

Jak je důležitá anamnéza?

J. Novák

U 65letého pacienta se na podzim roku 2019 objevil erytém s otokem v oblasti levého lýtka a pravého předloktí, bez teploty. Předchozího infarktu si nebyl vědom. Potíže trvaly cca 3 týdny, spontánně odezněly, bez nutnosti ATB terapie. V prosinci téhož roku se dostavovaly celotělové pocity horkosti střídané chladem s bolestí v krku doprovázené krční lymfadenopatií, teploty s maximem do 38,6° Celsia. Současně přítomny celodenní bolesti kloubů (postížené oblasti - kotníky, kolena, ramena, zápěstí), které byly bez otoků nebo zánětlivých změn. Kůže byla bez výsevu. Potíže spontánně odezněly, bez podání ATB terapie. V lednu 2020 únava doprovázená zvýšenou teplotou s bolestí pravého ramene. Cestou praktického lékaře indikována empiricky ATB terapie Augmentin (amoxicilin/kyselina klavulanová) 1 g po 8 hodinách. Důvod jeho podání byl velmi otazný. V únoru cestou ORL ambulance nasazena další ATB terapie (Doxycylin-doxycyklin) pravděpodobně pro nález tonsilitidy. V průběhu března užíval minimálně 10 dní další antibiotikum (Biseptol-trimethoprim/sulfamethoxazol), důvod podání taktéž otazný, z dostupných zpráv nebylo možno zjistit indikaci k jeho podání. V dubnu (15. 4.) 2020 absolvoval revmatologické vyšetření se závěrem polyartritidy nejasné etiologie, ultrasonografické vyšetření rukou kloubů se známkami synovitydy metacarpophalangeálního skloubení (MCP) II., III. vpravo a II. vlevo, artritida v oblasti zápěstí a metatarsophalangeálního (MTP) skloubení II.-IV. oboustranně. V laboratorních testech byly zvýšené ukazatele zánětu. Nasazena kortikoidní terapie (Medrol) v režimu up-down za krytí inhibitory protonové pumpy. Při kontrole (21.4.) po nasazení kortikoidní terapie klinicky zlepšen, nicméně ve fyzikálním vyšetření přetrvávaly známky zánětlivé artritidy. K dosavadní terapii přidán sulfasalazin 1g/den. Během května (pravděpodobně v druhé polovině měsíce) se objevily horečky s maximem do 38,9° Celsia trvající minimálně 4 dny, byly celodenní, ke snížení teploty užíval Aspirin, bez klinické odpovědi. Dále popisoval barevné změny (červeno-fialové) lýtek a předloktí s centropfálním otokem včetně rtů, celotělový pruritus i přes noc. Na přelomu května/června proběhlo kožní vyšetření s nálezem drobných splývajících makulopapulek světle rudé barvy na trupu a horních končetinách. Začátkem června

přiját na interní oddělení s nediferencovanou polyartritidou a erythrodermií s makulopapulozním exantémem k dovyšetření.

Ostatní anamnestická data o pacientovi: metabolický syndrom (diabetes mellitus 2. typu na perorální antidiabetické terapii, anamnesticky intenzifikovaná inzulinová terapie, hyperurikémie, dyslipidémie, obezita, hypertenzní nemoc), vertebrogenní algický syndrom LS páteře, gastroesophageální reflux, esophagitida III. stupně anamnesticky, axiální hiátová hernie, presbyakusis (nedoslýchavost), prostatolithiasa, recidivující infekce uropoetického traktu, akutní bakteriální tubulointericiální nefritida vpravo anamnesticky, orchiepididymitida (zánět varlete a nadvarlete) oboustranná v anamnéze, nefrolithiasa vpravo, stav po ESWL (litotripse), gonartróza bilaterálně, pakloub člunkovité kosti vpravo, syndrom karpálního tunelu oboustranně, plantární ostruha kosti patní vlevo v anamnése, stav po operaci levého ramene pro luxaci, impingement syndrom, stav po artroskopii pravého ramene pro rupturu rotátorové manžety. Alergická diatéza negativní. Nikdy nekouřil, starobní důchodce, pracoval jako vrátný. Bydlel v bytě, suchý, bez přítomnosti plísní, zvíře nechoval. Z rodinné anamnézy matka zemřela v 84 letech na komplikace cévní mozkové příhody, léčila se s diabetem mellitem. Otec zemřel v 93 letech stářím. V chronické medikaci perorální antihypertenzivum a antidiabetika (dvojkombinační terapie), tj. Prestarium 5 mg tbl. 1-0-0 a Trajenta 5 mg tbl. 1-0-0, Glurenorm 30 mg tbl. 1-0-1.

