



# Ασθενής 58 ετών με ιστορικό δερματομυοσίτιδας εμφανίζει πολύμορφο ερύθημα, εμπύρετο και ηωσινοφιλία

Μαρία Καραμπέτσου

Ειδικευόμενη ρευματολογικού τμήματος

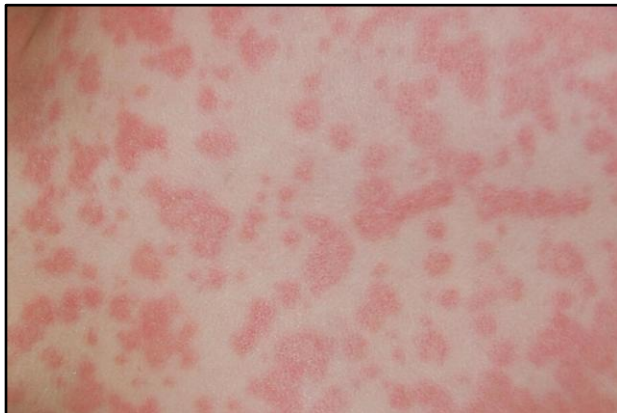
Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός»

Καλαμάτα, 2 Ιουνίου 2019

# Παρούσα νόσος

Άνδρας 58 ετών με πρόσφατη διάγνωση **δερματομυοσίτιδας** (από 4 μήνου) και ευρισκόμενος υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή, προσέρχεται στο ΤΕΠ του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» αιτιώμενος:

- **Εμπύρετο** έως 38°C από εβδομάδος (1-2 κύματα ημερησίως), **ρινική καταρροή** και **παραγωγικό βήχα**
- Έκθυση εκτεταμένου **κνησώδους, συρρέοντος κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος** σε άνω και κάτω άκρα, κορμό και γλουτούς αμφοτερόπλευρα



- Δεν αναφέρει επανεμφάνιση μυϊκής αδυναμίας
- Δεν αναφέρει λήψη ΜΣΑΦ, αντιβιοτικής αγωγής παρά μόνο λήψη αντιϊσταμινικού τις τελευταίες 3 ημέρες για την αντιμετώπιση του εξανθήματος και του κνησμού, χωρίς αποτέλεσμα.

# Ατομικό αναμνηστικό

08/2017: διάγνωση **δερματομυοσίτιδας** (νοσηλεία στην Ρευματολογική Κλινική του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»)

Κλινικές εκδηλώσεις δερματομυοσίτιδας του ασθενούς

- Συμμετρική κεντρομελική αδυναμία άνω και κάτω άκρων
- Ερυθρότητα προσώπου
- Φωτοευαίσθητο ερυθρηματώδες εξάνθημα στο “V” του τραχήλου και ωμικής χώρας
- Εξάνθημα δίκην ηλιοτροπίου
- Βλατίδες Gottron
- Υψηλές τιμές μυικών ενζύμων (CPK, SGOT, LDH, Tnl)
- Ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία
- Εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο

Η διάγνωση είχε τεκμηριωθεί με **βιοψία δέρματος- μυός** και συμβατό **ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο**.

Λοιπό ιστορικό: αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα

# Φαρμακευτική αγωγή

Για την αντιμετώπιση της ρευματολογικής νόσου:

- Tb **Medrol 16mg**: 1x1 (σε σταδιακό tapering από τον 08/2017)
- Ενδοφλέβιες μηνιαίες ώσεις **κυκλοφωσφαμίδης 1gr** (συνολικά είχε λάβει 2gr, με την τελευταία ώση να έχει χορηγηθεί 13 ημέρες πριν την επανεισαγωγή του στην κλινική μας)
- Tb **Bactrimel Forte 800/160mg**: 1x1 κάθε ΔΕ-ΤΕ-ΠΑ (προφύλαξη για Pn.carinii)

## Λοιπή αγωγή

- Tb Ideos 1x2
- Tb Fosamax 70mg: άπαξ εβδομαδιαίως
- Caps Belifax 20mg: 1x1
- Tb Lopressor 100mg: ¼ x1
- Tb Irbotens 300/12.5mg: 1x1

Ολιγόημερη λήψη  
αντιισταμινικού (Tb Zirtek: 1x2)

# Φυσική εξέταση (κατά την εισαγωγή)

**Ζωτικά σημεία:** ΑΠ: 110/75mmHg, Θ= 36.6 C, SpO<sub>2</sub> = 98%, σφύξεις= 70bpm

**Καρδιά:** S1 S2 ρυθμικοί, συστολικό φύσημα στην εστία της αορτικής βαλβίδας και διαστολικό φύσημα στην εστία της μιτροειδούς (προϋπήρχαν). Χωρίς ήχο τριβής.

