

## ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ DRESS SENDROMU:NADİR BİR OLGU

ANTIBIOTIC ASSOCIATED DRESS SYNDROME: A RARE CASE

Alper Emre KURT<sup>1</sup>, Tevfik SOLAKOĞLU<sup>2</sup>, Murat ARAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

<sup>3</sup>Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

### ÖZ

DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms) sendromunun ciddi organ işlev bozukluklarına yol açan bir sendrom olduğu düşünülmektedir. İlaçların yetersiz detoksifikasyonuna bağlıdır. DRESS vakaları tarandığında genellikle antiepileptik ilaçlara bağlı olduğu görülmektedir. Antibiyotikler ise daha nadir de olsa DRESS sendromu yapabilir. Biz bu vaka ile tüm ilaçlara bağlı DRESS gelişebileceğini göstermek istedik.

**ANAHTAR KELİMELEER:** DRESS sendromu, antibiyotik, karaciğer yetmezliği

### ABSTRACT

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and systemic symptoms) syndrome is thought to be a cause severe organ dysfunction syndrome. It is due to insufficient detoxification of drugs. When DRESS cases are screened, it is usually seen to be linked to antiepileptic drugs. Antibiotics can make DRESS syndrome even more rarely. We showed that with this case, DRESS may develop due to all drugs.

**KEYWORDS:** DRESS Syndrome, antibiotic, liver failure

**Geliş Tarihi / Received:** 13.10.2017

**Kabul Tarihi / Accepted:**24.10.2018

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Arş. Grv.Dr.Alper Emre KURT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**E-mail:** dr.alper\_emre@yahoo.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000 - 0001 - 8782 - 4780, 0000-0002-5735-4200, 0000-0002-4632-9501

## GİRİŞ

DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) sendromu ilk olarak 1959 yılında fenitoin kullanımı ile ilişkili ilaca bağlı psödolenfoma ismi ile tanımlanmıştır (1). 1996'da Bacquet ve arkadaşları tarafından, klinik ve laboratuvar bulgularının baş harfleri kullanılarak DRESS sendromu şeklinde adlandırılmasına rağmen, tanı koyarken eozinofili olması zorunlu değildir (2,3).

Patogenez tam olarak tanımlanamamakla beraber etken ilacın yetersiz detoksifiye edilmesine bağlı reaktif metabolit artışı ile tetiklenen immunolojik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir (3).

İlk tanımlandığı yıllarda deride lezyonlara neden olan bir ilaç yan etkisi olarak değerlendirilen bu klinik tablo, son yıllarda ciddi organ işlev bozukluğuna neden olabilecek bir sendrom olarak tanımlanmaya başlanmıştır (4). Mortalite oranı yaklaşık %10 civarındadır ve genelde karaciğer yetmezliğine bağlıdır (5).

Literatür tarandığında, bildirilen DRESS sendromu olgu sunumlarının genellikle antiepileptikler ile ilişkili olduğu, antibiyotiklerin neden olduğu olguların ise oldukça nadir olduğu görülmektedir. Biz burada, antibiyotik olarak kullanılan trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) ilişkili DRESS sendromlu bir olguyu sunmayı amaçladık.

## OLGU

Göz hastalıkları polikliniğine gözde dışa kayma ve konjunktivit semptomları ile başvuran 32 yaşında erkek hastaya, toksoplazma retiniti ön tanısı ile TMP-SMX 800/160 mg 2x1 oral olarak başlanmıştır. Antibiyoterapinin 1. haftasında enfeksiyon hastalıkları tarafından yapılan kontrolünde dizlerde ağrı, tüm vücutta yaygın kaşıntılı kızarıklık şikayetleri ve kan tetkiklerinde AST:388 U/L, ALT:238 U/L, LDH: 849 U/L, GGT:261 U/L, INR:1.08; tam kan sayımında ise WBC:3820/uL, lenfosit: 280/uL, trombosit:106000/uL, eozinofil: 20/uL saptanınca hasta karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği açısından gastroenteroloji, cilt lezyonları açısından dermatoloji, göz bulguları ve antibiyoterapinin kesilmesi açısından tekrar değerlendirilmek üzere göz hastalıkları

ları polikliniklerine konsültasyon için gönderilmiş (**Resim 1 ve Resim 3**).



