

Piia Sarajärvi, Minna Kubin, Kaisa Tasanen, Laura Huilaja

**Kuinka tunnistaa DRESS, yleisoireinen lääkeainereaktio?**

Piia Sarajärvi, LL, erikoistuva lääkäri, vt. ylilääkäri

Länsi-Pohjan keskussairaala, ihotautien poliklinikka

Minna Kubin, LL, erikoislääkäri

Kaisa Tasanen, professori, ylilääkäri

Laura Huilaja, LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja

Oulun yliopistollinen sairaala, ihotautien klinikka ja MRC Oulu

Oulun yliopisto, PEDEGO tutkimusyksikkö

PL 20

90029 OYS

[laura.huilaja@oulu.fi](mailto:laura.huilaja@oulu.fi)

Teksti: 2173/1800

tiivistelmä: 68/100, summary: 97/100

Avainsanat: lääkeaine-allergia, yleisoireet, ihoreaktio

## **Tiivistelmä**

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) on harvinainen, vakava lääkkeen laukaisema yliherkkyysoireyhtymä. Tyypillisiä oireita ovat korkea kuume, ihottuma, eosinofilia, imusolmukesuurentumat sekä sisäelinmanifestaatiot. Muihin lääkeainereaktioihin verrattuna DRESS kehittyy hitaasti ja sen on raportoitu liittyvän vain osaan lääkeaineista. Reaktion nopea tunnistaminen ja aiheuttavan lääkkeen lopettaminen ovat hoidon kulmakiviä. Lieväoireisissa tapauksissa H1-antihistamiini ja paikalliskortikosteroidit voivat olla riittävä hoito. Vaikeissa tapauksissa tarvitaan hoitoa teho-osastolla. DRESS-reaktion aiheuttama kuolleisuus on noin 10%.

## **English summary**

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is rare, severe multiorgan adverse drug reaction. Antiepileptic agents and antibiotics are the most frequently reported causative agents. Compared to other drug reactions, DRESS demonstrates a long latency period thus complicating recognition and diagnosis. DRESS is defined as presence of fever, skin eruption, hematologic abnormalities and systemic involvement, especially liver injury. Withdrawal of the culprit drug, commencement of systemic corticosteroid and supportive care are the mainstay of treatment. The majority of patients recover completely after drug withdrawal and appropriate therapy. Some patients suffer from chronic sequelae or even death.

DRESS on lääkkeen laukaisema, jopa henkeä uhkaava, ihoon ja sisäelimiin kohdistuva yliherkkyysoireyhtymä. Myös nimityksiä DISH (drug-induced hypersensitivity syndrome) ja HSS (hypersensitivity syndrome) käytetään. DRESS-termiä suositellaan käytettäväksi, koska se kuvaa parhaiten tätä lääkeaineeseen liittyvää yleisoireista reaktiota (1,2). Suomenkielinen termi ”lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio” ei ole vakiintunut kliiniseen käyttöön. Oireet ilmaantuvat tyypillisesti kolmen viikon - kolmen kuukauden kuluessa uuden lääkkeen aloituksesta, tyypillisimmin 2 – 6 viikon kuluessa. Uusinta-altistuksessa oireet ilmaantuvat

nopeammin. Yleisimpiä reaktion laukaisevia lääkeaineita ovat antiepileptit ja sulfonamidit (2,3) sekä tuoreen australialaisaineiston perusteella antibiootit (4).

## **Epidemiologia**

DRESS-reaktion ilmaantuvuudeksi on arvioitu tapauselostusten perusteella 1:1000 – 1:10000 lääkeaineesta riippuen (2,5,6). Väestötasolla ilmaantuvuudeksi on arvioitu 9-10 tapausta miljoonaa asukasta kohti vuodessa (5,7). Muissakin lääkkeiden aiheuttamissa vakavissa ihoreaktioissa (SCAR syndromes; severe cutaneous adverse reactions, Taulukko I) ja muissa ihosairauksissa (esim. virusinfektiot) on samankaltaisia oireita, mikä voi vaikeuttaa diagnoosia ja pitkittää aiheuttajalääkkeen käyttöä reaktiota pahentaen. DRESS-reaktioon sairastuneet ovat hieman useammin naisia (52-58%) (6,8,9). Kuolleisuus reaktioon on arviolta 10 %, johtuen yleensä vaikeasta hepatiitista. (10-12).

## **Patogeneesi**

Useiden lääkeaineiden on kuvattu aiheuttavan DRESS-reaktion. Ranskalaisessa 172 potilaan tutkimuksessa on todettu, että 44 lääkeainetta aiheutti oireyhtymän, mutta niistä 11 oli osallisena 75 % tapauksissa (13). DRESS-reaktioista noin kolmasosa johtuu epilepsiaan määrättyistä antiepilepteistä (fenytoiini ja lamotrigiini). Muita yleisiä aiheuttajalääkkeitä ovat allopurinoli, sulfonamidit ja dapsoni. (2,8,11) Tuoreen 84 potilaan australialaisaineiston perusteella antibiootit olivat DRESS-reaktion aiheuttajana useammin kuin muut lääkkeet (4). Huomioitavaa on, että antibioottien kohdalla viive (päivinä) lääkkeen aloituksesta DRESS-reaktion kehittymiseen on yleensä lyhyempi kuin muilla lääkeaineilla (6).

