncü gününde belirgin anemisi ve trombositopenisi ortaya çıkan hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirildiğinde hemofagositoz gözlenmedi, ancak displazi bulguları tespit edildi. Ferritin değeri döküntülerin aktifleştiği dönemde 1116 ng/mL (normal aralık: 11-307 ng/mL) iken bir hafta sonraki kontrolünde 228 ng/mL olarak saptandı. Trigliserid ve fibrinojen düzey-



**Resim 1. a, b.** Hastanın başvuru sırasında tüm gövdede yaygın birleşme eğiliminde olan döküntüleri (a) Döküntülerin önden görünüşü, (b) döküntülerin yandan görünüşü

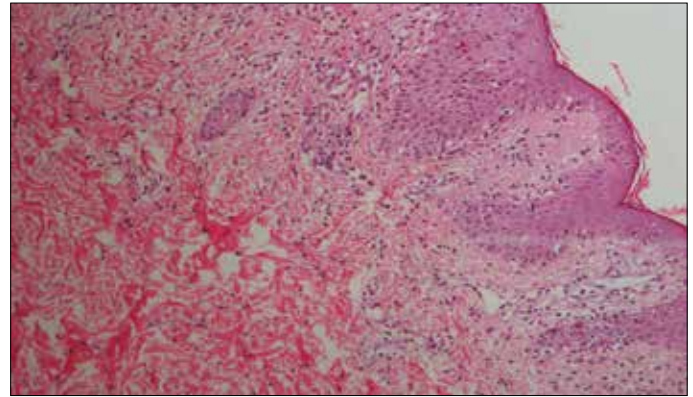


**Resim 2. a, b.** Hastanın serviste izlemi sırasında özellikle yüzünde daha belirgin olarak döküntülerin arttığı dönemi göstermektedir. (a) Hastanın yüzünün önden görünüşü, (b) hastanın sırtındaki lezyonları

leri normal aralıktaydı. Anemi ve trombositopenisi olan hastanın retikülositi yüksek saptandı ve direkt coombs 1(+) bulundu. Hastanın miyelodisplastik sendrom ve hemolitik anemi etyoloji açısından tetkikleri gönderildi ve herhangi bir hematolojik hastalıkla uyumlu bulgu tespit edilmedi. Bir kez eritrosit ve trombosit süspansiyonu verilen hastanın takibinde hemoglobin ve trombositlerde kendiliğinden yükselme saptandı. Beş gün boyunca İVİG tedavisi verilen hastanın ateşlerinin olmaması ve döküntülerinde belirgin azalma saptanması ile steroid tedavisine devam edildi ve hasta klinik olarak iyi bir şekilde taburcu edildi. Takiplerinde steroid sozu azaltılmaya başlandı ve bir ay içerisinde herhangi bir şikayeti olmadı.

## Tartışma

Döküntü ve ateş ile acil servise başvuran bir çocuk hastada enfeksiyon, romatizmal ve allerjik hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyöz nedenler ve prodromal dönem, aşı öyküsü sorgulanmalı ve döküntünün özelliklerine (makülopapüler veya papüloveziküler) ve patognomonik işaretlere fizik muayenede dikkat edilmelidir. Yardımcı olarak laboratuvar tanı testleri kullanılabilir (3). Sunulan olguda da prodromal dönemi takiben makülopapüler döküntünün ortaya çıkması üzerine kızamık, kızamıkçık serolojileri gönderildi ancak hastalıkla uyumlu herhangi bir sonuç tespit edilmedi. Vakanın tokatlanmış yüz görünümünün mevcut olması ve kemik iliği baskılanması nedeni ile Parvovirüs B 19 PCR gönderildi fakat negatif olarak saptandığı için bu tanıdan uzaklaşıldı.