**Resim 1:** Tanı anında sırt bölgesindeki cilt lezyonları



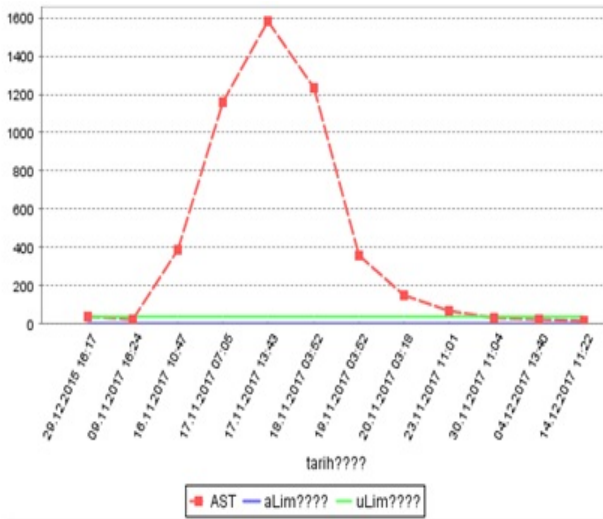
**Resim 3:** Tanı anında alt ekstremitedeki cilt lezyonları

Hastanın tetkiklerinde lenfosit sayısı normalden düşük eozinofil sayısı ise normal aralıktaydı. Bu arada ateşi de yükselmeye başlayan hasta acil servise başvurmuş. Çekilen batın tomografisinde (BT); karaciğer boyutlarında hafif artış, periportal bölgede ödem ve ince barsak mezenteri çevresinde 9x6 mm büyüklüğünde birkaç adet lenf nodu saptanmış.

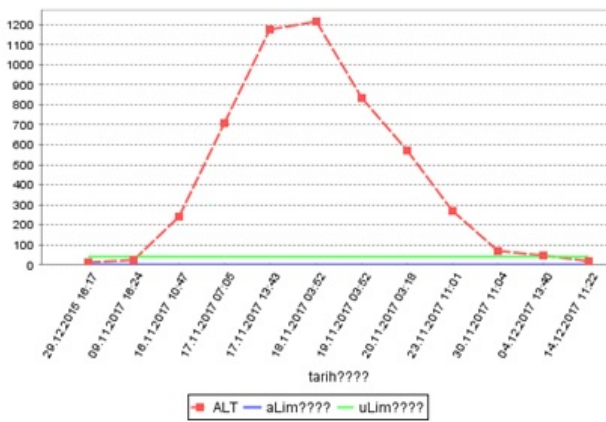
Toraks BT'sinde ise; sağ hiler 11x8 mm, sol hiler 12x7 mm ve mediastende çeşitli yerleşimlerde lenf nodları saptanmış. Bu klinik ve görüntüleme bulguları ile acilden danışılan hasta, Gastroenteroloji kliniğine ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı.

Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan hastanın 1 haftadır kullandığı TMP-SMX etken maddeli ilacı kesildi. Takiplerinde karaciğer enzimlerinde artış izlendi (**Grafik 1 ve Grafik 2**).

Hepatit A, B ve C serolojileri, anti nükleer antikor, anti mitokondrial antikor, anti düz kas antikor, anti endomisyum antikor tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. Başka bir toksik madde maruziyet öyküsü de yoktu.



**Grafik 1:** Aspartat amino transferaz (AST) seyri



**Grafik 2:** Alanin amino transferaz (ALT) seyri

ilaç kullanım öyküsü, akut deri döküntüsü, 38 derece üzerinde ateş olması, en az 1 iç organ tutulumu (karaciğer) ve kan bulguları olan; başka bir tanı ile açıklanamayan hasta RegiSCAR grubunun belirlediği potansiyel DRESS vakası kabul edilme kriterlerine göre DRESS Sendromu olarak kabul edildi.

Antibiyotik kesilmesine, lokal ve sistemik anti-histaminik ve düşük doz sistemik kortikosteroid kullanılmasına rağmen kaşıntı şikayeti geçmedi. Cilt döküntülerinin artması ve karaciğer enzimlerinin daha da yükselmesi üzerine N-asetilsistein infüzyonu (150mg/kg/saat hızda) başlandı. İnfüzyonun 2. gününde KCFT'de düşüş başladı. İnfüzyon kademeli azaltılarak 48. saatte kesildi.

Kaşıntısı gerileyen ve enzim düşüşü sağlanan hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Taburcu olduktan yaklaşık 3 hafta sonra KCFT'leri normale dönmüş ve cilt lezyonları tamamen kaybolmuştu (**Resim 2 ve Resim 4**).