Shrnutí provedených laboratorních testů dle lékařských zpráv:

2/2020 - CRP 67 mg/l (při normě do 5mg/l), „jaterní“ testy bez alterace, onkomarkery (C19-9, C15-3, PSA) negativní, hraničně zvýšená hladina beta2 mikroglobulinu 3,1 mg/l (při normě do 2,4 mg/l). Serologie na toxoplazmózu, toxokarózu, brucelózu, listeriózu, chlamydia trachomatis, chlamydia psittaci, chlamydia pneumoniae, mycoplasma pneumoniae, CMV, EBV, Borrelia, Anaplazma pouze s anamnestickými protilátkami proti CMV, EBV a chlamydia pneumoniae, ostatní negativní, resp. nespecifická reakce CLIA metodou u Borrelia v izotypu IgM. ANA a ENA screening negativní. Hemogram bez modifikace. V buněčné složce mírná převaha CD8+ se snížením CD19+, přítomna aktivace CD3+ T lymfocytů, dále přítomny CD3+CD2+CD7+ T lymfocyty s dvojitou densitou exprese molekuly CD5. 4/2020 - orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky negativní, komplement bez konzumpce, hladiny imunoglobulinů v referenčním intervalu, HLA-B 27 negativní. Per-

zistuje elevace CRP. 6/2020 - nově alterace renálních a „jaterních“ testů. Významná hyperurikémie, vzestup hladiny beta2mikroglobulinu 8 mg/l (při normě do 2,4 mg/l), mírně zvýšena hladina ferritinu 351 ug/l (při normě do 332 ug/l). Elevace onkomarkeru C19-9 na hladinu 64 kU/l (při normě do 33 kU/l). Komplement bez konzumpce. T-testy (hormony štítné žlázy) v normě. V kontrolních serologických testech přetrvávala anamnestická pozitivita protilátek proti CMV, EBV a HEV (hepatitida E), ostatní (HHV-6, hepatitidy A,B,C, bruceulóza, tularémie, leptospiróza, listerióza) s negativitou. FW nízká. V hemogramu mírně progredující normocytární normochromní anémie bez trombocytózy, v diferenciálu zastoupeny tyče až 13 % s eosinofilií - max. 21 % relativně, absolutně 2,2, dále myelocyt, metamyelocyt, lymfo-monocyt, lymfocyt s plazmatickou reakcí. V buněčné imunitě přetrvávala snížená hladina CD 19+ s významnou aktivací CD3+ a vzestupem počtu CD4+. Elektroforeogram séra s obrazem akutního zánětu, bez přítomnosti paraproteinu.

Před a během hospitalizace na interním oddělení provedena následující vyšetření: usg uzlin v periferní lokalizaci s nálezem generalizované lymfadenopatie v oblasti třísel, krku a axil, uzliny do maximální velikosti 3 cm podélně. Všechny zvětšené lymfatické uzliny měly relativně zachovalou strukturu v ultrasonografickém obraze, etiologie se zdála spíše zánětlivá. USG jater a ledvin bez patologického nálezu. PET/CT vyšetření bez podání kontrastní látky (pro elevovanou hladinu sérového kreatininu) s průkazem víceetážové lymfadenomegalie (v krční krajině, v axilách, v tříselech, po obou stranách bránice, v horním retroperitoneu a parailicky), uzliny variabilní velikosti se zvýšenou aktivitou, maximálně do 1,5 cm a SUV do 5,5. S tímto nálezem pak nejspíše souvisela i splenomegalie s mírně vyšším metabolismem.

