

DRESS-Syndrom

Vom Sternenhimmel zum gefährlichen Chamäleon

Dr. med. Anja Forrer^a; Dr. med. Johanna Ziegler^b; Dr. med. Michael Bigger^aStadtspital Zürich Triemli, Zürich: ^a Klinik für Innere Medizin; ^b Klinik für Dermatologie**Fallbericht**

Auf unserer Notfallstation stellte sich ein 42-jähriger Patient mit Fieber, Malaise, Husten, Anstrengungsdyspnoe Grad 2 nach der «New York Heart Association» (NYHA) und generalisiertem Hautausschlag vor. Er berichtete über einen Symptombeginn vor einer Woche mit einzelnen roten Papeln, Bläschen und Pusteln. Initial wurde durch die Kolleginnen und Kollegen der Dermatologie die Verdachtsdiagnose einer Varizellen-Primoinfektion gestellt und eine antivirale Therapie mit Valaciclovir begonnen.

Drei Tage nach Therapiebeginn kam es zu einer Allgemeinzustandsverschlechterung mit Fieber bis 39,5 °C und frontal betonter Gesichts- sowie zervikaler und inguinaler Lymphknotenschwellung. Der dermatologische Befund war deutlich progredient mit düsterrotem, pruriginösem und schmerzhaftem Exanthem mit teilweise konfluierenden, disseminierten und über 50% der Körperoberfläche bedeckenden Plaques, Papeln und Pusteln (Abb. 1). Die enorale Schleimhaut sowie das Lippenrot waren mit einzelnen kleinen Erosionen mitbetroffen.

In der Laboranalyse zeigte sich ein Inflammationszustand (C-reaktives Protein [CRP] 67 mg/l, Referenzbereich <5 mg/l; Leukozyten 18,7 G/l, Referenzbereich 3,9–10,2 G/l) mit auffälliger Eosinophilie (2,6 G/l, Referenzbereich 0,02–0,5 G/l). Die Leber- und Nierenwerte waren normwertig, das «high-sensitivity» (hs) Troponin T leicht erhöht, aber ohne signifikante Dynamik in der seriellen Messung (23 ng/l, Referenzbereich <14 ng/l). Atypische Lymphozyten konnten nicht nachgewiesen werden. In der konventionell-radiologischen Thoraxaufnahme zeigten sich einzelne noduläre Verschattungen.

