

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi po karbamazepinie (DRESS) – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with carbamazepine (DRESS syndrome) – case report and literature review

Kamila Ociepa, Anna Woźniacka, Agnieszka Żebrowska

Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeegl Dermatol 2016, 103, 376–382
DOI: 10.5114/dr.2016.62890

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
zespół DRESS/DIHS,
karbamazepina, polekowe
reakcje skórne.

KEY WORDS:
DRESS/DIHS, carbamazepine,
drug eruptions.

Wprowadzenie. Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) jest ciężką reakcją niepożądaną wywołaną lekami, potencjalnie zagrażającą życiu, która charakteryzuje się zmianami skórnymi, hematologicznymi i zajęciem narządów wewnętrznych.

Cel pracy. Autorzy niniejszego doniesienia przedstawiają przypadek zespołu DRESS u 35-letniej kobiety leczącej się od 6 tygodni karbamazepiną z powodu depresji.

Opis przypadku. Po 5 dniach od jednorazowej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe w solarium pojawiły się: zmiany rumieniowo-grudkowe dążące do erytrodermii, eozynofilia, podwyższone wartości enzymów wątrobowych oraz objawy ogólne w postaci gorączki, dreszczy i osłabienia. Odstawienie leku psychotropowego oraz zastosowanie preparatów glikokortykosteroidowych i przeciwhistaminowych spowodowało ustąpienie zmian skórnych oraz normalizację parametrów laboratoryjnych.

Wnioski. Znajomość obrazu klinicznego zespołu DRESS, szybka diagnoza, odstawienie leku i wdrożenie właściwej terapii może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka zejścia śmiertelnego, które obecnie wynosi 10–38%.

ABSTRACT

Introduction. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a serious, potentially life-threatening syndrome with skin lesions, internal organ involvement and eosinophilia.

Objective. To present the case of a 35-year-old woman with DRESS syndrome after 6 weeks of treatment with the anticonvulsant drug carbamazepine.

Case report. A 35-year-old woman, suffering from depression, was admitted to hospital after a single exposure to artificial ultraviolet radiation during carbamazepine therapy. Generalized maculopapular eruptions and laboratory blood test abnormalities were recognized. After withdrawal of the causative drug and treatment with corticosteroids

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Agnieszka Żebrowska
Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
al. Kościuszki 4
90-419 Łódź
tel.: +48 42 686 25 70
e-mail: zebrowskaaga@wp.pl

and antihistaminic preparations, the skin lesions disappeared and the values of laboratory blood tests improved.

Conclusions. Due to the high rate of mortality in DRESS, a quick diagnosis is of crucial value. Most important is detailed history taking, immediate cessation of the causative drug, and in severe cases therapy with systemic corticosteroids. Proper diagnosis reduces the rate of fatal outcome of the disease, which is estimated at 10–38%.

WPROWADZENIE

Wyróżniamy trzy zagrażające życiu dermatozy wywołane nadwrażliwością na leki: uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP), zespół Stevensa-Johnsona/toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis* – SJS/TEN) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS).

Termin *polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi* określa specyficzną, potencjalnie zagrażającą życiu niepożądaną reakcję na lek, charakteryzującą się nasilonymi zmianami skórnymi, gorączką, objawami ze strony narządów wewnętrznych (wątroba, nerki, płuca, mięśnie, serce, trzustka) oraz krwi obwodowej (eozynofilia, neutrofilia, neutropenia, trombocytopenia, anemia hemolityczna) [1–4].

Chociaż patogeneza zespołu nie została w pełni poznana, to za główną przyczynę jego rozwoju uznaje się osobniczo zmienną reakcję na działanie leku (idiosynkrazja) związaną z upośledzeniem mechanizmów detoksykacji metabolitów niektórych leków, najczęściej aromatycznych preparatów przeciwdrgawkowych (karbamazepina, fenytoina, lamotrygina, fenobarbital), leków przeciwprątkowych, rzadziej minocykliny, allopurinolu, sulfonamidów czy dapsonu [5, 6]. Z tego powodu, w przeciwieństwie do innych reakcji polekowych, zmiany pojawiają się późno, zwykle po kilku tygodniach, a nawet 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Wykwity skórne w przebiegu zespołu nie mają jednolitego obrazu. Najczęściej mają postać nacieczonych rumieni i osutki grudkowej. W przebiegu choroby mogą występować również bąble pokrzywkowe, zmiany grudkowe ze złuszczeniem, krosty i pęcherze. Znajomość obrazu klinicznego zespołu DRESS, szybka diagnoza, odstąpienie leku i wdrożenie właściwej terapii może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka zejścia śmiertelnego, które obecnie ocenia się na 10–38% [5].