**Resim 2:** Tedavi sonrası sırt bölgesindeki cilt lezyonları



**Resim 4:** Tedavi sonrası alt ekstremitedeki cilt lezyonları

## TARTIŞMA

İlk kez 1950 li yıllarda fenitoin kullanımı sonrası oluşan bir hipersensitivite sendromu olarak tanımlanan DRESS sendromu 1996 yılında ilk kez Bocquet ve arkadaşları tarafından şimdiki ismi ile anılmaya başlanmıştır (6).

DRESS Sendromu ciltte kızarıklık, ateş, farenjit benzeri semptomlar ve lenfadenopati ve viseral organ tutulumu ile presente olan, yaşamı tehdit edebilen bir klinik sendromdur. Tipik olarak ilaç kullanılmaya başlanmasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkar (2,3,7). RegiSCAR Grubunun Belirlediği tanı kriterleri kullanılarak kesin, olası veya muhtemel DRESS vakası olarak sınıflama yapılabilir (3). Bu grubun belirlediği kabul edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

### **RegiSCAR Grubunun Belirlediği Potansiyel Dress Vakası Kabul Edilme Kriterleri (3).**

- Hastanede yatarak tedavi gereksinimi
- Şüpheli ilaç kullanımı varlığı
- Akut deri döküntüsü
- 38°C üzerinde ateş

- En az 2 alanda Lenfadenopati (LAP)
- En az 1 iç organ tutulumu
- Kan bulguları
  - Lenfosit sayısının normalden az veya fazla olması
  - Eozinofil yüksekliği
  - Trombosit sayısının normalden az olması

24 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların tamamında döküntü ve ateş görülürken %90 hastada karaciğer enzim yüksekliği, %60 hastada lokalize yada yaygın ödem, %50 hastada eozinofili ya da atipik lenfosit artışları ile giden kan sayımı anormallikleri görülmüş, %30 hasta ise farenjit ya da lenfadenopati ile prezentasyon saptanmıştır(8).

İlk tanımlandığı yıllarda genelde antikonvülzan ilaçlara bağlı olarak bu kinik tablonun geliştiği bildirilmiştir. Brezilya'da DRESS sendromlu vakalarının çoğunluğunun fenitoin kullanımına bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir (9). Tayvan'da Chen YC ve ark. tarafından yapılan 60 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada ise en çok ilişkili olan ilaç olarak allopurinol saptanmıştır (10).

Cacoub ve ark. tarafından yapılan derlemede, 1997-2009 yılları arasında PubMed and MEDLINE da bildirilen 172 DRESS sendromu vakası olduğu ve bu vakalarda asıl etkenin çoğunluğunu antikonvülzan ilaçlar oluşturmakla birlikte farklı ilaçların da bu klinik tabloya neden olabildiği bildirilmiştir (2). Hastalar tanı aşamasında RegiSCAR skorlama sistemi kullanılarak kesin, olası ve muhtemel tanı şeklinde vakalar gruplanmıştır ve 47 vaka kesin tanı, 77 vaka olası tanı, 35 vaka muhtemel tanı, 13 vaka ise tanı dışı olarak değerlendirilmiştir. Etkenlere bakıldığında ilk sırada 47 vaka ile karbamazepin yer alırken allopürinole bağlı DRESS sendromu tanısı 19 vaka koyulmuştur. Fenobarbital, lamotrijin ve sulfasalazine bağlı 10'ar vaka görülmüştür. Antibiyotik bazında bakıldığında ise vankomisine bağlı 4, sulfometaksazole bağlı 2, sefalosporin gruplarına bağlı 2, streptomisine bağlı 1 amoksisilikn/klavulonata bağlı 1 ve bizim olgumuzdaki etken co-trimaksazole bağlı 1 vaka bildirilmiştir.

Ülkemizde ise Yaylacı S. ve ark. tarafından allopurinol kullanımına bağlı, Yılmaz E. ve ark. tara-

findan lamotrijine bağlı, Canıtez Y. ve arkadaşları tarafından karbamazepine bağlı ve Atalay R. ve ark. tarafından fenitoinine bağlı vakalar bildirilmiştir (11, 12, 13, 14). Yine ülkemizde S. Emre ve ark. tarafından yapılan 11 olguluk bir vaka serisinde; toplam 5 olguda fenitoin, 3 olguda lamotrijin, 3 olguda ise karbamazepin kullanımı sonrası DRESS sendromu geliştiği görülmüştür (3).