**Αναπνευστικό:** φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα

**Κοιλία:** μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη. Εντερικοί ήχοι, υπαρκτοί. Ήπαρ (-). Σπλην (-)

**Αρθρώσεις:** χωρίς ενεργό αρθρίτιδα

**Λεμφαδένες:** μικροί, ανώδυνοι, ευκίνητοι σε αρ. μασχάλη και βουβώνες άμφω

**Μυική ισχύς:** όλες οι μυικές ομάδες 4-5/5 (βελτιωμένη ισχύς)

**Νευρικό σύστημα:** αντανακλαστικά εκλυόμενα ομότιμα άμφω. Χωρίς διαταραχές αισθητικότητας

**Δέρμα:** εκτεταμένο συρρέον κνησμώνες ροδόχροο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε κορμό, άνω άκρα, γλουτούς και κάτω άκρα

**Οιδήματα:** Ζυμώδη οιδήματα σφυρών αμφοτερόπλευρα

# Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός έλεγχος ανέδειξε

Αναιμία ορθόχρωμη ορθοκυτταρική: **Ht= 28.4, MCV=87.9**

Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής: **CRP=4.56** <0.5

Βιοχημικός έλεγχος:

- Ήπια διαταραχή νεφρικής λειτουργίας (**ουρία=101, Cr=1.2**)
- Ήπια διαταραχή ηπατικής βιοχημείας (SGOT=35, **SGPT=73, ALP=163 γGt=103, LDH=465**)

Ακτινογραφία θώρακος: χωρίς εικόνα ενεργού νόσου από το παρέγχυμα

Υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας: χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα

# Η πορεία νόσου κατά τη νοσηλεία

1. Βαριά υπόταση (ΑΠ: 70/40mmHg) μη ανταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών και την διακοπή αντιυπερτασικής αγωγής, με βύθιους καρδιακούς τόνους
2. Αγγειοίδημα χειλέων, οιδημα γλώσσας
3. Επιδείνωση των περιφερικών οιδημάτων
4. Η εικόνα του εξανθήματος έλαβε χαρακτήρα πολύμορφου ερυθήματος
5. Πολτώδεις κενώσεις
6. Συνέχισε να πυρέσσει καθημερινά
7. Περαιτέρω πτώση αιματοκρίτη (Ht έως 21.1%), αύξηση αριθμού ηωσινοφίλων (EO# έως  $5.7 \times 10^3$ ) και πτώση αιμοπεταλίων (PLTs έως 95.000)



# Η διαγνωστική μας προσέγγιση

## Κακοήθεια

- Συμπαγείς όγκοι
- Λεμφώματα (B ή T αρχής)
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

## ~~Ανοσοανεπάρκεια~~

- ~~Hyper-IgE syndrome~~

## Αλλεργική αντίδραση

- Άσθμα
- Αλλεργική ρινίτιδα
- Υπερευαισθησία σε φάρμακα

## Πιθανές αιτίες

## Λοίμωξεις

- Ιογενείς (πχ HIV)
- Παρασιτώσεις
- Μυκητιάσεις

## ~~Νεσήματα συνδ.ιστού~~

- ~~EGPA~~
- ~~Ηωσινοφιλική περιτονίτιδα~~
- ~~Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας~~

## ~~Άλλες αιτίες~~

- ~~Έκθεση σε ραδιενέργεια~~
- ~~Ανοσοθεραπεία με IL-2~~
- ~~Χοληστερινικά έμβολα~~



# Ο έλεγχος που πραγματοποιήθηκε

## Αποκλεισμός πιθανής λοίμωξης

- **Καλλιέργειες**
  - Αίματος
  - Ούρων
  - Κοπράνων
  - Πτυέλων
  - Μυελού οστών
- **Quantiferon**
- **Ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων** (EBV, CMV, HSV1, HSV2, VZV, Echovirus, Adenovirus, Coxsackie, Influenza A, Parvo B19, Borrelia burgorferi, Wright, Brucella, Coxiella burnetti, Listeria, Yersinia enterocolitica, Leishmania, Legionella pneumophila, Aspergillus, Candida, Entamoeba )
- **Μοριακός έλεγχος** (PCR για EBV, HSV1, HSV2, HHV6 )
- **Panel ιών αναπνευστικού**

- Ετεθη σε IV **αντιβιοτική** αγωγή (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, μεροπενέμη, λινεζολίδη)
- Έλαβε και **αντιπαρασιτική** αγωγή (μεβενδαζόλη 100mg: 1x3, 3 ημέρες)

# Ο έλεγχος που πραγματοποιήθηκε

## Αποκλεισμός πιθανής υποκείμενης κακοήθειας (για συμπαγείς όγκους)

- Γαστροσκόπηση
- Κολonosκόπηση
- Υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας
- Αξονική τομογραφία θώρακος
- Αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας



Δεν ανεδείχθη κακοήθεια

# Ο έλεγχος που πραγματοποιήθηκε

## Αποκλεισμός πιθανής υποκείμενης κακοήθειας (αιματολογικής)

- Επίχρισμα περιφερικού αίματος → **Άτυπα λεμφοκύτταρα**
  - Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων → **Επικράτηση της IgE** (=2030 IU/ml)  
Καταστολή της IgA (<25 IU/ml)  
Χωρίς παραπρωτεϊναιμία
  - Οστεομυελική βιοψία
    - ✓ Μυελόγραμμα: υπερκυτταρικός μυελός με **προεξάρχουσα την ηωσινοφιλία** και τα **δυσπλαστικά στοιχεία** των αιμοποιητικών σειρών (EO=55% της κοκκιώδους σειράς)
    - ✓ Καρυότυπος
    - ✓ Ανοσοφαινότυπος
    - ✓ Ανίχνευση μεταλλάξεων  
(BCR/ABL, Jak2, CARL, MPL, PDGFR $\alpha$  και PDGFR $\beta$ )
- Αρνητικός έλεγχος