Większość reakcji spowodowanych nadwrażliwością na leki (ponad 80%) występuje w mechanizmie typu A, czyli jest zależna zarówno od dawki leku, jak

i jego farmakokinetyki [7]. Reakcja nadwrażliwości w zespole DRESS powstaje w mechanizmie idiosynkrazji (typ B), co oznacza, że nie jest oparta na działaniu farmakologicznym i nie zależy od dawki leku. Dla reakcji idiosynkrazji charakterystyczna jest całkowita nieprzewidywalność wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby. Idiosynkrazja może się rozwijać na podłożu immunologicznym lub metabolicznym [7].

Odstęp czasowy między wystąpieniem objawów klinicznych a ekspozycją cechuje się dużą różnorodnością – od 1 tygodnia do 3 miesięcy. Jednym z czynników warunkujących rozwój reakcji idiosynkrazji jest polimorfizm cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigen system* – HLA). Niektóre antygeny układu HLA mogą ułatwiać prezentację leku lub jego metabolitu komórkom immunokompetentnym. Udowodniono, że chorzy z zapaleniem wątroby z powodu leczenia chlorpromazyną są w większości nosicielami antygeny HLA-DR6, natomiast osoby z antygenem HLA-A11 są szczególnie podatne na wystąpienie zmian w wątrobie wywołanych przez trójcykliczne leki przeciwdepresyjne [8]. Częstość występowania DRESS szacuje się na 1,2–6 : 1 000 000 osób rocznie, natomiast u pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe na 1 : 10 000 do 1 : 1000. Prawdopodobnie jest ona zaniżona z powodu zbyt rzadkiego rozpoznawania zespołu [6].

W piśmiennictwie zespół opisywany jest pod różnymi nazwami: zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (ang. *anticonvulsant hypersensitivity syndrome* – AHS), zespół nadwrażliwości na lek (ang. *hypersensitivity syndrome* – HSS), opóźniony wielonarządowy zespół nadwrażliwości indukowany lekiem (ang. *drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome* – DIDMOHS), zespół nadwrażliwości indukowany lekiem (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS) [1–4]. Dotychczas opisano około 50 leków, po których wystąpiła uogólniona reakcja nadwrażliwości. Publikacje naukowe podają częstsze występowanie zmian u Azjatów niż u osób rasy kaukaskiej. Zachorowalność nie zależy od wieku i płci. Nie stwierdzono również sezonowości w występowaniu zespołu [9].

Większość pacjentów szybko powraca do zdrowia, rokowanie jest jednak poważniejsze u chorych w podeszłym wieku lub z niedoborami odporności. Problematiczne może być ustalenie prawidłowego rozpoznania u dzieci, ponieważ objawy kliniczne (wykwity skórne, gorączka, limfadenopatia, hepatomegalia) są podobne do zmian występujących w przebiegu infekcji wirusowych, zwłaszcza mononukleozy zakaźnej [9, 10].

CEL PRACY

W pracy przedstawiono przypadek pełnoobjawowego zespołu DRESS u chorej leczonej karbamazepiną spowodowanego ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Ponadto dokonano szczegółowego przeglądu współczesnego piśmiennictwa dotyczącego etiopatogenezy i leczenia tej jatrogennej choroby.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 35-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu zmian skórnych, które wystąpiły po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe w solarium w trakcie przyjmowania karbamazepiny. Dwa miesiące wcześniej pacjentka była hospitalizowana na oddziale psychiatrycznym z powodu próby samobójczej. Zdiagnozowano wówczas depresję oraz włączono karbamazepinę w dawce 100 mg/dobę i sertralinę w dawce 100 mg/dobę. Po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i po 5 dniach od jednorazowej ekspozycji na światło (solarium) pojawiły się zmiany skórne o charakterze zlewnego rumienia zlokalizowanego na skórze owłosionej głowy, małżowinach usznych, twarzy, skórze gładkiej tułowia oraz na kończynach (ryc. 1-3). Ponadto na podudziach widoczne były rumieniowo-obrzękowe grudki. Zmiany skórne dążyły do erythrodermii. Początkowo nie obserwowano zmian na błonie śluzowej jamy ustnej oraz narządów płciowych. Węzły chłonne były niepowiększone. Temperatura ciała