Hastaların en genç olanı 21, en yaşlı olanı ise 83 yaşında olup yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 7'si erkek 4 ü kadın olan bu 11 vakada en çok rastlanan bulgu hematolojik sorunlar olup hastaların tümünde görülmüş ve 7 tanesinde eozinofili şeklinde gelişmiştir. 10 hastada ateş yüksekliği saptanmış ve organ tutulumu olarak da en sık karaciğer tutulumu 10 hastada görülmüştür.

Literatür tarandığında 2014 yılında Thailand' da 15 yaşında bir bayan hastada yine bizim olgumuzda olduğu gibi kotrimaksazol kullanımı sonrası DRESS vakası bildirildiği görüldü (15).

Bizim olgumuzda da klinik seyir literatürdeki olgulara benzer şekilde seyretti. Ön planda karaciğer tutulumu (yaklaşık 40 kata kadar yükselen testler), ateş, döküntü mevcuttu. Eozinofiliye rastlanmayıp lenfositoz ve hafif trombositopeni görüldü. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme hızlı olup ilk tanı koyulduğunda 400 u/l olan ast ve 230 u/l olan alt değerleri 2 gün içerisinde sırasıyla 1600 u/l ve 1200 u/l ye yükseldi. N-Asetilsistein infüzyonu başlanmasının 2. gününde cilt lezyonlarında gerileme oldu, yaklaşık 15 gün içerisinde de karaciğer enzim düzeyleri tamamen normal seviyelere geldi.

DRESS sendromu yaşamı tehdit eden bir klinik tablodur ve çeşitli kaynaklara göre %10 ile %40 arasında mortal seyrettiği düşünülmektedir. Tedavide ilk olarak etken olduğu düşünülen ilacın kesilmesi önerilir. Ben-Ari Z. ve ark. parasetamol dışı sebeplerle oluşan akut karaciğer yetmezliğinde n-asetilsistein kullanımı ile ilgili çalışmasının sonuçlarına bakıldığında tedaviye n-asetilsistein eklenmesinin karaciğer hasarının ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (16). Genellikle antiepileptik kullanımı sonrası görülse de antibiyotiklere bağlı da DRESS görülme ihtimali olduğu unutulmamalıdır.

## TEŞEKKÜR

Hastanın tanı ve tedavisi süresince servis takiplerinde emeği geçen doktor ve hemşirelerimize teşekkürlerimizle. Araştırmaya finansal olarak katkı ya da destek veren herhangi bir kuruluş yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12(1):164-182.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: A literature review. *American Journal of Medicine*. 2011;124(7):588-597.
3. Emre S, Akoğlu G, Metin A, Demirseren DD ve Kurtoğlu G. DRESS sendromlu 11 olgunun klinik özelliklerinin incelenmesi. *Türkderm* 2013;47:218-22.
4. Descamps V ve Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):15-21.
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1996;15(4):250-257.
6. Engell IA, Authried G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by allopurinol: A case report. *European Geriatric Medicine*. 2013;4(2):99-101.
7. Oelze LL, Pillow MT. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report from the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013;44(1):75-78.
8. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine(Baltimore)*. 2009;88(3):131-140.
9. Botelho LFF, Higashi VS, Padilha MHVDQ, Enokihara MMSS, Porro AM. DRESS: clinicopathological features of 10 cases from an University Hospital in São Paulo. *Anais brasileiros de dermatologia*.2012;87(5):703-707.
10. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Archives of dermatology*. 2010;146(12):1373-9.
11. Yaylaci S, Demir MV, Temiz T, Tamer A, Uslan MI. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Indian journal of pharmacology*. 2012;44(3):412-414.
12. Yılmaz EA, Özmen S, Tuygun N, GİNIŞ T, Tanir G. Lamotrijin ilişkili Dress Sendromu: Bir Vaka Sunumu. *2009;9(3):142-146*.
13. Canitez Y, Poyraz Efe H, Sapan N. Carbamazepine-Related Dress Syndrome; A Rarely Seen Drug Hypersensitivity Reaction. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2015;1:147-151.
14. Atalay R, Demirezer Bolat A, Akın FE ve ark. Karaciğer Enzim Yüksekliği ile Seyreden Dress Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2012;19(1):43-46.
15. Mpharm PL, Co-Trimoxazole-Induced DRESS Syndrome : A Case Report. *2016;99(2):227-230*.
16. Ben-Ari Z, Vaknin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepatology*. 2000;47(33):786-789.



