



DRESS sendromu tanısı konulan dört çocuk olgu

Four child cases diagnosed with DRESS syndrome

Hacer İlbilge ERTOY KARAGÖL¹, Özlem YILMAZ¹, Erdem TOPAL², Arzu BAKIRTAŞ¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Asthma, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Malatya, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Asthma, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

ÖZ

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms® (DRESS) sendromu, tipik olarak ilaç başlandıktan sonra 2-6 hafta arasında değişen latent periyodu takiben ortaya çıkan ateş, yaygın mukokütanöz döküntü, yüzde ödem, lenfadenopati, eozinofili ve/veya diğer hematolojik anormallikler ve iç organ tutulumlarıyla karakterize olup, şiddetli kütanöz ilaç reaksiyonları arasında değerlendirilir. Bu sendromun çocuklarda erişkinlere göre daha seyrek görüldüğü bilinmektedir. DRESS sendromu ile ilgili çok sayıda tanımlayıcı erişkin çalışması olmasına rağmen DRESS sendromu tanısı konulan çocuk olguların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz de bu nedenle kliniğimizde ilki sülfonamid türevi antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilen, diğerleri antikonvülzan kullanımına bağlı DRESS sendromu tanısı konulan dört çocuk olguyu sunduk. Yaşları 7-14 arasında değişen bu olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, tanı ve tedavisi eşliğinde çocuklarda DRESS sendromunu tartışmayı amaçladık.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:138-143*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, DRESS sendromu, izlem, ilaç

Geliş Tarihi: 01/10/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 28/11/2014

GİRİŞ

İlaçla tetiklenen hipersensitivite sendromu [Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)] olarak da bilinen DRESS sendromu (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) daha önceleri antikonvülzan hipersensitivite sendromu, dapson sendromu ve allopürinol hipersensitivite sendromu şeklinde etyolojiden sorumlu olan ilaçlara göre isimlendirilmiştir^[1].

ABSTRACT

“Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms® (DRESS) syndrome, is characterized with fever, extensive mucocutaneous rash, facial oedema, lymphadenopathy, eosinophilia and/or other hematological abnormalities and internal organ involvement that typically emerge following the latent period that varies between 2-6 weeks after the beginning of drug treatment. It is known that this syndrome, which is assessed among severe cutaneous adverse drug reactions, is less common in children than adults. Although many defining adult studies about DRESS syndrome exist, a limited number of studies in which child cases have been evaluated are available. Therefore, we offered four child cases that first of which is correlated with sulfonamide derivate use of antibiotics and the others of which are diagnosed with use of anticonvulsant dependent DRESS syndrome in our clinic. We aimed to discuss DRESS syndrome in children with clinical and laboratory characteristics, diagnosis and treatment of those cases whose ages vary between 7 and 14 years old.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:138-143*)

Key words: Child, DRESS syndrome, follow up, drug

Received: 01/10/2014 • **Accepted:** 28/11/2014

DRESS sendromu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve akut jeneralize egzantematöz püstülozis ile birlikte şiddetli kütanöz ilaç reaksiyonları içinde değerlendirilir^[2].

İlaç maruziyeti sonrası 1000-10.000’de bir görüldüğü tahmin edilmektedir ve mortalite %10-20 civarında olup yüksektir. Ateş, yaygın mukokütanöz döküntü, yüzde ödem, lenfadenopati (LAP), eozinofili ve/veya diğer

hematolojik anormallikler ve iç organ disfonksiyonları ile karakterize olan bu sendromun çocuklarda erişkinlere göre daha seyrek görüldüğü bilinmektedir^[1].

DRESS sendromu ile ilgili çok sayıda tanımlayıcı erişkin çalışması olmasına rağmen DRESS sendromu tanısı konulan çocuk olguların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur^[3,4]. Biz de bu nedenle Şubat 2011-Eylül 2013 tarihleri arasında DRESS sendromu tanısıyla izlediğimiz dört çocuk olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri, tanı ve tedavisi eşliğinde çocuklarda DRESS sendromunu tartıştık.