Pacient indikován k probatorní extirpaci uzliny z pravého třísla, mikroskopicky se jednalo o řídké a tukové vazivo prostoupené strukturou lymfatické uzliny s výraznějším histiocytárním katarem splavů s imunohistochemickou pozitivitou CD 68 v histiocytech. Tkáň lymfatické uzliny byla současně projizvená a tukově atrofická. Maligní nádorová infiltrace v rozsahu zaslaného materiálu přítomna nebyla.

Při imunologickém konziliárním vyšetření proveden souhrn dostupných anamnestických, laboratorních a zobrazovacích vyšetření (viz výše). Čerpáno z lékařských zpráv a záznamů, poněvadž zisk validních a koherentních dat od pacienta nebylo možné odebrat pro ligoferenii.

Subjektivně při vyšetření se cítil slušně, otoky a kožní výsevy již nebyly přítomny, bez dušnosti nebo bolestí. Atralgie a myalgie neudával. Při fyzikálním nálezu až na zvýšenou suchost kůže s deskvamací v oblasti předloktí a v pravém třísele se zavedeným drénem se serosanquinolentní sekrecí bez pozoruhodností.

U pacienta „klasické“ autoimunitně zprostředkované onemocnění charakteru zánětlivých revmatických chorob bylo málo pravděpodobné, anamnesticky udávané atralgie větších a velkých kloubů působily zprvu jako parainfekční s následným možným přechodem do vs. reaktivní artritidy. Na základě laboratorních a klinických nálezů šlo uvažovat o možné polékové hypersenzitivitě na sulfasalazin charakteru DRESS syndromu - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Klinické projevy a laboratorní parametry jež byly u pacienta přítomny:

- rozvoj klinických příznaků za dva týdny od zahájení medikace
- makulopapulózní exantém na více než 50 % plochy kůže
- centrofaciální edém
- horečka
- eosinofilie
- atypické lymfocyty
- parenchymatózní léze jaterní
- nebolestivá generalizovaná lymfadenopatie
- renální insuficience

RegiSCAR skórovací systém pro DRESS syndrom

Príznak	Ano	Ne
Febrilie $\geq 38,5^{\circ}\text{Celsia}$	0	-1
Lymfadenomegalie (> 1cm, alespoň ve 2 lokalitách)	1	0
Eosinofilie $0,7\text{--}1,49 \times 10^9/l / \geq 1,5 \times 10^9/l$	1 \wedge 2	0
Atypické lymfocyty	1	0
Kožní rash na více než polovině těla	1	0
Kožní rash v menším rozsahu a zároveň alespoň 2 další kožní příznaky (otok obličej, purpura, infiltrace, deskvamace)	1	0
Kožní biopsie nabízející jinou diagnózu	-1	0
Postižení jednoho/2 a více orgánů: játra, ledviny, svaly a/nebo srdce, pankreas, či jiný orgán	1 \wedge 2	0
Trvání nemoci déle než 15 dní	0	-1
Vyloučení jiných příčin (seps, virové hepatitidy)	1	0
Součet bodů: < 2 vyloučený, 2-3 možný, 4-6 pravděpodobný, ≥ 6 prokázaný DRESS syndrom		

Dle RegiSCAR skórovacího systému pro DRESS syndrom splněno více než šest bodů, tj. prokázáný DRESS syndrom!