Rycina 1. Zmiany rumieniowe na stopach
Figure 1. Erythematous lesions on the feet

była podwyższona (37,6°C), a chora zgłaszała ogólne osłabienie, świąd i pieczenie skóry.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych z istotnych odchyłeń od normy stwierdzono podwyższone wartości eozynofilów – EO 1,2 tys./ μ l, EO 17,0%. Dodatkowo wykazano limfocytopenię: 0,76 tys./ μ l oraz podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej (ALT) 90 U/l przy normie 0–33 i aminotransferazy asparaginianowej (AST) 90 U/l przy normie 0–32, a także białka C-reaktywnego (CRP) 68,4 mg/l przy normie 0,0–5,0. Wyniki badań wirusologicznych (HBS, HCV) były negatywne.

Po konsultacji psychiatrycznej odstawiono karbamazepinę oraz zredukowano dawkę sertraliny. W leczeniu ogólnym zastosowano hydroksyzynę (3 \times 10 mg), deksametazon (8 mg/dobę), a następnie prednizon (dawka 50 mg/dobę), cetyryzynę (10 mg 2 razy dziennie) oraz leczenie miejscowe z użyciem propionianu klobetazolu, hydrokortyzonu, a także emolienty. Pacjentka jest pod stałą opieką psychologa i psychiatry.

Pomimo odstawienia leku odpowiedzialnego za wystąpienie zespołu DRESS oraz wdrożenia terapii stan pacjentki w czasie pierwszych 10 dni hospitalizacji się pogarszał. Obserwowano zwwyżki temperatury ciała do 39,1°C, wzrost wartości transglutaminaz (ALT do 512 U/l, AST do 174 U/l), zmniejszenie



Rycina 2. Zmiany rumieniowe i obrzękowe na twarzy
Figure 2. Erythematous lesions and edema on the face

wartości czerwonych krwinek, hemoglobiny i hematokrytu oraz wysiew nowych zmian skórnych o charakterze grudek obrzękowych, bąbli pokrzywkowych i rumieni zlokalizowanych w obrębie przedramion i grzbietów stóp. Dołączyły się także zmiany na błonach śluzowych policzków w postaci drobnych pęcherzyków umiejscowionych w linii zgryzu. Zmodyfikowano wówczas leczenie ogólne – zmieniono prednizolon na metyloprednizolon (32 mg), włączono alprazolam oraz zaordynowano sprawdzenie i włączenie wortioksetyny.

Od 11. doby hospitalizacji obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego, powolną normalizację wartości parametrów laboratoryjnych oraz ustępowanie zmian skórnych. Obrzęk się zmniejszył, zmiany rumieniowe wyraźnie pobjadły, a grudki obrzękowe wchłonęły się całkowicie. Odnotowano również ustabilizowanie się nastroju pacjentki.

Po 4 tygodniach zmiany skórne ustąpiły całkowicie, a odchylenia w zakresie wartości parametrów laboratoryjnych uległy normalizacji.

OMÓWIENIE

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) definiuje niepożądane działanie leku jako każde jego szkodliwe i niezamierzone oddziaływanie, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych w celach profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych, niezależnie od drogi podania [11]. Najczęstszą postacią niepożądanych reakcji polekowych (ang. *adverse drug reactions* – ADRs) są osutki plamisto-grudkowe, które dotyczą około 1–7% populacji ogólnej oraz 10–20% pacjentów hospitalizowanych [12]. Skóra z powodu najliczniejszej populacji komórek immunokompetentnych jest najbardziej predysponowanym organem do wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dodatkowym czynnikiem narażającym ją na wystąpienie niepożądanych objawów polekowych jest fakt, że może ona pozawątrobowo metabolizować leki [13].

Pierwszy przypadek zespołu nadwrażliwości indukowanej lekami został opisany w 1950 roku przez Bocqueta i wsp. [1, 14, 15]. W piśmiennictwie można obecnie znaleźć wiele opisów pacjentów z zespołem DRESS po zastosowaniu różnych leków, w tym po karbamazepinie. W większości przypadków opisywane zmiany skórne, odchylenia w badaniach laboratoryjnych oraz objawy ogólne ustępowały w ciągu 3 tygodni [15, 16].