OLGU 1

Febril nötropeni nedeniyle yatırılan akut lenfoblastik lösemi (ALL), Down sendromu ve astım tanıları olan 7 yaşındaki erkek hasta döküntüsü nedeniyle ilaç alerjisi ön tanısıyla danışıldı. Döküntülerinin iki gün önce başladığı, ardından yüz ve boynunda şişlik ortaya çıktığı öğrenildi. Hasta ve ailesinde başka bir atopik hastalık öyküsü, hasta dışında ailede ilaç alerjisi öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde 38.5°C'yi geçen ateş, vücudunda yaygın makülopapüler döküntü, ağız içinde mukozit, yüz ve boynunda belirgin ödem ile hepatosplenomegalisi (HSM) mevcuttu. Patolojik boyutta LAP tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar incelemesinde nötropeni, trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde ki yükseklik dikkat çekiciydi. Hastanın laboratuvar değerleri ayrıntılı olarak Tablo 1'de verildi. Hasta son bir yıldır astımı için inhaler steroid profilaksisi, febril nötropeni için 10 gündür trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), 5 gündür teikoplanin ve 4 gündür metranidazol tedavisi alıyordu. Hastaya yüzü ve boynundaki ödem nedeniyle yapılan doppler ultrasonografi ile vena cava süperior

sendromu ekarte edildi. Ateş etyolojisine yönelik alınan kan, idrar, boğaz ve dışkı kültürlerinde üreme olmadı. Viral infeksiyon açısından çalışılan Hepatit A, B, C, Ebstein-Barr virüs (EBV), herpes virüs (HSV) tip 1 ve 2 Cytomegalovirüs (CMV) serolojisi negatifti. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek TMP-SMZ ilişkili DRESS sendromu olabileceği düşünüldü. Hastanın bulguları RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions) kriterlerine göre puanlanarak muhtemel DRESS sendromu tanısı konuldu^[5] (Tablo 2). Öncelikle TMP-SMZ tedavisi kesildi, sistemik kortikosteroid (SCS) tedavisi başlandı ve intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. Hastanın bir hafta içerisinde döküntüleri dışında diğer klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Tekrar kemoterapi başlandı. Döküntüsü ise üç hafta içinde azalarak kayboldu. Hasta tanı sonrası izleminin üçüncü yılında olup, halen astım ve DRESS sendromunun olası uzun dönem otoimmün komplikasyonları açısından izlenmektedir.

OLGU 2

Epilepsi tanısıyla iki hafta önce karbamazepin tedavisi başlanan 7 yaşındaki erkek hasta, iki gündür olan ve giderek artan döküntüsü için danışıldı. Hastanın döküntüsüyle birlikte iki gündür ateş ve halsizliğinin olduğu öğrenildi. Hasta ve ailesinde atopik hastalık öyküsü, hasta dışında ailede ilaç alerjisi öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde 38.5°C ateş, yaygın makülopapüler yer yer purpurik döküntü, konjiktival hiperemi mevcuttu. Oral, anal mukozit, HSM, patolojik boyutta LAP yoktu. Tam kan sayımında lenfopeni, trombositopeni ve eozinofili dikkat çekiciydi. Hastanın tam kan sayımı, biyokimya ve tam idrar tetkikinden oluşan laboratuvar değerleri Tablo 1'de

Tablo 1. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları ve tanı sonrası uygulanan tedavi

Hasta no	WBC/lenfosit (mm ³)	Eozinofil (%)	Trombosit (mm ³)	CRP (mg/dL)	BUN/kreatin (mg/dL)	ALT/AST/ GGT (U/L)	TİT	Uygulanan tedavi
1	1.750/470	0.4	107.000	9.2	9.9/0.5	159/106/376	N	SCS (1 mg/kg/gün, 5 gün) + IVIG (400 mg/m ²)
2	6.000/972	12.4	61.000	75.5	10.7/0.27	21/28/30	Protein +	SCS (1 mg/kg/gün, 3 gün)
3*	7.500/1.200	10.1	394.000	16.1	7.4/0.28	23/26/141	N	SCS (1 mg/kg/gün, 15 gün) + IVIG (1 gr/kg/gün 3 gün)
4	9.870/4.860	18.01	342.000	13	29.2/1.25	11/38/39	N	SCS (1 mg/kg/gün, 3 gün)

WBC: Total lökosit sayısı, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre nitrojeni, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, TİT: Tam idrar tetkiki, SCS: Sistemik kortikosteroid, IVIG: Intravenöz immünglobulin.

