

CASUÏSTIEK

Het DRESS-syndroom bij gebruik van sulfasalazine

GENEESMIDDELEXANTHEEM MET EOSINOFILIE EN SYSTEMISCHE SYMPTOMEN

Sophie C. van der Mark, Dolf Segers, René C. Bakker en Peter van Wijngaarden

Een 24-jarige vrouw ontwikkelde ten gevolge van sulfasalazine-gebruik een geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS). Het DRESS-syndroom is een ernstige en acute overgevoeligheidsreactie die veroorzaakt kan worden door verschillende medicamenten. De aandoening kan zich op diverse manieren manifesteren, maar koorts, exantheem en lymfadenopathie staan op de voorgrond. Tevens zijn er vaak hematologische afwijkingen zoals leukocytose, met voornamelijk eosinofilie en soms atypische lymfocyten. De ziekte is na het staken van het verantwoordelijke medicijn in de meeste gevallen zelflimiterend, waarbij men kan volstaan met conservatieve behandeling. Echter bij 20% van de patiënten verloopt het ziektebeeld ernstig, met soms fatale afloop. Patiënte werd succesvol behandeld met een glucocorticoïd en een antihistaminicum.

Het geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS) is een overgevoeligheidsreactie die kan worden veroorzaakt door verschillende medicijnen. De aandoening kan zich op diverse manieren manifesteren, maar koorts, exantheem en lymfadenopathie staan op de voorgrond. Verder vindt men in het bloed eosinofilie met of zonder atypische lymfocyten. De ziekte is na staken van het verantwoordelijke medicijn meestal zelflimiterend, maar kan een fatale afloop hebben.

Wij beschrijven een 24-jarige patiënte met het DRESS-syndroom ten gevolge van sulfasalazine-gebruik, gecompliceerd door een ernstige hepatitis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 24-jarige vrouw met een blanco medische voorgeschiedenis, was door de huisarts naar de reumatoloog verwezen vanwege een oligoarthritis, waarvoor behandeling met sulfasalazine werd gestart. 6 weken later kwam zij vervroegd terug van vakantie in Marokko, wegens een jeukend gegeneraliseerd exantheem dat sinds enkele dagen bestond en dat gepaard ging met koorts en fors oedeem van het gelaat en de extremiteiten. Patiënte was 2 dagen voor terugkeer gestopt met het innemen van sulfasalazine, omdat zij een relatie vermoedde tussen het gebruik hiervan en haar klachten.

Direct na terugkomst van vakantie bezocht patiënte de afdeling Spoedeisende Hulp. Bij lichamelijk onderzoek werd een diffuus erythemateus exantheem gezien, vooral op de thorax. Verder had patiënte met name in het gelaat zeer fors oedeem. De bloeddruk bedroeg 120/65 mmHg en de lichaamstemperatuur 38,5°C. Er waren pijnlijk vergrote lymfklieren preauriculair, cervicaal en supraclavi-

Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam.

S.C. van der Mark, coassistent.

Amphia Ziekenhuis Breda,

afdeling Interne Geneeskunde.

Drs. D. Segers, aios Cardiologie; dr. R.C. Bakker

en drs. P. van Wijngaarden, internisten.

Contactpersoon: drs. P. van Wijngaarden

(pvanwijngaarden@amphia.nl).

culair. Laboratoriumonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) toonde een leucocytose van $30,7 \times 10^9/l$ (4,0-10,0) met een eosinofilie van $3,37 \times 10^9/l$ (0,0-0,5) en afwijkende uitslagen van de leverenzymen (tabel 1).

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een virale infectie of een allergische reactie op sulfasalazine. Serologisch onderzoek op hepatitis A, B en C, hiv, cytomegalovirus, epstein-barrvirus en toxoplasmose was negatief. PCR verricht op humaan herpesvirus 6 (HHV-6) was positief. Op grond van het klinisch beeld, de eosinofilie in het bloed en het gebruik van sulfasalazine werd de diagnose 'DRESS-syndroom' gesteld. Op de naranjo-causaliteitsschaal – een vragenlijst waarmee men inschat hoe groot de kans is dat symptomen het gevolg zijn van een bijwerking van een middel – scoorde patiënte 7 punten (tabel 2).