DRESS-reaktion patogeneesi on vielä osin epäselvä, mutta sen ajatellaan johtuvan lääkeaineen metaboliittien kertymiseen johtavasta heikentyneestä farmakokinetiikasta. Sytokromi P450 (CYP-450) geenimutaatiot voivat johtaa sen kautta metaboloituvien lääkkeiden toksisten metaboliittien kertymiseen ja sitä kautta altistaa DRESS-reaktiolle. Reaktiolle tyypillinen ihoreaktio (viivästynyt soluvälitteinen lääkeallergia eli tyypin IV b yliherkkyysoireyhtymä) on osoitus vahvasti aktivoituneista immunologisista mekanismeista. T-lymfosyyttien aktivoituminen johtaa interleukiini-5:n eritykseen johtaen eosinofiliaan (14). Myös herpesvirusten (HHV-6, HHV-7 ja CMV) uudelleenaktivoituminen

on todettu osana taudinkuvaa, ja se selittää taudin uusiutumistaipumusta (2,11), vaikka aiheuttajalääke olisikin lopetettu. Japanilaisessa tutkimuksessa HHV-6 uudelleenaktivoitumisen on kuvattu liittyvän jopa 60% DRESS-reaktioista (15), mutta on myös esitetty, että virusten reaktivaatio voisi liittyä lääkkeen aikaansaamaan immunosuppressioon (2) tai toisaalta olla ainoastaan sattumatekijä (7). Tietyt HLA- (human leukocyte antigen) tyypit altistavat tiettyjen lääkkeiden laukaisemille reaktiolle. Vahvin yhteys on todettu abakaviirin ja HLA-B\*5701 sekä kiinalaisilla yleisen HLA-B\*5801 ja allopurinolin välillä. (3) Pohjoiseurooppalaisten HLA-A\*3101 altistaa merkittävästi karbamatsepiinin aiheuttamalle yliherkkyysoireille. Geneettiset tekijät selittävät, miksi perheenjäsenillä on suurentunut riski (25%) sairastua saman lääkkeen aiheuttamaan DRESS-reaktioon. Hidas N-asetylaatio –fenotyyppi on liitetty kohonneeseen DRESS-riskiin sulfonamidien kohdalla, ja myös immunosuppression on todettu altistavan reaktiolle. (2)

Vakavat lääkeainereaktiot, DRESS-reaktio mukaan lukien, aiheutuvat tyypillisesti lääkkeestä, jota potilas saa ensimmäistä kertaa. Jos lääkkeen ensimmäisellä käyttökerralla ei ilmene ongelmia, on jatkossa pienempi todennäköisyys vakavaan lääkeainereaktioon lääketä uudelleen käytettäessä (5). Toisaalta, jos potilas saa lääkkeen aiheuttaman vaikean ihoreaktion jostakin lääkeaineesta, aiheuttaa uusinta-altistuminen samalle lääkkeelle aiempaa voimakkaamman ja nopeammin alkavan reaktion (16). Tuoreen ranskalaistutkimuksen mukaan DRESS-reaktion uusiutumistodennäköisyys on jopa 25% ja uusiutuessaan DRESS-reaktio ilmaantuu selvästi nopeammin lääkkeen aloituksen jälkeen. Huomattavaa on, että reaktion uusiutumisen voi aiheuttaa myös alkuperäisestä DRESS-reaktion aiheuttajalääkkeestä rakenteellisesti erityyppinen lääkeaine. (17)

## **Kliininen kuva**

Tyypillisesti DRESS alkaa korkealla kuumeella (38–40°C), jota seuraa kutiseva makulopapulaarinen (kuva A) ihottuma. Lähes 80%:lla potilaista ihottuma kattaa yli puolet ihon pinta-alasta (8). Ihottuma alkaa yleensä kasvoista, vartalon yläosista ja yläraajoista. Reaktion edetessä ihottuma paksuuntuu ja oireet laajenevat myös alaraajoihin. Iho-oireet ovat monimuotoisia, ja myös vesikkeleitä, rakkuloita, kokardimaisia muutoksia ja purppuraa tavataan. Lääkeainealtistuksen jatkuessa ihottuma muuttuu kuoriutuvaksi tai erythrodermiaksi (kuva B-C), jolloin yli 90 % ihon pinta-alasta oireilee. Noin kolmella neljästä potilaasta on kasvojen turvotusta (kuva D) ja nuppineulanpään kokoisia pustuleita etenkin kasvoissa. Joka neljännellä potilaalla kasvojen ödeema on hyvin voimakasta ja se voidaan

sekoittaa angioödeemaan. Kasvojen turvotusta ei yleensä tavata muissa vakavissa lääkkeiden aiheuttamissa ihoreaktioissa, mikä on hyvä diagnostinen vihje. (2,8,11) DRESS-diagnoosi ei edellytä iho-oireita, mikä tulee pitää mielessä, jos potilaan lääkeaineanamneesi ja muut oireet ja löydökset sopivat DRESS-reaktioon (18,19). (Taulukko I ja II)