Patogeneza DRESS jest wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni poznana. Wydaje się, że istnieje predyspozycja genetyczna do wystąpienia tego typu reakcji. Zespół ten częściej obserwuje się u osób z wolną acetylacją. Proces acetylacji leków przebiega głównie w wątrobie przy udziale enzymu *N*-acetylotransfe-



Rycina 3. Zmiany rumieniowe i rumieniowo-obrzękowe na kończynach dolnych

Figure 3. Erythematous skin lesions and edema on lower limbs

razy. Stwierdzono, że zdolność acetylacji leków jest uwarunkowana genetycznie. Na tej podstawie wyróżniamy fenotypowo dwie grupy: wolnych i szybkich acetylatorów. U osób wolno acetylujących efekt terapii jest lepszy i szybszy, jednak są one jednocześnie bardziej narażone na wystąpienie toksycznych reakcji polekowych [16, 17].

Przyjmuje się, że zespół DRESS wiąże się z dysfunkcją cytochromu P450 oraz obecnymi w krwioobiegu biologicznie czynnymi metabolitami leków. Na skutek zaburzenia mechanizmów detoksykacji tych metabolitów dochodzi do aktywacji keratynocytów, makrofagów, eozynofików i limfocytów T. Aktywne metabolity są związane z antygenami zgodności tkankowej na keratynocytach, co prowadzi do stymulacji limfocytów i produkcji IL-4 i IL-5 oraz do nasilenia cytotoksycznego działania limfocytów [17, 18].

W etiologii zespołu DRESS istotną rolę mogą odgrywać wirusy: opryszczki typu 6 (ang. *human Herpes virus 6* – HHV-6), opryszczki typu 7 (ang. *human Herpes virus 7* – HHV-7), Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus* – EBV), cytomegalii (ang. *cytomegalovirus* – CMV), oraz ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV). Dwa niezależne zespoły badaczy z Japonii wykazały, że u większości chorych w ciągu 2–3 tygodni od pojawienia się zmian skórnych dochodzi do reaktywacji

infekcji HHV-6. Do tej pory nie udało się wyjaśnić mechanizmu tego zjawiska [7, 8]. Wydaje się, że hipogammaglobulinemia indukowana lekami stwarza warunki sprzyjające ponownej aktywności wirusa. W początkowej fazie zespołu DRESS obserwowano także, oprócz hipoalbuminemii, zmniejszenie stężenia immunoglobulin G (IgG) i liczby krążących limfocytów B [19, 20]. Zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu stwierdzono u osób chorujących na schorzenia autoimmunologiczne [21]. Wiąże się to z występowaniem zaburzeń w układzie immunologicznym tej grupy chorych. Reaktywacja wirusów i towarzyszących zaburzeń układu immunologicznego w zespole DRESS może natomiast w konsekwencji prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych w przyszłości. U 10% chorych z DRESS stwierdzono tendencję do występowania takich chorób, jak: cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz toczeń rumieniowaty układowy, nawet wiele lat po wystąpieniu zespołu DRESS [22].

Zespół DRESS należy różnicować z infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi, chłoniakami, chorobą Kawasaki, zespołem toksycznej nekrolizy naskórka, zespołem Stevensa-Johnsona, zespołem wstrząsu toksycznego, zespołem hipereozynofilowym, toczeniem rumieniowatym układowym, chorobą Stilla osób dorosłych [23]. Lekami najczęściej odpowiadającymi za wystąpienie zespołu DRESS są:

aromatyczne leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenylohydantoina, karbamazepina), allopurinol, minocyklina, sulfasalazyna oraz abakawir. Opisano także przypadki wystąpienia tego zespołu po zastosowaniu lamotryginy, neuroleptyków, antagonistów kanału wapniowego, kaptoprylu, leków przeciwdepresyjnych, leków antyretrowirusowych, mitoksantronu i wankomycyny, antybiotyków (minocyklina,

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne DRESS wg Regi SCAR [28]

Table 1. Diagnostic criteria of DRESS according to Regi SCAR [28]