De koorts persisteerde en patiënte kreeg toenemende pijn in de bovenbuik. Aanvullend laboratoriumonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) toonde een protrombinetijd van 23,6 s (10-14), een albumineconcentratie van 29 g/l (35-52) en een verdere stijging van de activiteiten van de leverenzymen (zie tabel 1). Bij echografie was de lever niet-afwijkend. Wegens de verdenking op dreigend leverfalen werd gestart met prednisolon 60 mg en vanwege de allergische symptomen met clemastine, waarna patiënte werd overgeplaatst naar een universitair medisch centrum.

De volgende dag was het oedeem afgenomen en de lichaamstemperatuur niet meer verhoogd. De dagen daarop daalden de leverenzymwaarden tot referentiewaarden.

BESCHOUWING

Overgevoeligheidsreacties kunnen na het starten van een medicijn binnen enkele dagen ontstaan; het DRESS-syn-

TABEL 1 Laboratoriumwaarden van bilirubine en leverenzymen van patiënte A gedurende de ziekenhuisopname

	dag 1*	dag 7	dag 9	dag 13	referentiewaarden
bilirubine	13	71	102	26	< 17 $\mu\text{mol/l}$
AF	220	392	368	240	< 125 U/l
γGT	117	239	348	481	< 35 U/l
ASAT	86	3892	1000	112	< 45 U/l
ALAT	186	2307	1440	542	< 40 U/l
LDH	840	4113	2073	761	135-225 U/l

AF = alkalische fosfatase; γGT = γ -glutamyltransferase;

ASAT = aspartaataminotransferase; ALAT = alanine-aminotransferase;

LDH = lactaatdehydrogenase.

* Dag van opname.

TABEL 2 Naranjo-causaliteitsschaal (bron: *Farmacotherapeutisch Kompas*)*

vraag	ja	nee	onbekend
Zijn er eerdere, overtuigende, meldingen van deze bijwerking bekend?	+1†	0	0
Trad de veronderstelde bijwerking op na het geven van het verdachte geneesmiddel?	+2†	-1	0
Verminderden de verschijnselen na het stoppen van het verdachte geneesmiddel of na het toedienen van een specifieke antagonist?	+1†	0	0
Leidde hernieuwde toediening van het verdachte geneesmiddel opnieuw tot de verschijnselen?	+2	-1	0†
Zijn er alternatieve verklaringen voor het optreden van de veronderstelde bijwerking?	-1	+2†	0
Leidde het toedienen van een placebo opnieuw tot de veronderstelde bijwerking?	-1	+1	0†
Zijn er toxische spiegels van het geneesmiddel aangetoond in enige lichaamsvloeistof?	+1	0	0†
Verergerde de veronderstelde bijwerking bij dosisverhoging of verminderde deze bij dosisverlaging?	+1	0	0†
Heeft de patiënt eerder soortgelijke verschijnselen vertoond na gebruik van hetzelfde of soortgelijke geneesmiddelen?	+1	0	0†
Is de bijwerking bevestigd door een objectief gegeven?	+1†	0	0

* Betekenis van de score-uitkomsten wat betreft de kans dat er sprake is van een bijwerking van het medicament: ≥ 9 = zeker; 5-8 = waarschijnlijk; 1-4 = mogelijk; ≤ 0 = twijfelachtig.