Flunssankaltaisia oireita, kuten kurkun karheutta ja nielemisvaikeutta, voi esiintyä. Keiliittiä, nielun punoitusta ja suun haavaumia tavataan, mutta vaikeaa stomatiittia ei esiinny. Aristavat imusolmukesuurentumat, sylkirauhasten molemminpuolinen turvotus ja suun kuivuminen ovat alkuvaiheen oireita. Hepatosplenomegalia on yleinen löydös. (2,8,11) Huomioitavaa on, että limakalvo-oireita (kuva D) on yli puolella potilaista, mutta ne ovat lievempiä kuin Stevens-Johnssonin syndroomassa tai toksisessa epidermaalisisä nekrolyysissa. Sekundaariset infektiot rikkoutuneella iholla ja limakalvoilla komplisoivat usein tilannetta.(7,8)

Verenkuvassa nähdään yleensä voimakas eosinofilia, leukosytoosi sekä atyyppisiä lymfosyyttejä. Taudinkuvalle tyypillinen eosinofilia ( $>1,5-2 \times 10^9/L$ ) voi ilmaantua vasta 1-2 viikon kohdalla oireiden alusta, ja myös trombosytopenia voi liittyä DRESS reaktioon. (2,8,11) Hypogammaglobulinemia todetaan taudin alkuvaiheessa ja IgG-taso ylikorjaantuu 1-2 viikon kohdalla palautuen sitten normaaliksi (11,20). Immuunivälitteinen reaktio on todennäköisesti tärkeässä roolissa eosinofilian taustalla. Osalla potilaista eosinofiliaa ei esiinny. Taiwanilaisessa tutkimuksessa (n=72) eosinofiliaa esiintyi vain 42%:lla (9), kun taas ranskalaistutkimuksessa (n=38) eosinofiliaa todettiin 89%:lla (12), ja kansainvälisessä rekisteritutkimuksessa (n=117) 95%:lla (8). Eosinofilia ole diagnoosin edellytys (21) ja yhdysvaltaistutkimuksen mukaan eosinofiliaa esiintyy joka neljännellä systeemistä antibioottihoidosta saavista, ja näillä potilailla on nelinkertainen ihottuman ja kaksinkertainen munuaisvaurion kehittymiseen verrattuna potilaisiin, joilla perifeeristä eosinofiliaa ei ole (22).

Eosinofiilien granuloiden proteiinit ovat toksisia kudoksille, ja hypereosinofiliaa pidetäänkin DRESS-reaktioon liittyvien sisäelinvaurioiden taustatekijänä. (2) Lähes kaikilla potilailla on myös sisäelinoireita, joista yleisin on maksan vajaatoiminta. Usein potilaalla on oireita vähintään kahdessa eri sisäelimessä (8). Maksan toimintahäiriöt voivat olla palautuvia, mutta voivat johtaa myös maksansiirtoon ja jopa kuolemaan (2). Maksa-arvojen nousu voi olla havaittavissa verikokein jo

ennen iho-oireiden alkua. Myös atyyppisten lymfosyyttien ilmaantuminen verenkuvaan voi olla merkki tulevasta maksan toimintahäiriöstä (9). Myokardiitti, interstitiaalinen pneumoniitti, nefriitti, tyreoidiitti ja jopa aivojen eosinofiiliset kertymät ovat muita vakavia komplikaatioita. Myös ruuansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Munuaisten vajaatoiminta on yleisintä allopurinolin aiheuttamassa DRESS-reaktiossa. (2,8)

## **Diagnoosi ja erotusdiagnoosi**

DRESS-reaktioon liittyy sekä oireita aiheuttavia että oireettomia piirteitä, joiden kesto ja vaikeusaste vaihtelevat. Monikeskustutkimuksessa (RegiSCAR), jossa tutkittiin vakavia lääkkeiden aiheuttamia ihoreaktioita vuosilta 2002- 2009 (201 potilasta, joista 117 todennäköinen tai varma DRESS), luotiin pisteytysjärjestelmä taudin diagnosoimiseksi (Taulukko II) (8,19,21).