Při kontrole v imunologické ambulanci v 7/2020: 19. 6. 2020 dimityován z interního oddělení s ATB terapií Dalacin (clindamycin) pro hnisavou komplikaci v pravém třísele po exstirpaci uzliny, jež užíval ještě cca 14 dní. Při chirurgické kontrole pro neuspokojivý nále z třísele od 8. 7. 2020 užíval dále tři balení Duracefu (cefadroxil) a od 17. 7. 2020 posléze Biseptol (trimethoprim-sulfamethoxazol). Po osmi tabletách Biseptolu užívání se objevil opět celotělový pruritus, otoky s barevnými změnami rukou a prosak v obličeji, ATB ukončil s vymizením obtíží (možný podíl vlivu UV záření?). Při vyšetření kůže bez výsevu. Teploty nebyly, klidové bolesti kloubů neměl, jen při pohybu bolesti kolen a při sevření rukou v pěst bolesti drobných ručních kloubů. Dýchal se mu dobře, zažívací potíže neměl, chuť k jídlu byla. Pravé tříselo mělo tendenci se hojit, lokálně aplikoval Betadine.

Laboratorní testy cestou imunologické ambulance 7-8/2020- renální funkce bez alterace, v „jaterních“ testech již jen mírná elevace obstrukčních enzymů, transaminázy bez zvýšení. Mineralogram v normě, CRP s poklesem. FW mírně zvýšená, v hemogramu mírná eosinofilie a hraniční hodnota hemoglobinu (134 g/l). Hladiny imunoglobulinů v referenčním intervalu, komplement bez konzumpce, cirkulující imunokomplexy nezvýšené. Z markerů atopie zvýšená hladina ECP, celkové IgE nízké. Herpetická kaskáda virů bez známek aktivace. V buněčné složce doznívající reaktivní změny. V testu blastické transformace lymfocytů se sulfasalazinem některé lymfocyty rozpoznávaly lék, ale celkové procento bylo nízké. Někteří autoři používají stimulační index, pokud je >2, za pozitivní. To by bylo splněno při ředění léku 200x (tj. 0,1mg/ml). Slabá odpověďavost mohla však být dána i věkem pacienta.

Doporučení pro pacienta: prevencí recidivy DRESS syndromu je doživotní vynechání vyvolávajícího léku, SULFASALAZINU!, tj. jedná se o ABSOLUTNÍ KONTRAINDIKACI JEHO UŽÍVÁNÍ! Vzhledem k možnému podílu genetických faktorů na jeho vzniku je vhodné nepodávat suspektní léky ani pokrevným příbuzným postiženého dle současných literárních údajů.

Další možnou příčinou DRESS syndromu kromě sulfasalazinu lze na druhém místě uvažovat o BI-SEPTOLU (trimethoprim-sulfamethoxazol), cave-časová souvislost!, jehož podávání v budoucnu bych též považoval za absolutní kontraindikaci, ze stran Duracefu nelze zcela vyloučit participaci na

patogenetickém mechanismu.

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom je vzácnější potenciálně život ohrožující adverzivní účinek některých léků, jež vzniká u predisponovaných jedinců. Zahruje kožní projevy, hematologické abnormality, lymfadenopatii a/nebo postižení vnitřních orgánů. Mezi léky, které jsou nejčastěji dávány do souvislosti se vznikem DRESS syndromu patří alopurinol, karbamazepin, lamotrigin, fenytoin, dapson, vankomycin, minocyklin, sulfasalazin a trimethoprim-sulfamethoxazol.