* Olgunun izleminin üçüncü gününde lenfopeni derinleşti, nötropeni ve trombositopeni (520/mm³, 640/mm³, 137.000/mm³ sırasıyla) gelişti. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmazken, 28 mg/m²/saat şeklinde proteinüri gelişti. Karaciğer fonksiyon testleri yükseldi (en yüksek ALT/AST/SGT: 104/88/158 U/L).

Tablo 2. Olguların RegiSCAR kriterlerine göre değerlendirilmesi^[5]

Kriterler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	0	0	0	0
Lenfadenopati	0	0	0	0
Eozinofili*				
$0.7-1.49 \times 10^3/\text{mm}^3 = 1, \geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3 = 2$	-	1	1	2
Atipik lenfosit	0	1	0	0
Deri tutulumu ($> 50\%$ vücut yüzeyi)	1	1	1	1
Deri döküntüsü DRESS sendromunu destekliyorsa	1	1	1	1
Organ tutulumu**	1	1	2	1
Düzelme süresi ≥ 15 gün	0	-1	0	0
Etyolojide diğer olası nedenleri değerlendir/dışla				
Antinükleer antikor, kan kültürü				
Hepatit A/B/C/Chlamydia/Mycoplasma				
Bunlar negatifse	1	1	1	1
Toplam puan	4	5	6	6

Toplam puan < 2 DRESS'le ilişkili değil, 2-3 puan olası DRESS, 4-5 puan muhtemel DRESS ve > 5 puan kesin DRESS olarak değerlendirilir.

* Eğer lökosit sayısı $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ise eozinofil yüzdesine göre puan verilir (%10-19.9= 1 ve $\geq 20= 2$)

** Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularını açıklayacak diğer olası nedenlerin dışlanması gerekir. Buna göre organ tutulumu yok: 0, bir organ tutulumu:1, ≥ 2 organ tutulumu: 2 puan şeklinde değerlendirilir.

verildi. Periferik kan yaymasında %5'in üstünde atipik lenfositleri mevcuttu. Ateş etiyolojisine yönelik alınan kan, idrar, boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hepatit A, B, C, EBV, CMV, HSV tip 1 ve 2 için çalışılan serolojik testlerinde özellik yoktu. Hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri puanlanarak karbamazepin ilişkili DRESS sendromu tanısı konuldu (Tablo 2). Karbamazepin tedavisi kesildi ve topiramet tedavisine geçildi. Kısa süreli SCS tedavisi ile döküntüleri bir hafta içinde azalarak kayboldu, tüm laboratuvar değerleri normale döndü. Hastanın tanı sonrası iki yıllık izleminde DRESS sendromuna sekonder herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

OLGU 3

Posterior fossa tümörü ve hidrosefali tanısıyla bir ay önce opere edilen ve ventriküler şant takılan 10 yaşındaki erkek hasta, beş gün önce ortaya çıkan döküntüleri için danışıldı. Döküntülerinin kaşıntılı olduğu, kulak içleri ve gluteal bölgeden başlayıp giderek arttığı, son iki gündür ateşinin de olduğu öğrenildi. Hasta ve ailesinde atopik hastalık öyküsü, hasta dışında ailede ilaç allerjisi öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde 38.6°C ateş, yanaklar, kulaklar, gövde ön ve arkasında, kollarda yaygın maküler döküntüsü, çeylitis ile ağız içinde mukoziti mevcuttu. Konjunktival, anal mukozit, HSM ve patolojik boyutta LAP yoktu. Hastanın tam kan sayımında eozinofili ve lenfopeni dikkat çekiciydi (Tablo 1). Döküntülerin başladığı dönemde vankomisin (7. gün), meropenem (5. gün) ve fenitoin (23. gün) aldığı, ilaç allerjisi düşünülerek önce