† Uitkomst bij patiënte A.

droom ontstaat echter pas na 2-8 weken. Daarnaast zijn bij het syndroom verschillende orgaansystemen betrokken en is er in het serum sprake van eosinofilie of atypische lymfocyten (tabel 3).¹

Vele medicijnen zijn in verband gebracht met het DRESS-syndroom en dan vooral anti-epileptica (tabel 4).^{2,3} Het syndroom is zeldzaam, maar exacte incidentie- en prevalentiecijfers ontbreken. Bij anti-epilepticagebruik worden prevalenties van 1:1000 tot 1:10000 per voorgeschreven anti-epilepticum beschreven.⁴ De laatste keer dat het syndroom in het Tijdschrift werd beschreven was in 2005.⁵

SYMPTOMATOLOGIE

Het eerste symptoom is meestal koorts. Hierna ontwikkelt zich binnen enkele dagen een exantheem, veelal in combinatie met lymfadenopathie en faryngitis. Het exantheem ontstaat vaak eerst in het gezicht, breidt zich dan uit naar thorax en armen en kan daarna ook aan de benen verschijnen. Opvallend zijn het oedeem aan het gelaat, vooral periorbitaal, en de hematologische afwijkingen, waarbij de eosinofilie op de voorgrond staat.

TABEL 3 Criteria DRESS-syndroom*

exantheem ontstaan > 2 weken na starten medicament
 koorts
 hematologische afwijkingen
 eosinofilie ($> 1,5 \times 10^9/l$)
 atypische lymfocyten
 systemische verschijnselen
 lymfadenopathie (> 2 cm)
 hepatitis (transaminases > 2 maal de referentiewaarde)
 interstitiële nefritis
 interstitiële pneumonie
 carditis
 HHV-6-infectie

DRESS = 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'

*De diagnose wordt bevestigd bij het aanwezig zijn van ≥ 6 van deze criteria.

Diverse andere organen kunnen betrokken zijn, waaronder de lever en nieren, wat zich uit in respectievelijk hepatitis en interstitiële nefritis. Overige manifestaties die zijn beschreven, betreffen: hypotensie, colitis, pancreatitis, myocarditis, meningitis, parotitis en thyreïditis.^{2,6,7} Het DRESS-syndroom kent dan ook een uitgebreide differentiaaldiagnose (tabel 5).^{4,8}

PATHOGENESE

De pathogenese van het DRESS-syndroom is nog onvolgende opgehelderd; verondersteld wordt dat er sprake is van een multifactoriële etiologie. Naast een rol voor reactieve oxidanten van medicijnen zouden een verminderde vorming van immunoglobulinen en activatie van antivirale T-lymfocyten een rol spelen.^{2,4} Deze immunologische veranderingen ten gevolge van medicijngebruik kunnen

TABEL 4 Overzicht van geneesmiddelen die worden gerelateerd aan het DRESS-syndroom

medicamentgroep	medicamenten
anti-epileptica	carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur, lamotrigine
antidepressiva	amitriptyline, fluoxetine, lithium
sulfonamides	sulfasalazine
NSAID's	naproxen, diclofenac, ibuprofen
antimicrobiële middelen	ceftriaxon, ciprofloxacine, doxycycline, trimethoprim, vancomycine, penicilline, minocycline, metronidazol, terbinafine, abacavir, nevirapine
ACE-remmers	captopril, enalapril
bètablokkers	atenolol, celiprolol
overig	allopurinol, azathioprine, diltiazem, dobutamine

TABEL 5 Differentiaaldiagnose van het DRESS-syndroom

virale infectie
 epstein-barrvirus
 cytomegalovirus
 hiv
 hepatitis
 mazelen
 huidaandoening
 stevens-johnsonsyndroom
 toxische epidermale necrolyse
 hypereosinofiel syndroom
 lymfoom of pseudolymfoom
 ziekte van Still
 kawasakisyndroom
 toxischeshocksyndroom
 geneesmiddel-geïnduceerde lupus erythematoses

DRESS = 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'

leiden tot reactivatie van met name herpesvirussen, en zo tot het ontstaan van het DRESS-syndroom.⁶

Humaan herpesvirus 6 Bij de pathogenese van het DRESS-syndroom wordt een rol toegekend aan HHV-6. Tot 95% van de volwassen bevolking heeft tegen dit virus immuniteit verworven.⁷ Dit gegeven, en het feit dat de antilichamen tegen HHV-6 beschreven in casuïstische mededelingen van het IgG-type zijn, en niet van het IgM-type, zijn argumenten dat het veelal een reactivatie van HHV-6 betreft.