**Resim 3.** Epidermiste diskeratotik hücreler, bazal tabakada vakuolizasyon, papiller dermiste lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu izlenen cilt punch biyopsisi (H&E, orijinal büyütme X100)

Döküntü ile başvuran bir hastada düşünülmesi gereken bir diğer durum da romatolojik hastalıklardır. Juvenil idiopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, juvenil dermatomyozit, Kawasaki hastalığı, Henoch Schonlein purpurası, 'criyopyrin' ilişkili periyodik sendromlar (familial soğuk ilişkili periyodik sendromlar, Muckle Wells Sendromu, CINCA/NOMID) açısından ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır (4). Sunmuş olduğumuz olguda ANA ve anti-ds DNA negatifliği gösterilmiş, ekokardiyografik incelemesinde sadece önceden var olduğunu bildiğimiz atrial septal defekt saptanmış ve öyküsünde de başka herhangi bir özellik olmaması nedeni ile romatolojik hastalık şüphesinden uzaklaşmıştır.

Allerjik reaksiyonlar ani ve ani başlangıçlı olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır (5). Ani başlangıçlı reaksiyonlar

IgE aracılığı ile 1 saatten kısa zamanda meydana gelmektedir (6). Ani başlangıçlı olmayan grup ise T hücre aracılığı ile oluşmakta ve ilaç alımından günler sonra oluşmaktadır. DRESS sendromu da ani olmayan ilaç reaksiyonları arasında sınıflandırılmaktadır. İlk defa 1950 yılında Chaiken tarafından antiepileptik tedavi alan bir hastada tanımlanmıştır (7). Antiepileptikler (aromatik antikonvulzanlar, (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), valproat, lamotrijin), antidepresanlar, sulfanamidler (dapsone, TMP-SMX), anti-inflamatuvar ilaçlar (naproksen, diklofenak, ibuprofen), antibiyotikler (metranidazol, spiramisin, piperasilin-tazobaktam), ACE inhibitörleri (kaptopril, enalapril), beta blokörler (atenolol), allopürinol, dobutamin, propiltiourasil gibi ilaçlar DRESS'e sebep olabilmektedir (7).

J-SCAR tarafından yayınlanmış tanı kriterleri (8):

1. İlaç kullanımından >3 hafta sonra makülopapüler döküntü
2. İlaç kesildikten 2 hafta sonra devam eden semptomlar
3. Ateş >38°C
4. Karaciğer: (ALT>100U/L)
5. Lökositöz, nötrofilik veya atipik lenfositöz (>%5)
6. Lenfadenopati
7. HHV-6 reaktivasyonu olup hastamızda bu kriterlerden 5'ini sağlayarak bu tanıyı almıştır.

Son yıllarda yayınlanan yazılarda sadece HHV-6 değil, EBV, CMV, HHV-7 gibi diğer herpesvirus reaktivasyonlarının da DRESS ile ilişkisi saptanmıştır (9). Olgumuzda bakılan EBV virüs yükü 2986/kopya, CMV virüs yükü ise negatif olarak saptandı.

DRESS sendromunun aromatik antikonvulzanlar ile ilişkisi epoksid hidroksilaz enzim eksikliği, viral enfeksiyon reaktivasyonu ve belirli HLA gruplarının neden olduğu predispozan durum ile açıklanmıştır (10). Normalde sitokrom p450 ile metabolize olan aromatik antikonvulzanlar epoksid hidroksilaz enzimi ile toksik olmayan metabolitlerine dönüştürülmektedir. Bu enzimde olan bir defekt diğer faktörler ile birleşince DRESS sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durum olgumuzda olduğu gibi DRESS sendromu ile takip edilmiş olan ve daha sonra antiepileptik tedavi ihtiyacı olabilecek hastalarda aromatik antikonvulzanların seçilmemesinin daha güvenli olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır (7).