vankomisin tedavisinin, döküntüler artınca meropenem tedavisinin kesildiği öğrenildi. Ancak operasyon öncesi başlanan fenitoin tedavisine devam ediliyordu. Ateş etiyolojisine yönelik alınan kan, idrar, boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Ayırıcı tanıya yönelik olarak çalışılan Hepatit A, B, C, EBV, CMV ile HSV tip 1 ve 2 serolojik testlerinde özellik yoktu. Hasta klinik ve laboratuvar özelliklerine göre puanlanarak fenitoinle bağlı DRESS sendromu tanısı konuldu (Tablo 2). Fenitoin tedavisi kesildi ve topiramet tedavine geçildi. Sistemik kortikosteroid, kaşıntısı için hidrokortizon ve nemlendirici başlandı. Ancak izleminin üçüncü gününde lenfopeni derinleşti, nötropeni ve trombositopeni gelişti. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmazken proteinüri ortaya çıktı. Karaciğer fonksiyon testleri yükseldi (Tablo 1). Anal bölgede mukozit gelişti. Bunun üzerine hastaya IVIG'de verildi. İzleminin 10. gününde tüm klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Sistemik kortikosteroid tedavisi azaltılarak 15. günde kesildi. Hastanın tanı sonrası 20 aylık izleminde DRESS sendromuna sekonder herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

OLGU 4

Epilepsi tanısıyla üç yıldır sodyum valproat kullanan ve son bir aydır tedavisine lamotrijin eklenen 14 yaşındaki erkek hasta döküntüsü nedeniyle ilaç allerjisi ön tanısıyla danışıldı. Hastanın iki gündür giderek artan kaşıntılı döküntüsüyle birlikte ateşinin olduğu, göz kapaklarının şiştiği öğrenildi. Hasta ve ailesinde atopik hastalık öykü-



Resim 1. Bacak arka yüzeylerinde birleşme eğiliminden yer yer purpurik makulopapüler döküntü.

süyle ailede hasta dışında ilaç allerjisi öyküsü olan yoktu. Fizik muayenede 39°C ateş, faringeal eritem, tüm vücutta yaygın birleşme eğiliminde makulopapüler döküntü, ellerinin üstünde ve bacak arkalarında yer yer purpurik döküntü, kollarında hedef lezyonlar ile periorbital ödem mevcuttu (Resim 2). Organomegali, belirgin LAP, konjiktival ve anal mukozit tespit edilmedi. Tam kan sayımı belirgin eozinofili dışında normaldi. Hastanın tam kan sayımı, biyokimya ve tam idrar tetkikinden oluşan laboratuvar değerleri Tablo 1’de verildi. Ateş etyolojisine yönelik alınan kan, idrar, boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Hepatit A, B, C, EBV, CMV ile HSV tip 1 ve 2 için çalışılan serolojik testlerinde özellik yoktu. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar özellikleri ile valproat ve lamotrijin kullanımına bağlı DRESS sendromu tanısı konuldu (Tablo 2). Her iki antikonvülzan kesildi ve levetirasetam başlandı. Kısa süreli SCS tedavisi ile kaşıntıları için hidrokisizin tedavisi uygulandı (Tablo 1). Tüm klinik ve laboratuvar bulguları bir hafta içinde düzeldi. Hastanın tanı sonrası 15 aylık izleminde DRESS sendromuna sekonder herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Bu olguların sunulması ve fotoğrafların kullanılması için ebeveynlerinden “bilgilendirilmiş olur” alınmıştır.



Resim 2. Periorbital ve orofasiyal ödem.

TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde üç yıllık süreçte ardışık olarak DRESS sendromu tanısı konulan dört çocuk olgu sunulmuştur. Olgu serimiz dışında, çocuklarda DRESS sendromunun değerlendirildiği ne yurt içinden ne de yurt dışından bildirilmiş daha geniş bir seri bulunmamaktadır. Etiyolojide sorumlu olduğu düşünülen ilaçlar ise ilk olguda bir sülfonamid türevi olan TMP-SMZ diğerlerinde ise aromatik antikonvülzanlardır. DRESS sendromuna yönelik en geniş seri olan Cacoub ve arkadaşlarının çalışmasında 172 olguda etyolojide 44 farklı ilaç tanımlanmıştır. Bu çalışmada bizim olgu serimize benzer şekilde etyolojide birinci sırada aromatik antikonvülzanlar, üçüncü sırada allopürinolden sonra sülfonamidler yer almıştır [6].

DRESS sendromunda tipik olarak ilaç başlandıktan sonra 2-6 hafta arasında değişen latent periyodu takiben ateş, kaşıntı ardından yüz, gövde ve üst ekstremiteler de ortaya çıkan sonrasında alt ekstremitelere yayılan morbiliform/makulopapüler döküntü görülür. Bu döküntülere vezikül, bül, atipik hedef lezyonlar (Olgu 4) ve purpura (Olgu 2, 4) şeklinde farklı cilt bulguları eşlik edebilir[7]. Çoğu zaman iki hastamızda olduğu gibi periorbital bölge ve yüzde ödem gelişir. Ateş ve döküntüye eşlik eden iç organ bulguları ve laboratuvar anormallikleri varlığında tanı konulur[7]. Bizim olgu serimizde bütün hastalarımız bu tipik klinik seyri göstermekle birlikte TMP-SMZ ilişkili olguda bulgular iki haftadan önce ortaya çıkmıştır. Bu sürecin hastada zaten mevcut olan ALL ve Down sendromu nedeniyle hızlanmış olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu durum Nam ve arkadaşlarının çalışmasında gösterildiği üzere sorumlu ilacada bağlı olabilir[8]. Bu çalışmada, DRESS sendromunda antibiyotikler için latent periyodun antikonvülzanlara göre daha kısa olduğu bildirilmiştir[8]. İlk olgu bunu destekler

şekilde antibiyotikle tetiklendiği düşünülen bir DRESS sendromu olgusudur ve klinik tedavinin onuncu gününde ortaya çıkmıştır.

Farklı organ tutulumları ve deri bulgularının çeşitliliği nedeniyle DRESS sendromunun tanısı zordur. Temel bulguları olan ateş ve döküntü nedeniyle özellikle çocuklarda en başta infeksiyonlar olmak üzere pek çok hastalığı taklit edebilir^[1,9]. Ancak diğer taraftan DRESS sendromunun patogenezinde eş zamanlı olarak CMV, EBV, human herpes virüs-6 (HHV-6) gibi HSV ailesinden virüslerin reaktivasyonu üzerinde durulmaktadır^[1]. DRESS sendromu tanısı için farklı kriterler tanımlanmış olmakla birlikte en son olarak Avrupa çalışma grubu RegiSCAR ve Japon çalışma grubu SCAR-J tarafından DRESS sendromu için tanı kriterleri bildirilmiştir^[5,10]. Her iki çalışma grubunun kriterleri karşılaştırıldığında genel olarak birbiriyle örtüşmektedir. Ancak farklı olarak tipik DRESS tanısı için SCAR-J kriterleri içinde HHV-6 reaktivasyonunun da gösterilmesi gerekmektedir^[10]. Bizde hem patogenezin hem tanı kriterlerinden yola çıkarak hem de ayırıcı tanı açısından her dört olgu için CMV, EBV, Hepatit A, B, C için serolojik değerlendirme yaptık ve negatif bulduk. Ancak HHV-6 için değerlendirme yapamadık. Çünkü HHV-6 için gerekli testler ülkemizde diğer hastanelerde olduğu gibi hastanemizde çalışılmamaktadır. Diğer taraftan bütün olgular RegiSCAR kriterlerine göre değerlendirilmiştir^[5]. Buna göre birisine muhtemel diğer üçüne kesin DRESS sendromu tanısı konulmuştur. Ancak günümüzde bu mevcut kriterler standardize değildir^[7]. Tanı esas olarak hastalarımızda olduğu gibi klinik ve laboratuvar bulgularına göre infeksiyon hastalıkları, sepsis, hematolojik maligniteler, otoimmün hastalıklar gibi ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer hastalıklar dışlandıktan sonra konulmalıdır^[7].