Kryterium	Punktacja					
	-1	0	1	2	min.	maks.
ciepłota ciała $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	nie/b.d.	tak			-1	0
powiększone węzły chłonne		nie/b.d.	tak		0	1
eozynofilia:		nie/b.d.			0	2
liczba eozynofiliów		0,7–1,499 $\times 10^9/l$				
liczba eozynofiliów, jeżeli leukocytoza $< 4,0 \times 10^9/l$			10–19,9%	$\geq 20\%$		
obecność limfocytów atypowych		nie/b.d.	tak		0	1
zmiany skórne:					-2	2
osutka skórna (% zajętej powierzchni skóry)		nie/b.d.	$> 50\%$			
osutka skórna sugerująca DRESS	nie	b.d.	tak			
wynik biopsji skóry sugerujący DRESS	nie	tak/b.d.				
zajęcie organów wewnętrznych (po wykluczeniu innych przyczyn): 1 pkt – 1 organ, 2 pkt ≥ 2 organy:					0	2
wątroba		nie/b.d.	tak			
nerki		nie/b.d.	tak			
płuca		nie/b.d.	tak			
mięśnie lub serce		nie/b.d.	tak			
trzustka		nie/b.d.	tak			
inny organ wewnętrzny		nie/b.d.	tak			
czas trwania choroby ≥ 15 dni	nie/b.d.	tak			-1	0
wykluczenie innych potencjalnych przyczyn*			tak		0	1
punktacja końcowa					-4	9

b.d. – brak danych. *ANA, posiew krwi, badania serologiczne (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, chlamydia, mykoplasma), jeśli wyniki badań są negatywne i ≥ 3 powyższe kryteria nie są spełnione. Punktacja końcowa: < 2 – zespół DRESS wykluczony, 2–3 – zespół DRESS możliwy, 4–5 – zespół DRESS prawdopodobny, > 5 – zespół DRESS pewny.

β -laktamy), leków przeciwpłatkowych i ibuprofenu [23–28].

Grupa RegiSCAR na podstawie wyników wieloletnich badań międzynarodowych ustaliła kryteria diagnostyczne zespołu DRESS (tab. 1). Zespół DRESS można rozpoznać u pacjentów z osutką skórną, przyjmujących lek, u których występują co najmniej trzy spośród czterech kryteriów: limfadenopatia, gorączka, zaburzenia hematologiczne oraz zajęcie narządów wewnętrznych. Kryteria grupy RegiSCAR umożliwiają wykluczenie zespołu DRESS u osób, u których wystąpiły zmiany skórne spowodowane lekiem, ale nie rozwinęły się objawy ogólne [28].

Zespół DRESS cechuje się bardzo zróżnicowanym przebiegiem – od lekkiego po ciężki, zagrażający życiu. Być może ma to związek z osobniczą predyspozycją genetyczną dotyczącą mechanizmów acetylacji metabolitów. W większości przypadków zmiany skórne oraz objawy ogólne obserwuje się jeszcze przez kilka tygodni od odstawienia leku, a najcięższa faza choroby przypada na kilka dni po odstawieniu leku wywołującego oraz włączeniu terapii [29].

W leczeniu zespołu DRESS największe znaczenie mają przerwanie ekspozycji na lek odpowiedzialny za wystąpienie zespołu, ogólna terapia glikokortykosteroidami oraz kontrolowanie parametrów laboratoryjnych [29]. W razie braku efektu terapeutycznego zaleca się wlewy dożylnie immunoglobulin (IVIG) lub plazmaferezę [30]. Znane są dane wskazujące na korzystne działanie *N*-acetylocysteiny u osób, u których zespół DRESS wywołały leki przeciwpadaczkowe. Po zakończeniu terapii wskazane jest wykonanie płatkowych testów skórnych w celu potwierdzenia, że podejrzany lek był czynnikiem sprawczym.

W przedstawionym przypadku za wystąpienie zmian skórnych odpowiadała karbamazepina, należąca do aromatycznych leków przeciwdrgawkowych. Dodatkowym czynnikiem prowokującym była także ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Według charakterystyki leku działania niepożądane po karbamazepinie najczęściej występują w początkowym okresie leczenia, są związane z dawką i wiekiem pacjenta i ustępują w ciągu kilku dni. Zalicza się do nich: leukopenię, zawroty głowy, ataksję, senność, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywkę, eozynofilię, małopłytkowość, obrzęki, zaburzenia elektrolitowe oraz suchość błony śluzowej. W badaniach Naisbitt i wsp. [31] wyizolowano ze zmian skórnych i krwi pacjentów z zespołem DRESS limfocyty T pobudzone przez karbamazepinę i lamotryginę, co sugeruje ich udział w reakcji na lek [31].

Zespół DRESS jest wciąż rzadko rozpoznawaną jednostką chorobową leżącą w kręgu niewłaściwie zdiagnozowanych idiopatycznych zapaleń skóry.