Echter, niet bij alle patiënten met het DRESS-syndroom kon een HHV-6-infectie of reactivatie van het virus worden vastgesteld. Ook is er geen verschil in het klinisch beeld van patiënten met of zonder HHV-6-infectie. Bovendien wordt het DRESS-syndroom ook met andere virusinfecties geassocieerd.⁷ Het syndroom berust dus niet alleen op een HHV-6-infectie of reactivatie van dit virus. Daarom is er vooralsnog geen reden om een gelijktijdige HHV-6-infectie te behandelen als causale therapie van het DRESS-syndroom.

BEHANDELING

De belangrijkste stap in de behandeling is het staken van het medicijn dat het DRESS-syndroom veroorzaakte. Hoewel het syndroom meestal zelflimiterend is, wordt er bij maximaal 20% van de patiënten een ernstig beloop beschreven, met soms fatale afloop.

Hoewel de effectiviteit van glucocorticoiden niet bewezen is – goede studies ontbreken wegens de lage incidentie van het ziektebeeld – wordt bij betrokkenheid van meerdere orgaansystemen meestal gestart met deze middelen.^{3,9} Bij patiënte was binnen 24-48 h na het starten van de prednisolon een klinische verbetering opgetreden.

LEERPUNTEN

- **Het geneesmidexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS) is een ernstige en acute overgevoeligheidsreactie die door verschillende medicamenten kan worden veroorzaakt.**
- **Het syndroom gaat gepaard met koorts, exantheem en lymfadenopathie bij lichamelijk onderzoek en in het bloed een leukocytose – voornamelijk eosinofilie – en soms atypische lymfocyten.**
- **De ziekte is na het staken van het verantwoordelijke medicijn meestal zelflimiterend.**
- **Bij 20% van de patiënten verloopt het ziektebeeld ernstig, soms met fatale afloop.**
- **De behandeling bestaat uit glucocorticoïden; het gebruik van het verantwoordelijke medicijn is levenslang gecontra-indiceerd.**

Gebruik van het medicijn dat het DRESS-syndroom heeft uitgelokt, is levenslang gecontra-indiceerd.¹⁰

LITERATUUR

- 1 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.
- 2 Sullivan JR, Shear N. The Drug Hypersensitivity Syndrome: what is the Pathogenesis? *Arch Dermatol.* 2001;137:357-64.
- 3 Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug Induced Pseudolymphoma and Drug Hypersensitivity Syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
- 4 Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:481-501.
- 5 J.F. van Leeuwen, C.S. van der Hooft, L.E. Vos, M.W. Bekkenk, E.J. van Zuuren en B.H.Ch. Stricker. Geneesmidexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) in verband gebracht met het orale huidverzorgings supplement Imedeon. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:1353-6.
- 6 Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol.* 2001;137:301-4.
- 7 Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol.* 2008;47:853-60.
- 8 Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med.* 2003;14:498-500.
- 9 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.
- 10 Descamps V, Collot S, Mahé E, Houhou N, Crickx B, Ranger-Rogez S. Active Human Herpesvirus 6 infection in a patient with drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Invest Dermatol.* 2003;121:215-6.

CONCLUSIE

Het DRESS-syndroom zal vaak niet als zodanig worden herkend. Indien er echter enkele weken na het starten met een medicament een beeld ontstaat dat lijkt op een overgevoeligheidsreactie, moet het syndroom overwogen worden.

Verschijselen die wijzen op het DRESS-syndroom zijn: het vrij lange tijdsinterval tussen het starten met een nieuw medicijn en het ontstaan van de symptomen, de betrokkenheid van meerdere orgaansystemen en de eosinofilie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 september 2010

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A2161

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)