DRESS sendromunda renal, pulmoner (intertisyel pnomoni), kardiyak (miyokardit), nörolojik (ensefalit) sistem tutulumları da görülebilmektedir. Sistemik tutulumlar hastalık başladıktan haftalar sonra bile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. DRESS sendromunun %10 mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Mortalitenin en önemli nedeni ise karaciğer yetmezliğidir (1). Karaciğer tutulumu olguların %70'inden fazlasında özellikle ALT yüksekliği şeklinde görülmektedir. Olgumuzda da ateş ve döküntünün en belirgin olduğu dönemde transaminaz yüksekliği saptan-

dı. Belirgin görülen hematolojik sorunlar ise lökositöz, eozinofilik ve atipik lenfositöz olup bizim olgumuzda da eozinofilik tespit edildi. Nadir olarak DRESS sendromuna eşlik eden hemafagositik sendromlar (HFS) bildirilmiştir (1). Hastalık başladıktan 2 hafta sonra, lökosit ve trombositlerde düşüklük, laktat dehidrojenazda artış, kemik iliğinde hemafagositöz ile tanı doğrulanmaktadır. Olgumuzda izlemde gelişmiş olan anemisi ve trombositopenisine yönelik HFS şüphesi ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı fakat hemofagositöz saptanmadı. Ancak bu durumun almakta olduğu steroid ve İVİG tedavisinin baskılayıcı etkisinden dolayı ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Literatürde biri fenobarbital sonrası DRESS tanısı alıp HHV6 reaktivasyonu sonucu HFS saptanan, diğeri ise romatoid artrit nedeni ile kullandığı sulfasalazin sonrası DRESS tanısı alıp EBV reaktivasyonu sonucu HFS olan 2 olgu sunulmuştur (1).

Tedavide 1-2 mg/kg/gün olacak şekilde steroid tedavisi önerilmektedir. Şiddetli olgularda pulse metilprednizolon (20 mg/kg/gün) 3 gün veya İVİG tedavisi (2 gr/kg/5 gün) verilmektedir. Viral reaktivasyon şüphesi nedeni ile tedaviye gansiklovir eklenebileceği de vurgulanmaktadır. Rekürrensi azaltmak için ise tedaviyi 6-8 hafta sürdürmek önemlidir (1). Bizim hastamız da steroid ve IVIG tedavileri ile başarıyla tedavi edilip şifa ile taburcu edildi.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from parent of patient.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.K., Y.Ö.; Design - G.K., Y.Ö.; Supervision - Y.Ö., A.K.; Collection and/or Processing - G.K., E.A.; Analysis and/or Interpretation - Y.Ö., C.S.; Literature Review - G.K., M.S.A.; Writing - G.K., Y.Ö.; Critical Review - D.O., A.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.K., Y.Ö.; Tasarım - G.K., Y.Ö.; Denetleme - Y.Ö., A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.K., E.A.; Analiz ve/veya Yorum - Y.Ö., C.S.; Literatür Taraması - G.K., M.S.A.; Yazıyı Yazan - G.K., Y.Ö.; Eleştirel İnceleme - D.O., A.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, et al. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 4: 743-59. [\[CrossRef\]](#)
2. Tennis P, Stem RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, sodium valproate: Record linkage study. *Neurology* 1997; 49: 542-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Krugman S. Diagnosis of acute exanthematous diseases. *Infectious Diseases of Children* 2003; 11: 925-932.
4. Kara Erođlu F, Ozen S. Herediter Otoinflamatuvar Hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 2010; 32: 641-66.
5. Bircher AJ, Scherer K. Delayed Cutaneous Manifestations of Drug Hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2010; 94: 711-25. [\[CrossRef\]](#)
6. Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin N Am* 2010; 94: 691-710. [\[CrossRef\]](#)
7. 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: 435-49. [\[CrossRef\]](#)
8. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. 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: 1083-4. [\[CrossRef\]](#)
9. Shiorara T, Inaoka M, Kano Y. Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) A reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Bohan KBH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1425-39. [\[CrossRef\]](#)