Vaikeiden lääkkeiden aiheuttamien ihoreaktioiden (SCARS) taudinkuvissa on samankaltaisuutta ja osin päällekkäisyyttäkin (23). Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN, Lyellin oireyhtymä) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ilmaantuvat melko nopeasti lääkeaineelle altistumisen aikana tai sen jälkeen, kun taas DRESS kehittyy hitaammin. DRESS eroaa muista lääkeainereaktioista myös kestoaltaan, sillä oireet voivat kestää viikoista jopa useampaan kuukauteen, ja uusiutuminen on tavallista. (2,8,11) (Taulukko II) On myös tärkeää erottaa DRESS akuutin virusinfektion aiheuttamista iho-oireista ja vaskuliiteista, joissa esiintyy eosinofiliaa (esimerkiksi polyarteritis nodosa). Myös systeeminen punahukka (SLE), Stillin tauti, Kawasakin tauti ja stafylokokin aiheuttama ihon kuoriutuminen kuuluvat DRESS-reaktion erotusdiagnostisiin vaihtoehtoihin. (2)

Ihokoepalaa voi käyttää erotusdiagnoosiin tukena, mutta histologiset löydökset eivät ole ainoastaan DRESS-reaktiolle tyypillisiä. Histologisissa tutkimuksissa on havaittu pinnallisia, perivaskulaarisia, tiheitä ja diffuuseja lymfosyytti-infiltraatteja. Myös eosinofiileja ja histiosyyttien granulomatoottisia kertymiä voi ilmentyä. (11) Tavallisin histologinen löydös on interface-dermatiitti, mutta samassakin ihonäytteessä voi eri kohdissa ilmetä erityyppinen histologinen kuva (24). Ranskalaistutkimuksessa (24) on kuvattu DRESS-reaktion histologian muuntumista taudin kuluessa, mutta tämä voi johtua myös toistetuissa näytepaloissa ihonäytekohtaan sattuneesta alkuperäisestä poikkeavasta histologisesta reaktiotyypistä. Vaikea epidermaalinen dyskeratoosi voi korreloida vaikeampiin systeemilöydöksiin (25). Lymfosyytti-infiltraattien voimakkuuden on katsottu voivan kertoa DRESS-reaktion ja maksavaurion vaikeusasteesta (26).

Nopea taudin eteneminen on tyypillistä kaikille vakaville lääkkeiden aiheuttamille ihoreaktioille. Tämän vuoksi diagnoosia tulee arvioida tarvittaessa uudestaan ja tehdä uusi tilannearvio jopa parin tunnin välein kliinisen tilanteen muuttuessa. (5)

## **Hoito ja seuranta**

Mahdollisimman varhainen epäily lääkeaineen aiheuttamasta reaktiosta, ja aiheuttajalääkkeen välitön lopetus ovat hoidon kulmakiviä. Taudin vakavuuden ja harvinaisuuden vuoksi satunnaistettuja hoitokokeita ei ole tehty. Ranskan ihotautilääkäriyhdistys on vuonna 2010 koonnut taudinkuvan vakavuuden mukaan jaotellut hoito-ohjeet (27). Lievissä, mahdollisissa DRESS –tapauksissa, joissa ei ole sisäelinoireita, paikalliskortikosteroidit yhdessä H1-salpaajien kanssa voivat olla riittävä lisähoito (10,12). Ensilinjan systeemihoitona käytetään suun kautta annosteltavaa prednisolonia 1mg/kg/vrk annosta hitaasti laskien, jolloin vältetään taudin aktivoituminen ja estetään sisäelinvaurioita. Kokonaihoitoaika on 3-6 kuukautta kliinisen kuvan ja laboratorioarvojen stabilisoitumisesta. Hoitoresistenteissä tapauksissa kolmen vrk:n pulssihoito suonensisäisellä metyyliiprednisolonilla (30 mg/kg) voi tuoda lisätehoa. (10)

Jos oireet hankaloituvat kortikosteroidihoidosta huolimatta tai ovat hankalia jo taudin toteamisvaiheessa, suonensisäistä immunoglobuliini G:tä (IVIG) on kokeiltu hengenpelastavana hoitona, mutta näyttö sen hyödyistä on ristiriitaista (28). IVIG-hoitoa ei suositella käytettäväksi ilman samanaikaista kortikosteroidihoitoa. (10,12) Antiviraalista lääkitystä käytetään harvoin DRESS-reaktion hoidossa (5,10) Yksittäistapauksissa on käytetty myös muun muassa plasmafereesiä sekä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten syklofosfamidia, siklosporiinia, interferonia, mykofenolaatti mofetiilia ja rituksimabia (10). Antiviraalista hoitoa tarvitaan DRESS-reaktion hoidossa vain tapauksissa, joissa on todistettavasti mukana vaikea virusreaktivaatio (5,10).

Moninaisten iho- ja systeemioidien vuoksi hyvä yleishoito on tarpeen nestetasapainon ja ruumiinlämmön ylläpitämiseksi ihon tulehduttua ja mahdollisesti kuoriutuessa. Kuumelääkitys, korkeaenerginen ravitsemus ja ihon paikallishoidot sekä suojaaminen erilaisin käärein ovat välttämättömiä hoitotoimenpiteitä. Potilaan perussairauksien hoito voi vaatia lisätoimenpiteitä esimerkiksi sydämen vajaatoiminnan hankaloituessa samanaikaisesti. Ihon paikallishoidot ja kylvettelyt saattavat onnistua hankalimmassa vaiheessa ainoastaan yleisanestesiassa ihon kivuliaisuuden ja potilaan heikon yleistilan vuoksi. Vakavan taudinkuvan vuoksi DRESS-potilaat

hoidetaan yleensä teho-osastolla tai palovammayksikössä. Oirekuvan mukaan potilaan hoidossa tarvitaan eri erikoisalojen yhteistyötä.