Přesný patogenetický mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Předpokládá se vliv geneticky podmíněného abnormálního metabolismu léků, reaktivace herpetické infekce a individuální predispozice dané přítomností určitých HLA antigenů. Mutace genu pro enzymy podílející se na detoxikaci léků mohou vést k akumulaci reaktivních metabolitů, které interakcí s buněčnými proteiny spouští imunitní reakci nebo vedou k reaktivaci virové infekce. U DRESS syndromu způsoběného antiepileptiky byla popsána mutace genu pro epoxid hydroxylázu, která detoxikuje arenoxidy-vysoce reaktivní intermediární metabolity aromatických antiepileptik. Arenoxidy způsobují buněčné poškození, formaci nových antigenů a stimulaci T-lymfocytů. U nemocných léčených sulfonamidy zvyšuje riziko DRESS syndromu abnormální N-acetylase, kdy dochází ke zvýšené produkci toxických metabolitů hydroxylaminu. Genetický polymorfismus detoxikačních enzymů je zřejmě odpovědný i za možný rodinný výskyt DRESS syndromu. Důležitým faktorem při vzniku klinických symptomů je reaktivace herpetické infekce. Předpokládá se, že léky navozená imunitní reakce vede ke stimulaci a proliferaci T-lymfocytů, v nichž zároveň dochází k masivní replikaci herpetických virů, které pak napadají příslušné tkáně. Pro podíl imunitně zprostředkované reakce na vzniku DRESS syndromu svědčí některé další skutečnosti. Během akutní fáze se mění imunoregulační index (poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů) ve prospěch nárůstu CD8+ T- lymfocytů. Typickým nálezem je eosinofilie, za kterou je odpovědná produkce některých cytokinů (např.: IL-4, IL-5). Pozitivní asociaci určitých haplotypů HLA antigenů s výskytem DRESS syndromu potvrdily farmakogenetické studie, např. HLA-B*5801 je silně asociován se vznikem onemocnění po alopurinolu, HLA-A*3101 po karbamazepinu a HLA-B*5701 po abacaviru. I určité HLA antigeny 2. třídy se dávají do souvislosti s DRESS syndromem při užívání karbamazepinu. Předpokládá se, že léky či jejich metabolity

se chovají jako hapteny. Po vazbě s určitým HLA antigenů stimulují T-lymfocyty a spouští kaskádu vedoucí k poškození organismu.

Klinické projevy DRESS syndromu zahrnují febrilie, kožní změny, zvětšení lymfatických uzlin a symptomy vyplývající z postižení různých vnitřních orgánů. Typickým kožním projevem je morbiliformní svědivý exantém, který nejdříve postihuje tváře, horní polovinu trupu a horní končetiny. Později se šíří na dolní polovinu trupu a dolní končetiny. Kůže bývá infiltrována a indurovaná otokem. Otok je nejvíce patrný v obličeji. Na kůži se mohou vytvořit puchýře, buly, sterilní pustuly a purpura. Exantém někdy progreduje v exfoliativní dermatitidu nebo erythrodermii s postižením sliznic v dutině ústní. Kožní manifestace bývá provázena lokalizovaným nebo mnohočetným zvětšením mízních uzlin, které jsou palpačně bolestivé.

K nejčastějším postižením vnitřních orgánů patří játra (50-80 %), ledviny (10-30 %) a plíce (5-25 %).

Diagnóza DRESS syndromu není snadná. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit infekční (sepsa, virové a atypické infekce), systémová (sys-

témový lupus erythematoses, dermatomyositida, polyarteritis nodosa, vaskulitidy, Stillova choroba) a nádorová (Sézaryho syndrom, angioimunoblastický T buněčný lymfom) onemocnění, nebo další polékové závažné reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza aj).

Léčba syndromu spočívá ve vynechání suspektního léku a u lehčích případů s dominujícím kožním nálezem v aplikaci topických kortikoidů a symptomatické terapii. V závažnějších případech systémová kortikoterapie s velmi pozvolnou detrakcí, aby se předešlo relapsu onemocnění. U život ohrožujících stavů je spolu s intravenózními pulzy kortikoidů indikována léčba intravenózními imunoglobuliny. Plazmaferéza a imunosupresiva (jako např. cyklofosfamid, mykofenolát mofetil) mohou být účinné při kortikorezistenci, nicméně zvyšují riziko infekčních komplikací. Prognóza DRESS syndromu závisí na tíži klinického projevu. Mortalita se udává 5% až 10%.