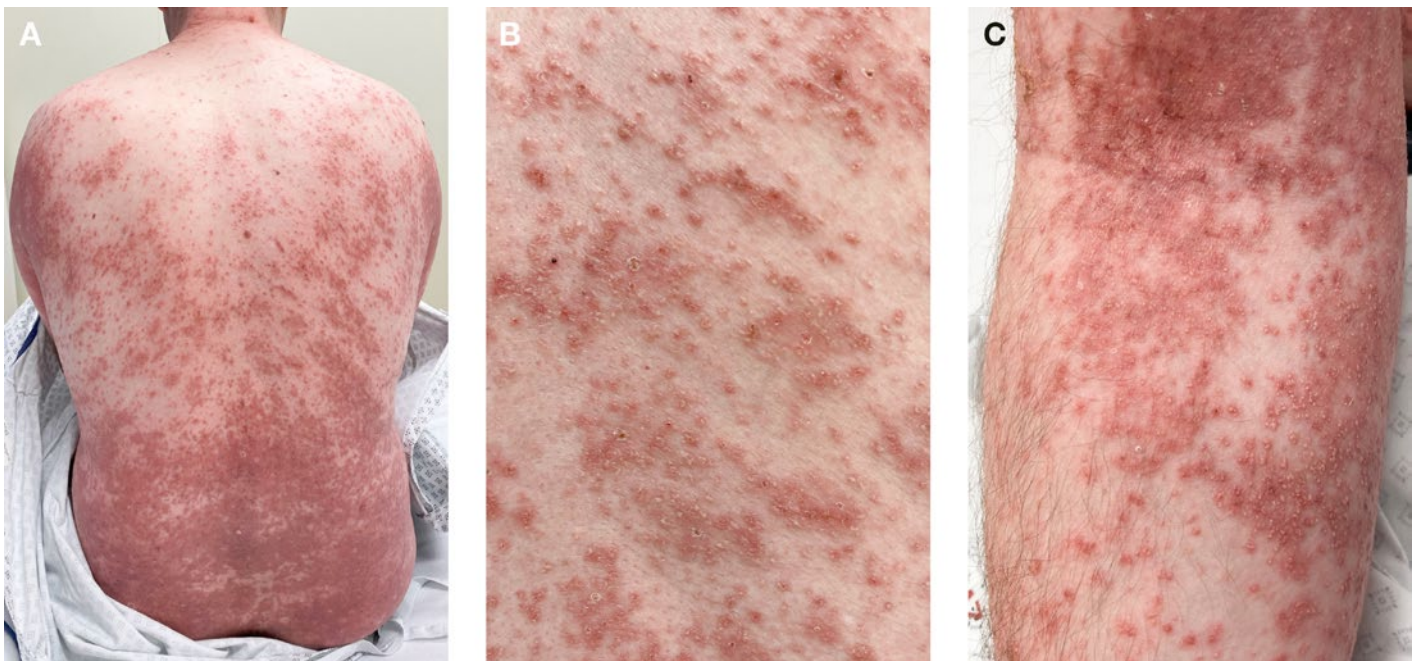


Abbildung 1: Hautbefunde des Patienten zum Zeitpunkt der notfallmässigen Selbstvorstellung. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Tabelle 1: RegiSCAR-DRESS-Validationskriterien

Klinische Parameter	Score				Kommentare
	-1	0	1	2	
Fieber über 38,5 °C	Nein	Ja			
Lymphadenopathie von >1 cm an mindestens 2 Orten		Nein	Ja		
Eosinophilie von >0,7 G/l		Nein	Ja	>1,5 G/l	
Atypische Lymphozyten		Nein	Ja		
Exanthem mit >2 suggestiven Merkmalen*		Nein	Ja		* Suggestive Merkmale: Gesichtssödem, Purpura, Infiltration, Desquamation
Exanthem bedeckt >50% der Körperoberfläche		Nein	Ja		
Hautbiopsie suggestiv für Diagnose DRESS	Nein	Ja/unklar			
Organbeteiligung			**		** 1 Punkt pro Organ, maximal 2 Punkte
Totale Erkrankungszeit über 15 Tage	Nein	Ja			
Ausschluss anderer Ursachen		Nein/unklar	Ja		1 Punkt, wenn mindestens drei der folgenden Testungen unauffällig ausfallen: HAV, HBV, HCV, Mykoplasmen, ANA, Chlamydien, Blutkulturen

Bei unter 2 Punkten gilt die Diagnose DRESS-Syndrom als unwahrscheinlich, bei 2–3 Punkten als möglich, bei 4–5 Punkten als wahrscheinlich und bei über 6 Punkten als definitiv.

ANA: antinukleäre Antikörper; DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; RegiSCAR: Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions.

Gemäss den Kriterien des Europäischen Registers für schwere Hautreaktionen (RegiSCAR) (Tab. 1) stellten wir die Diagnose eines «Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms»-(DRESS-)Syndroms mit milder pulmonaler und kardialer Beteiligung und nahmen den Patienten zur topischen und systemischen Glukokortikoidtherapie auf. Hierunter kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes mit Regredienz der Effloreszenzen, der Anstrengungsdyspnoe und mit Normalisierung der Körpertemperatur. Der Patient konnte nach drei Tagen in die ambulante dermatologische Weiterbetreuung entlassen werden. Als medikamentösen Auslöser vermuteten wir die mehrmalige Einnahme von Ibuprofen drei Wochen vor Symptombeginn.

Diskussion

Das DRESS-Syndrom gehört neben dem Stevens-Johnsons-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse sowie der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose zu den gefährlichen systemischen Hypersensitivitätssyndromen mit einer literarisch berichteten Mortalität von bis zu 10% [1, 2].

Die Diagnose wird in Zusammenschau der klinischen und laboranalytischen Befunde gestellt. Die Validationskriterien des Regi-

SCAR helfen im diagnostischen Prozess, wobei man mittels Punktesystem in unwahrscheinliche, mögliche, wahrscheinliche und definitive Fälle einteilen kann (Tab. 1) [3].

Eine Hautbiopsie ist fakultativ, kann jedoch zur Abgrenzung von anderen Differentialdiagnosen hilfreich sein.

Als auslösende Agenzien sind vor allem antikonvulsive, antibiotische und harnsäure-senkende Substanzen bekannt. Weniger häufig wird eine Reaktion auf antiinflammatorische Medikamente beschrieben. Zwischen Einnahme und Auftreten des Exanthems besteht typischerweise eine Latenz von zwei bis sechs Wochen [4].

Das Exanthem kann sich sehr verschiedenartig präsentieren. Makuläre, pustulöse, vesikuläre, desquamierende und infiltrierte Effloreszenzen werden beschrieben, weshalb manchmal auch von einem Chamäleon unter den kutanen Arzneimittelreaktionen gesprochen wird. Relativ typisch ist das Auftreten von einem zentrofazialen erythematösen Ödem [3].