Säännöllinen laboratorioarvojen seuraaminen ja kuvantaminen ovat tarpeen potilaan tilan arvioimiseksi (10). Turhaa ennaltaehkäisevää ja empiiristä antibioottihoitoa, tulehduskipulääkkeitä ja muita uusia ei-elintärkeitä lääkkeitä tulee välttää reaktion kuluessa, jottei aiheutettaisi taudinkuvan hankaloitumista ja sekoittumista lääkeaineiden selittämättömien ristireagoitien vuoksi. Sekundaariset infektiot, perussairaudet ja taustalla olevat infektiot yhdessä korkean iän kanssa huonontavat potilaan paranemisennustetta. (5,10)

DRESS-reaktiossa kuolleisuus on noin 10 % (7,10), vaikkakin korealaisessa 45 DRESS-potilaan retrospektiivisessä aineistossa 95% potilaista parani täysin (6).

## **Jatkotutkimukset**

Potilaan toivuttua DRESS-reaktiosta tulee hänelle antaa ohjeet jatkossa vältettävistä lääkkeistä, ja kirjata tieto potilaskertomuksen riskitietoihin. Reaktion aiheuttanutta lääkettä sekä rakenteeltaan samanlaisia lääkkeitä tulee jatkossa välttää. Uusinta-altistus voimakkaan reaktion aiheuttaneelle lääkkeelle voi johtaa kuolemaan. Haittavaikutusilmoitus epäilyistä lääkeaineesta on tehtävä Fimeaan. Lääkeaineiden aiheuttamat ristireaktiot tuovat haasteen potilasta hoitaville klinikoille. Terveystieteen Xreactbase- tietokanta (29) kattaa näyttöön perustuvan tiedon lääkkeiden ristiylherkkyyksistä, jotka aiheuttavat estettävissä olevia lääkehaittoja. Sen käyttö on suositeltavaa myös muissa lääkeainereaktioissa.

Jos kliinisesti pystytään rajaamaan epäilty aiheuttaja vain yhteen tai kahteen lääkeaineeseen, on näiden ja ristireagoivien lääkkeiden välttäminen jatkossa ilman lisätutkimuksia kustannustehokkain toimenpide (5). Vaikeiden lääkeaineiden aiheuttamien ihoreaktioiden syyn selvittelyssä lappukokeen on osoitettu toimivan parhaiten DRESS-potilailla (30). Epäillyn lääkeaineen testaamista lappukokeella suositellaan aikaisintaan noin 6 kuukauden kuluttua oireiden paranemisesta. Lappukokeiden herkkyys vaihtelee lääkeaineesta riippuen, ja lappukoe jää kielteiseksi esimerkiksi allopurinolilla ja salatsopyriinillä testattaessa. (31) Lappukokeiden antaman rajallisen informaation vuoksi niitä tehdään harvoin DRESS-reaktion jälkeen ja lääkkeen välttösuositukset pohjautuvat useimmiten kliiniseen arvioon.



DRESS-reaktioon liittyy endokrinologisia häiriöitä, joista kilpirauhasen vajaatoiminta ja diabetes voivat kehittyä kuukausien kuluttua. Tämän vuoksi potilasta tulisi seurata säännöllisesti vähintään kahden vuoden ajan. (2,8)

## **Lopuksi**

DRESS on vaikeimmillaan kuolemaan johtava lääkeaineen aiheuttama immunologinen yliherkkyysoireyhtymä. Oireina ovat korkea kuume, ihottumat, sisäelinoireet, eosinofilia ja imusolmukesuurentumat. Paikallis- ja systeemikortikosteroidit yhdistettynä tehokkaaseen yleishoitoon ovat hoidon kulmakiviä. Vaikeissa tapauksissa suonensisäinen immunoglobuliinihoito voi olla henkeä pelastava hoito. Aiheuttajalääkettä tai sen kanssa ristireagoivia lääkkeitä ei tule potilaalle jatkossa antaa. Vaikka DRESS-reaktio on harvinainen ja sen oireet voivat olla monimuotoiset, on sen mahdollisuus tärkeää pitää mielessä vaikeita ihoreaktioita selviteltäessä. Nopea diagnosointi ja aiheuttajalääkkeen lopetus voivat estää vaikeiden sisäelinvaurioiden synnyn.

Kiitämme dosentti Matti Kallioista DRESS-reaktion histologiaa koskevista kommentteista.

## **Oma potilas**

42-vuotiaalla miehellä oli aiemmin diagnosoitu Sjögrenin syndrooma, interstitiellinen kystiitti, krooninen prostatiitti sekä lieväoireinen ihopsoriasis. Lääkityksenä potilas käytti tamsulosiinia ja tramadolia.