DRESS sendromunda en sık görülen sistemik bulgular lenfatik, hematolojik ve hepatik sistemle ilgili olup, renal, pulmoner, kardiyak bulgular da izlenebilir. Hatta endokrin disfonksiyona neden olan atipik olgular, ensefalit ve menenjit şeklinde santral etkilenme görülen ağır tutulumlarda bildirilmiştir^[1,8]. Bizim olgularımızın da tamamında başka bir nedenle açıklayamadığımız, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (Olgu 1, 3), HSM, proteinüri, kreatin yüksekliği gibi kliniğe ve laboratuvara yansıyan sık görülen farklı organ tutulumları izlenmiştir. Bütün klinik ve laboratuvar bulguları izlemde normale dönmüş, atipik ya da ağır olarak nitelendirilecek bir iç organ tutulumu tespit edilmemiştir.

Günümüzde DRESS sendromunun patogenezi halen net değildir. Ancak temelde üç durumun birlikteliği ile açıklanmaktadır^[1]. Bunlar ilaç detoksifikasyonunu sağlayan enzimlerde anormallik ve takiben reaktif ilaç metabolitlerinin birikimi, eş zamanlı olarak herpes virüs reaktivasyonu ve belirli insan lökosit antijenlerinin varlığıyla ifade edilen genetik yatkınlıktır. Kore'den yapılan bir çalışmada allopürinölün tetiklediği DRESS sendromunda kontrol grubuna göre HLA-B*5801 allelinin anlamlı şekilde pozitif olduğu, diğer taraftan Kuzey Avrupa'dan bir çalışmada karbamazepinin tetiklediği DIHS'de HLA-A*3101 pozitifliği gösterilmiştir^[11,12]. Literatürde farklı ilaçlarla başka örneklerde tanımlanmıştır^[13]. Bu genetik örnekler doğrultusunda her olguda genetik çalışma planlanmıştır. Ancak olguların ebeveynleri döküntüler düzeldikten sonra genetik çalışma yaptırmak istememiştir. Diğer taraftan histopatolojik bulgular DRESS sendromunda nonspesifik olduğu için histopatolojik çalışma yapılması da düşünülmemiştir^[7,13].

DRESS sendromunda tedavide esas olan durumun erken tanınıp şüpheli ilacın hızla kesilmesidir^[1]. Ancak üçüncü olguda olduğu gibi ilacın kesilmesine rağmen semptom ve/veya bulgular devam edebilir, hatta şiddetlenebilir^[1,13]. Günümüzde ilaç kesildikten sonra uygulanması gereken tedaviye yönelik yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim hastalarımızda olduğu gibi kliniğe göre başlangıçta SCS tedavisi başlanıp, buna rağmen kötüleşme varsa IVIG tedavisi eklenebilir (Olgu 3). Bu nokta da masif pulmoner tutulum bildirilen 4 yaşında bir çocuk ile vankomisin tetiklediği DRESS sendromu nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış çok daha ağır seyirli bir çocuk olgu bildirildiği unutulmamalıdır^[3,4]. Ayrıca SCS tedavisine ilaveten plazma değişimi, ritüksimab ve valgansiklovir kullanımından fayda görüldüğü bildirilen ağır klinik seyirli erişkin olgular da tanımlanmıştır^[14-16]. Bizim olgularımızın ise sadece birisinin beş günden uzun SCS ihtiyacı oldu. Bütün olgularda semptom ve bulgular en geç üç hafta içinde normale döndü. Yine olguların hiçbirinin SCS'ye ilaveten antihistaminik ve IVIG dışında başka bir tedaviye ihtiyacı olmadı. Dolayısıyla hastalarımızda seyrin iyi olduğunu düşünüyoruz ve bu durumu erken tanı konulmasına bağlıyoruz.