Die Schleimhautbeteiligung ist oft milde ausgeprägt und nur in circa 25% der Fälle vorhanden. Über 90% der Patientinnen und Patienten haben Fieber sowie eine Eosinophilie. In 50–75% der Fälle tritt eine Lymphadenopathie und/oder atypische Lymphozyten auf [5].

Prognose und Verlauf sind abhängig von der Organbeteiligung, wobei mit über 50% am häufigsten die Leber betroffen ist. Interstitielle Nieren- und Lungenbeteiligungen erfolgen bei circa einem Drittel der Betroffenen [5]. Selten findet sich eine myokardiale Beteiligung, wobei vor allem die akute nekrotisierende eosinophile Myokarditis gefürchtet wird und zu einem potentiell letalen Ausgang führen kann [6, 7].

Therapeutischer Schlüssel ist das Absetzen des auslösenden Agens und eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden. Antihistaminika werden supportiv eingesetzt. In seltenen, schweren Fällen werden intravenöse Immunglobuline als Zusatztherapie verwendet [1].

Üblicherweise wird ein verzögerter Heilungsprozess über mindestens zwei Wochen beobachtet, weshalb eine strukturierte Nachsorge sinnvoll ist.

Eine Re-Exposition mit dem auslösenden Agens ist aufgrund der Möglichkeit einer erneuten schweren Arzneimittelreaktion grundsätzlich kontraindiziert [8, 9]. Sind mehrere Substanzen verdächtig, können zusätzliche allergologische Abklärungen sinnvoll sein.

Mittels Patch-, Intradermal- und In-vitro-Lymphozytentransformationstests kann eine Sensibilisierung, nicht jedoch eine Kausalität

zwischen Arzneimiteleinnahe und DRESS nachgewiesen werden. Sicherheit, Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungen variieren stark in Abhängigkeit von der Substanz sowie dem Zeitpunkt der Testung. Eine bestätigte Sensibilisierung erhärtet den Verdacht der Beziehung zwischen Agens und DRESS, ein negatives Testresultat schliesst einen Zusammenhang jedoch nicht aus [10–14].

In unserem Fall empfehlen wir dem Patienten aufgrund der Verzichtbarkeit und vorhandenen therapeutischen Alternativen eine Re-Exposition mit Ibuprofen lebenslanglich zu vermeiden.

Gemäss Expertenmeinungen könnte ein nichtsteroidales Antirheumatikum einer anderen Substanzklasse (z.B. Acetylsalicylsäure) bei entsprechend wichtiger Indikation unter strenger Überwachung gegeben werden [11]. Da weiterführende Studien zu dieser Fragestellung jedoch fehlen, bliebe es ein Einzelfallentscheid im klinischen Kontext.

Korrespondenz

Dr. med. Anja Forrer
Klinik für Innere Medizin
Stadthospital Zürich Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
anja.forrer[at]stadthospital.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

AF: Entwurf des Artikels, Literaturrecherche, Überarbeitung in Zusammenarbeit mit JZ und MB, Bearbeitung der Inputs und Rückfragen vom SMF gemeinsam mit MB. JZ: Kritische Durchsicht des Entwurfes, fachlich-dermatologischer Input, Überarbeitung und Verbesserung des Manuskriptes. MB: Kritische Durchsicht des Entwurfes, fachlich-internistischer Input, Überarbeitung und Verbesserung des Manuskriptes, Bearbeitung der Inputs und Rückfragen vom SMF gemeinsam mit AF.

Literatur

- 1 Bircher AJ. Das medikamentöse Hypersensibilitäts-syndrom (DRESS). *Swiss Medical Forum*. 2019;19(2728):435–6.
- 2 Awad A, Goh MS, Trubiano JA. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1856–68.
- 3 Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multi-system adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071–80.
- 4 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(7):588–97.
- 5 Schunkert EM, Divito SJ. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep*. 2021;10(4):192–204.
- 6 Thongsri T, Chularojanamontri L, Pichler WJ. Cardiac

involvement in DRESS syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2017;35(1):3–10.

7 Kowtoniuk R, Pinninti M, Tyler W, Doddamani S. DRESS syndrome-associated acute necrotizing eosinophilic myocarditis with giant cells. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr-2018-226461.

8 Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)-Reading the DRESS. *Biomedicines*. 2022;10(5):999.

9 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390(10106):1996–2011.

10 Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Caballero T, Heredia R, et al. Sensitivity and specificity of the lymphocyte transformation test in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms causality assessment. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(3):325–33.

11 Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229–53.

12 Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673.

13 Teo YX, Friedmann PS, Polak ME, Arden-Jones MR. Utility and Safety of Skin Tests in Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(2):481–91.

14 De Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. *Contact Dermatitis*. 2022;86(6):443–79.



Dr. med. Anja Forrer
Klinik für Innere Medizin,
Stadthospital Triemli, Zürich