Potilas lähetettiin terveyskeskuksesta yliopistosairaalan sisätautipäivystykseen allergisen reaktion vuoksi. Kaksi viikkoa ennen sairaalaan joutumista reumatologi oli aloittanut sulfasalatsiinin potilaan niveloireisiin. Neljä päivää ennen sairaalaan tuloa potilaalle oli ilmaantunut kovat lihaskivut ja noussut 40 asteen kuume, minkä jälkeen ylävartalon iho oli alkanut punoittaa. Suun kipeyden vuoksi potilas ei pystynyt syömään, mutta juominen onnistui. Kurkussa oli turvotuksen tunnetta. Terveyskeskuksesta oli jo edeltävänä päivänä konsultoitu reumatologia potilaan oireista ja aloitettu prednisoloni (20mg) suun kautta sekä tauotettu sulfasalatsiinilääkitys. Sisätautipäivystyksestä potilas ohjautui nopeasti ihotautien vuodeosastolle jatkohoitoon.

Ihotautiosastolla sairaanhoitaja ja osastonlääkäri totesivat potilaan vapisevan kuumehorkassa, kasvat olivat turvoksissa ja huulten iho kuoriutui. Potilas pystyi puhumaan lauseita, mutta hengitys oli hankalaa (kuva D). Ensihoidoksi annettiin hydrokortisoni 250 mg ja parasetamoli 1 g suonensisäisesti sekä desloratadiini 10 mg suun kautta. Lisäksi aloitettiin suonensisäinen nesteytys. Vitaalitutkimuksissa verenpaine ja saturaatio olivat hyvät. Samana iltana todettiin transaminaasien nousu (Taulukko III). Hoidoksi aloitettiin prednisoloni 1 mg/kg (potilaan paino 90 kg) ja desloratadiini 10 mg x 2 suun kautta sekä ihon paikallishoidoksi keskivahva kortisonivoide.

Seuraavana päivänä oireet progredioivat ihon lähtiessä kuoriutumaan rintakehältä (kuva B), ja potilas siirrettiin teho-osastolle. Potilasta hoidettiin neljän vuorokauden teho-hoitajakson jälkeen kirurgian vuodeosastolla, jossa hänet ihon voimakkaan kivun vuoksi suihkutettiin ja ihoa puhdistettiin yleisanestesiassa. Potilas palasi jatkohoitoon ihotautiosastolle, jossa systeemilääkityksen lisäksi ihon paikallishoitoon käytettiin haavasidoksia, kortikosteroidi- ja perusvoiteita. Fysioterapeutti, ravitsemusterapeutti ja psykiatrinen sairaanhoitaja osallistuivat potilaan hoitoon. Potilaan iho kuoriutui hoitajaksoilla lähes kauttaaltaan, ja esimerkiksi käveleminen ei alkuun onnistunut kivun vuoksi jalkojen ihon kuoriuduttua.

Potilaan yhtäjaksoinen sairaalahoito kesti 26 vrk. Kotiutumisvaiheessa iholla oli edelleen punoitusta rintakehällä, kasvoilla ja jalkapohjissa. Muita oireita ei todettu (Taulukko II). Jälkipigmentaatiota ja hilseilyä todettiin raajoilla ja kämmenpohjissa. Sormien ja varpaiden kynnet irtoilivat osittain. Yleisvointi oli kuitenkin kohtalaisen hyvä. Alenevin annoksin toteutettu prednisolonihoido jatkui yhteensä seitsemän kuukauden ajan ihotilanteen ja yleisvoinnin hiljalleen korjaantuessa ja potilas toipui sairaudestaan täysin.

Potilaan oireet ja löydökset sopivat vaikeaan, vakavaan lääkeainereaktioon. Oirekuvan perusteella heräsi epäily DRESS-reaktiosta, koska alkuvaiheessa potilas oli yleisvoinniltaan selvästi sairaampi, kuin mihin potilaan ihon tilanne olisi viitannut. Lisäksi oireiden kasvo- ja ylävartalopainotteisuus sekä kuume sopivat DRESS-reaktioon. Limakalvo haavaumia tai nesterakkuloita iholla ei todettu erottaen reaktiota Stevens-Johnssonin ja Lyellin oireyhtymästä. Sulfasalatsiinin aloituksesta oli kaksi viikkoa, ja tämä viive sopi DRESS-reaktion mahdollisuuteen. Sisäelinilmentymiin sopien potilaalla todettiin maksa-arvojen nousu jo sairaalaan tulopäivänä, eikä sisäelinilmentymiä kuvata liittyvän muihin vaikeisiin lääkereaktioihin. Eosinofiliaa potilaallamme ei todettu. Tämä voi johtua siitä, että potilaallemme jo ennen sairaalaan hakeutumista aloitettu ja sairaalassa suuremmalla annoksella jatkettu prednisolonihoido on voinut estää eosinofilian kehittymisen. DRESS-reaktion diagnostisen

kriteeristön (Taulukko II) pisteytyksen mukaan potilaamme sai 8 pistettä ja pisteytyksen perusteella kyseessä on tällöin varma DRESS (Taulukko III).