DRESS sendromunda sorumlu ilaç kesildikten sonra mutlak ilaç kullanımı gereken durumlarda alternatif ilaç seçimi önemlidir. İki hastamızda olduğu gibi sorumlu ilaçlar karbamazepin, fenitoin gibi aromatik antikonvülzanlar ise bunların yerine daha güvenli olduğu bilinen levitirasetam, topiramet ya

da gabapentin gibi nonaromatik antikonvülzanların tercih edilmesi gerekir^[1]. Ayrıca aromatik antikonvülzanlar arasında %40-80 oranında çapraz reaksiyon görüldüğü de bilinmektedir^[13]. Yine bu noktada önemli bir ayrıntı dördüncü olgumuzda olduğu gibi valproat ve lamotrijin birlikte kullanımında DRESS sendromu görülme ihtimalinin artmasıdır. Bu iki antikonvülzan birlikte kullanıldığında lamotrijinin hepatik yıkımının geciktiği düşünülmektedir^[17].

Günümüzde çocuklarda DRESS sendromunun uzun dönem izleminin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. DRESS sendromu tanısı konulan erişkin hastaların uzun dönem izleminin değerlendirildiği çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Bunlardan Husain ve arkadaşlarının çalışmasında DRESS sendromu tanılı hastalardan bazılarında uzun dönem izlemede Graves hastalığı ya da Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarının geliştiği bildirilmiştir^[7]. Bir diğer uzun dönem izlem çalışması olan Ushigome ve arkadaşlarının çalışmasında 34 erişkin hastanın birisinde lupus eritematozus birisinde ise Hashimoto tiroiditinin üç yıllık izlem sonrası geliştiği bildirilmiştir. Bu iki hastanın da kortikosteroid tedavisi almayan gruptan olduğu vurgulanmıştır^[18]. Biz de kliniğimizde tanı anında bütün olguların tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri ve antinükleer antikor düzeylerine baktık ve normal olduğunu gördük. Hastaların tamamı halen otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklar açısından izlenmekte olup herhangi bir otoimmün hastalık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak çocuklarda ilaç kullanımı sırasında özellikle de bu ilaçlar antikonvülzanlar ve sülfonamid türevi olduğunda; ateş, döküntü, yüzde ödem ve eozinofili gibi bulguların bir ya da birkaç tanesinin varlığında DRESS sendromu hatırlanmalıdır. Aynı grup ilaçların tekrar kullanımı fatal olabileceğinden hastalığın erken tanısı daha da önemli hale gelmektedir. Tanı konulan ve takip edilen çocuk olguların paylaşılması ile yeni DRESS olgularının daha erken dönemde tanınacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Criado PR, Criado RF, 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.
2. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005;23:311-4.
3. Irga N, Kosiak W, Jaworski R, Zielinski J, Adamkiewicz-Drozynska E. *Pediatrician! Do you know the symptoms of DRESS syndrome? A case report of a 4-year-old girl. Pediatr Emerg Care* 2013;29:504-7.
4. Song SM, Cho MS, Oh SH, Kim KM, Park YS, Kim DY, et al. Liver transplantation in a child with acute liver failure resulting from drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Korean J Pediatr* 2013;56:224-6.
5. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
7. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
8. Nam YH, Park MR, Nam HJ, Lee SK, Kim KH, Roh MS, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Jan 2. pii: S0301-0546(13)00277-2. [Epub ahead of print].
9. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:561-72.
10. 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.
11. Kang HR, Jee YK, Kim YS, Lee CH, Jung JW, Kim SH, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:303-7.
12. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
13. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 2014;55:15-23.
14. Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, Yamazaki Y, Saita T, Ichikawa T, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial* 2005;9:412-6.
15. Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:315-8.
16. Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir—a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:CS57-62.
17. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy* 2007;27:1425-39.
18. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:721-28.