# Ο έλεγχος που πραγματοποιήθηκε

## Λόγω της βαριάς υπότασης και των βύθιων καρδιακών τόνων

**Triplex καρδιάς:** EF=60%, μικρή περικαρδιακή συλλογή και **ήπια πάχυνση των τοιχωμάτων με λαμπυρίζουσα απεικόνιση** (δ/δ υπερτροφίας ή διηθητικής νόσου)

## Λόγω των δερματικών εκδηλώσεων

### Βιοψία δέρματος (με ανοσοφθορισμό και ανοσοϊστοχημεία):

- ανέδειξε αλλοιώσεις του τύπου **της interface δερματίτιδας** με κενοτοπιώδη εκφύλιση της βασικής στοιβάδας της επιδερμίδα
- **οίδημα και φλεγμονώδες διήθημα** στο επιφανειακό τμήμα του χορίου (λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, λοιπά μονοπύρηννα και ηωσινόφιλα). Η φλεγμονή ήταν κυρίως περιαγγειακή.
- Μη ειδικά ευρήματα καθήλωσης IgM –απουσία ανοσοφαινοτυπικών ευρημάτων αυτοάνοσου νοσήματος πχ τύπου ΣΕΛ

# Συνοψίζοντας....

- Ασθενής με **πρόσφατη διάγνωση δερματομυοσίτιδας** υπό αγωγή με κορτικοειδή και κυκλοφωσφαμίδη
- Εμφανίζει **εμπύρετο-ηωσινοφιλία-αναιμία-δερματικό εξάνθημα** (πολύμορφο ερύθημα)

- Πραγματοποιήθηκε εκτενής έλεγχος για αποκλεισμό:
  - Συμπαγούς κακοήθειας
  - Αιματολογικής κακοήθειας
  - Ειδικής (ή μη) λοίμωξης
- Η βασική ρευματολογική νόσος βρισκόταν σε κλινικοεργαστηριακή ύφεση

Μήπως τελικά πρόκειται για **αντίδραση υπερευαισθησίας** σε κάποιο φάρμακο;;;

Υποψήφιο φάρμακο;;

**ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ-  
ΣΟΥΛΦΟΜΕΘΟΞΑΖΟΛΗ**

# Η τελική διάγνωση: σύνδρομο DRESS

## Drug Reaction Eosinophilia with Systemic Symptoms

Table 2. The RegiSCAR scoring system for diagnosing DRESS syndrome.

Items	Score			Comments	
	-1	0	1		
Fever $\geq 38.5$ °C	N/U	Y			
Enlarged lymph nodes		N/U	Y	>1 cm and $\geq 2$ different areas	
Eosinophilia $\geq 0.7 \times 10^9/L$ or $\geq 10\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$		N/U	Y	Score 2, when $\geq 1.5 \times 10^9/L$ or $\geq 20\%$ if WBC $< 4.0 \times 10^9/L$	
Atypical lymphocytosis		N/U	Y		
Skin rash				<b>Total score</b>	
Extent > 50% of BSA		N/U	Y		<b>Diagnosis</b>
Rash suggesting DRESS	N	U	Y	<2 points	
Skin biopsy suggesting DRESS	N	Y/U		2-3 points	Possible case
Organ involvement		N	Y	4-5 points	Probable cases
Rash resolution $\geq 15$ days	N/U	Y		>5 points	Definite case
Excluding other causes		N/U	Y		

ANA: anti-nuclear antibody; BSA: body surface area; HAV: hepatitis C virus; N: no; U: unknown; WBC: white blood cell; Y: yes.

# Θεραπευτική προσέγγιση

1. Διακοπή του υπόπτου φαρμακευτικού παράγοντα
2. Υψηλές δόσεις κορτικοειδούς (prednisone 1mg/Kg ΣΒ)
3. Χορήγηση λεβοσετιριζίνης: 1x3
4. Αιμοδυναμική υποστήριξη

**Τελική έκβαση: πολύ καλή με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από περίπου 4 εβδομάδες**

# Take home message...

- Υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι φαρμακευτικές αγωγές που χορηγούμε μπορεί να έχουν σοβαρότατες και δυνητικά επικίνδυνες για την ζωή παρενέργειες
- Το σύνδρομο DRESS αποτελεί μια **αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV** σε φαρμακευτικό παράγοντα, με **θνητότητα που προσεγγίζει το 10%**
- Πρόκειται για **εξ αποκλεισμού διάγνωση** και απαιτείται υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας
- Ακόμα και όταν τεθεί η διάγνωση και η απαιτούμενη αγωγή, η **πορεία νόσου είναι μακρά** και η λύση των συμπτωμάτων βραδεία (>3-4 εβδομάδες)