### **Ydinasiat**

DRESS-reaktio on lääkeaineen aiheuttama yleistynyt yliherkkyysoireyhtymä.

Yleisimpiä aiheuttajalääkkeitä ovat antiepileptit, allopurinoli, sulfonamidit ja dapsoni sekä jotkut antibiootit.

Reaktion nopea tunnistaminen ja aiheuttajalääkkeen lopettaminen ovat hoidon kulmakiviä.

**Kuva. A)** DRESS-reaktioon liittyvä makupapulaarinen ihottuma alkaa tyypillisesti ylävartalolta. **B) ja C)** Reaktio etenee kuoriutuvaan ja laaja-alaiseen ihottumaan. **D)** DRESS-reaktioon liittyy kasvojen turvotus, jota ei tavata muissa vaikeissa lääkeainereaktioissa.

**Taulukko I.** Vaikeiden lääkeainereaktioiden erotusdiagnoosi. SJS= Stevens-Johnsonin oireyhtymä, TEN=toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS=Drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms, AGEP=akuutti generalisoitunut eksematoottinen pustuloosi, IVIG=suonensisäinen IgG immunoglobuliini (1,10)

Diagnoosi	Yleisimmät aiheuttajat	Altistus-aika	Iho- ja limakalvo-oireet	Yleisoireet	Tutkimukset/Löydökset	Hoito (aiheuttajalääkkeen lopetuksen lisäksi)
<b>SJS ja TEN</b>	Sulfonamidit Antiepileptit NSAID Allopurinoli	7-21 vrk	-Limakalvo haavaumat -Sameat epätavalliset kokardileesiot -Epidermisen nekroosi ja kuoriutumisen -Nikolskin merkki positiivinen	Ylähengitystie-infektiota muistuttavat oireet -Kuume -Kipeä iho	Leukopenia  Ihokoepalassa epidermaalinen nekroosi	Lievässä tapauksessa -Sairaalseuranta -Ihorikkojen hoito -Silmälääkärin konsultaatio  Vaikeassa taudissa -i.v. immunoglobuliini G
<b>DRESS</b>	Antiepileptit Sulfonamidit Allopurinoli <u>Antibiootit</u>	15-40 vrk	-Kasvojen turvotus -Tuhkarokkomainen kutiseva ihottuma kasvoilla, ylävartalossa ja raajoissa -Joskus rakkuloita, pusteleita, erythrodermia, purppuraa	Aina jossain määrin -Kuume -Lymfadeniitti -Nivelkipuja/-tulehduksia -Hepatiitti -Nefriitti -Myokardiitti -Pneumoniitti -Tyreoidiitti -GI-vuoto (allopurinoli)	Eosinofilia Lymfosytoosi (atyyppisiä lymfosyyttejä) Maksa-arvot koholla  Ihokoepalassa epidermaalinen lymfosyytti-infiltraatti (epäspesifinen)	P.o. kortikosteroidi pitkäaikaisesti ja annosta hitaasti laskien. Paikalliskortikosteroidivoiteet voivat helpottaa iho-oireita. Pitkäaikaisseuranta esim. tyreoidiitin ja myokardiitin kehittymisen varalta. Oireet voivat kestää jopa kuukausia
<b>AGEP</b>	Beetalaktaami antibiootit Makrolidit Kalsiumkanavan salpaajat Malarialääkkeet Parasetamoli  Virusinfektio	< 4 vrk	-Lukuisia pieniä steriilejä pusteleita laajoilla turpeilla punoitusalueilla -Alkaa usein kasvoista ja taiteista -Myös petekkioita, purppuraa, epätavallisia kokardileesioita, vesikkeleitä	Kuume Ihon kutina ja/tai polttelu	Leukosytoosi ja neutrofilia Ohimenevä munuaisten vajaatoiminta Hypokalsemia  Ihokoepalassa subkornealiset pustelit	Yleishoito Paikalliskortikosteroidivoiteet Kuumelääkkeet Paranee ihon pinnallisen hilseilyn myötä

**Taulukko II. Lääkeaineen aiheuttaman yliherkkyyksireaktion (DRESS) diagnostiset kriteerit (Regi-SCAR-luokittelu) (19,21)** Yhteispistemäärän tulkinta: <2 =Ei DRESS; 2-3 =Mahdollinen DRESS; 4-5 =Todennäköinen DRESS; >5= varma DRESS.