Ważnym elementem dla postawienia prawidłowej diagnozy jest szczegółowy i dokładny wywiad z pacjentem. Należy pamiętać, że szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia poprawia rokowanie i eliminuje prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w tej dermatozie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

1. **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, 15, 250-257.
2. **Bonnetblanc J.M.:** Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993, 187, 84-85.
3. **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, 1083-1084.
4. **Sontheimer R.D., Houpt K.R.:** DIDMOHS a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998, 134, 874-876.
5. **Shiohara T., Inaoka M., Kano Y.:** Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006, 55, 1-8.
6. **Tohyama M., Hashimoto K.:** Drug-induced hypersensitivity syndrome. *Nippon Rinsho* 2007, 65 (Suppl 8), 341-343.
7. **Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L., Bergler-Czop B.:** Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi – zespół nadwrażliwości indukowany lekami. *Post Dermatol Alergol* 2010, 27, 297-302.
8. **Maoz K.B., Brenner S.:** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: sex and the causative agent. *Skinmed* 2007, 6, 271-273.
9. **Ghislain P.D., Roujeau J.C.:** Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002, 8, 5.
10. **Roujeau J.C., Allanore L., Liss Y.:** Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs (SCAR): definition, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009, 27, 203-209.
11. **Lepakhin V.K., Couper M., Everard M., Rågo L., Karim Al-Saudi R.H., Astakhova A. i inni:** Safety of medicines – a guide to detecting and reporting adverse drug reactions – why health professionals need to take action. WHO, Geneva 2002.
12. **Kacalak-Rzepka A., Klimowicz A., Bielecka-Grzela S., Załuga E., Maleszka R., Fabianczyk H.:** Retrospektywna analiza niepożądanych skórnych reakcji polekowych u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1996–2006. *Ann Acad Med Stein* 2008, 54, 52-58.
13. **Merk H.F.:** Aspekty kliniczne alergii na leki. *Alergia* 2002, 1, 1-10.
14. **Tas S., Simonart T.:** Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003, 206, 353-356.
15. **Jenerowicz D., Czarnačka-Operacz M., Silny W.:** Zespół nadwrażliwości indukowanej lekami – aktualny stan wie-

- dzy, ze zwróceniem uwagi na rolę wirusów opryszczki w etiopatogenezie zespołu. *Post Dermatol Alergol* 2008, 25, 169-174.
16. **Redondo P., Felipe I., Pena A., Aramendia J.M., Vanaclocha V.:** Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997, 136, 645-646.
 17. **Simonart T., Tugendhaft P., Vereecken P., De Dobbeleer G., Heenen M.:** Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998, 138, 553.
 18. **Ichiche M., Kiesch N., De Bels D.:** DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003, 14, 498-500.
 19. **Kano Y., Inaoka M., Shiohara T.:** Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004, 140, 183-188.
 20. **Boccaro O., Valeyrie-Allanore L., Crickx B., Descamps V.:** Association of hypogammaglobulinemia with DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). *Eur J Dermatol* 2006, 16, 666-668.
 21. **Takahashi R., Kano Y., Yamazaki Y., Kimishima M., Mizukawa Y., Shiohara T.:** Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009, 182, 8071-8079.
 22. **Aota N., Shiohara T.:** Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev* 2009, 8, 488-494.
 23. **Lee J.H., Park H.K., Heo J., Kim T.O., Kim G.H., Kang D.H. i inni:** Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008, 23, 521-525.
 24. **Knowles S.R., Shapiro L., Shear N.H.:** Serious adverse reactions induced by minocycline: report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996, 132, 934-939.
 25. **Prussick R., Shear N.H.:** Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35, 346-349.
 26. **Lupton G.P., Odom R.B.:** The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979, 1, 365-374.
 27. **Brooks H., Taylor H.G., Nichol F.E.:** The three week sulfasalazine syndrome. *Clin Rheumatol* 1992, 11, 566-568.
 28. **Okruszko A., Baran A., Zwierz-Gugała D., Chodyncka B., Flisiak I.:** Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) – opis przypadku. *Przeegl Dermatol* 2013, 100, 31-35.
 29. **Vittorio C.C., Muglia J.J.:** Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995, 155, 2285-2290.
 30. **Kano Y., Inaoka M., Sakuma K., Shiohara T.:** Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005, 209, 165-167.
 31. **Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G., Depta J.P., Dodd C.C., Hopkins J.E. i inni:** Characterization of drug specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 1393-1403.

Otrzymano: 20 VII 2016 r.

Zaakceptowano: 15 IX 2016 r.