Oire	Ei	Kyllä	Ei tiedossa
<b>Kuume <math>\geq 38.5</math> °C</b>	- 1	0	- 1
<b>Imusolmukesuurentumia (<math>\geq 2</math> alueella, &gt;1cm)</b>	0	1	0
<b>Eosinofilia</b> 700–1499 tai 10–19.90 % $\geq 1500$ tai $\geq 20$ %	0	1 2	
<b>Atyypisiä lymfosyyttejä</b>	0	1	0
<b>Ihottuma</b> >50 % ihon pinta-alasta $\geq 2$ seuraavista: ödeema, infiltraatio, purppura, hilseily Ihokoepalassa DRESS-reaktioon sopivat löydökset	0 0 - 1 - 1	1 1 1	0 0 0 0
<b>Sisäelinmanifestaatiot</b> Yhdessä sisäelimessä 2 tai useammassa	0	1 2	0
<b>Paraneminen <math>\geq 15</math> päivässä</b>	- 1	1	- 1
<b>Muiden syiden poissulku tutkimukset</b> Tuma-vasta-aineet Veriviljely Hepatiitti-serologia Klamydia- /mykoplasma-serologia Muu serologia/PCR <i>Jos mikään ei ole positiivinen ja <math>\geq 3</math> negatiivisia</i>	0	1	0

**Taulukko III. Oman potilaan laboratoriotuloksia ja Regi-SCAR -pisteytys.** fB-Leuk= veren leukosyytit; B-Eos= veren eosinofiilit; B-Lymf=veren lymfosyytit; P-Alat=plasman alaniiniaminotransferaasi; P-Asat= plasman aspartaattiaminotransferaasi; P-Amyl= plasman amylaasi; P-Krea= plasman kreatiniini; HIV= immuunikatovirus

Tutkimus (viiteväli)	Lähtötilanne	Kotiutumisvaihe	Regi-SCAR pisteytys (pisteet)
fB-Leuk (3.4-8.2E9/l)	3.7	10.2	Kuume $\geq$ 38.5: (0) Imusolmukesuurentumia: (1) Eosinofilia: (0) Atyypisiä lymfosyyttejä: (0) Ihottuma >50%: (1) Ödeema ja hilseily: (1) Sopiva histologia: (1) Sisäelinmanifestaatiot: (2) Paraneminen $\geq$ 15pv:ssä: (1) Poissulkututkimukset: (1)  Yhteensä: 8
B-Eos (0.01-0.4 E9/l)	0.01	0.10	
B-Lymf (1.2-3.5 E9/l)	0.5	3.0	
P-Alat (10-70 U/l)	338	70	
P-Asat (15-45 U/l)	240	19	
P-Amyl (25-120 U/l)	318	77	
P-Krea (60-100 $\mu$ mol/l)	60	49	
Vasta-ainetutkimukset: Hepatiitti A, B, C Herpes simplex virus 1,2 HIV Sytomegalovirus Epstein - Barrin virus	Ei tuoreeseen infektiioon viittaavaa		

## **Kirjallisuutta**

- (1) Lammintausta K, Alanko K. Lääkeaineiden aiheuttamat ihoreaktiot. *Duodecim* 2011;127:448-456.
- (2) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
- (3) Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6-11.
- (4) Trubiano JA, Aung AK, Nguyen M, Fehily SR, Graudins L, Cleland H, et al. A Comparative Analysis Between Antibiotic- and Nonantibiotic-Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 Jun 7.
- (5) Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, Mockenhaupt M. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:473-487.
- (6) 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)* 2015;43:19-24.
- (7) Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75-86.
- (8) 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 multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
- (9) Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:984-991.
- (10) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-9.
- (11) Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 2014;55:15-23.
- (12) Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246-252.
- (13) Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- (14) Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026-1032.
- (15) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934-940.

- (16) Lin YF, Yang CH, Sindy H, Lin JY, Rosaline Hui CY, Tsai YC, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin Infect Dis* 2014;58:1377-1385.
- (17) Picard D, Vellar M, Janela B, Roussel A, Joly P, Musette P. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:801-804.
- (18) Sasidharanpillai S, Binitha MP, Manikath N, Janardhanan AK. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms without skin rash. *Indian J Pharmacol* 2015;47:687-689.
- (19) Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1000-1000.e2.
- (20) Eleni K. Dress syndrome induced by levetiracetam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:377-378.
- (21) 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;156:609-611.
- (22) Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, et al. Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1288-94.
- (23) Horcajada-Reales C, Pulido-Perez A, Suarez-Fernandez R. Severe Cutaneous Drug Reactions: Do Overlapping Forms Exist? *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:23-33.
- (24) Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong TA, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015;173:50-58.
- (25) Chi MH, Hui RC, Yang CH, Lin JY, Lin YT, Ho HC, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol* 2014;170:866-873.
- (26) Goncalo MM, Cardoso JC, Gouveia MP, Coutinho I, Gameiro AR, Brites MM, et al. Histopathology of the Exanthema in DRESS Is Not Specific but May Indicate Severity of Systemic Involvement. *Am J Dermatopathol* 2015 Nov 27.
- (27) Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:703-708.
- (28) Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543-544.
- (29) Xreactbase-tietokanta. Saatavilla: <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/xreactbase.koti>.
- (30) Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-562.
- (31) Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:doi:442-014-0442-8.