Přehled polékových exantémů

MUDr. Hana Mičaníková
Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Se stoupající spotřebou léků a zaváděním nových léčiv dochází k četnějším vedlejším reakcím a novým nežádoucím účinkům. Při jejich řešení je nutné řádně odebrat anamnézu s pečlivým zápisem v dokumentaci, znát vlastnosti podezřelého léčiva a včas rozpoznat indikátory závažné lékové reakce. Článek se zaměřuje na nejčastější polékové exantémy po systémovém podání léčiva.

Klíčová slova: polékový exantém, nežádoucí účinky léků, alergie, pseudoalergie, léky indukované dermatózy.

Overview of drug-induced exanthemas

Increasing drug consumption and usage of new pharmaceuticals leads to more frequent side effects and new adverse reactions. For their treatment we need medical history to be properly obtained and carefully written down. We need to know the characteristics of the suspected medicament and to recognize indicators of the adverse drug reaction in time. This review text is focused on the most frequent drug-induced exanthemas after systemic administration of medication.

Key words: drug-induced exanthema, drug eruptions, adverse drug reaction, allergy, pseudoallergy, drug-induced dematosis.

Úvod

Incidence kožních nežádoucích účinků se v běžné populaci odhaduje okolo 7 %, u hospitalizovaných pacientů mezi 10 % až 20 %. Lze však předpokládat, že skutečné hodnoty jsou vyšší díky nedostatečnému hlášení neočekávaných nežádoucích účinků Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Mezi rizikové faktory vzniku polékových exantémů řadíme: ženské pohlaví, vyšší věk (nad 65 let), hospitalizaci, polypragmazii, imunosupresi, polyvalentní alergii, genetické varianty v metabolizmu léků (1, 2, 3).

Z klinického hlediska se ***lékové reakce*** zjednodušeně rozdělují na časné (převážně zprostředkované IgE protilátkami) a ***pozdní*** (asociované s T-lymfocyty, vznikající v řádů hodin až 14 dní od zahájení léčby, někdy i později) (3, 4).

Etiopatogeneze

Lékové reakce jsou pestrou, heterogenní skupinou vznikající jako:

1. Pravé lékové alergie na podkladě imunopatologických reakcí dle Coombse a Gella I–IV (a–d) (tab. 1).

Vzácnější možností je přímá vazba léku na T-lymfocyt prostřednictvím HLA nebo TCR receptoru s jeho následnou aktivací (koncept farmakologické interakce s imunoreceptorem). Tato reakce vyvolává závažné a rychle progredující stavy, které nepotřebují fázi senzibilizace. Jsou reverzibilní a predikovatelné HLA haplotypizací.

2. Hypersenzitivní (pseudoalergické) reakce imitují alergie, jsou zprostředkované neimunologickými mechanizmy (tab. 2).

3. Mezi ***další mechanismy působení léků na kůži*** patří farmakologické vlastnosti léčiva, akutní a chronická toxicita, kumulace léčiva, biologické lékové reakce a interakce, teratogenní a kancerogenní účinky, exacerbace latentní dermatózy nebo provokace autoimunitního onemocnění a další (2, 3, 5, 6).

Klinický obraz lékových reakcí

Pro ***urtikárii*** je patognomický výsev efemerních pomfů, růžové, erytémové nebo bílé barvy, různých tvarů (okrouhlé, semicircinární až girlandovité), způsobené otokem koria vznikají za 24 až 36 hodin od užití léku. Eflorescence se charakteristicky během 24 hodin ztrácí a objevují na jiných částech těla. Výsev může být doprovázen angioedémem nebo otokem v oblasti horních cest dýchacích s dechovými a polykacími obtížemi, sialorrheou. Výsev může umocnit zkřížená reaktivita s potravinovými alergeny a histamino-liberátory (např. vína, sýry, mořské plody atd.) (3, 4, 5, 7).

Angioedém je plošný otok v částech těla s řídkým podkožním pojivem (víčka, rty a genitál). Polékový angioedém vzniká nejčastěji uvolněním histaminu (často provázený urtikariálním výsevem) nebo zvýšenou hladinou bradykininu. Histamin je z žírných buněk a bazofilů uvolněn po přemostění povrchových receptorů IgE protilátkami (např. po užití penicilinů, sulfonamidů) nebo nespecificky zejména po kyselině acetylsalicylové (ASA) a nesteroidních antirevmaticích (NSAIDs). Incidence angioedému vyvolaného nahromaděním bradykininu se pohybuje okolo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Hana Mičaníková, hana.micanikova@fno.cz
Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(1): 39–44
Článek přijat redakcí: 29. 9. 2016
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2016

Tab. 1. *Imunopatologické reakce dle Coombse a Gella*

Typ I – časný, anafylaktický	urtikárie, anafylaxe, angioedém (také typ III)
Typ II – cytotoxický	purpury (také typ III)
Typ III – imunokomplexový	vaskulitidy, sérová nemoc, Arthusova reakce
Typ IV – pozdní	exantémy makulózní, makulopapulózní, lichenoidní, erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy, autoimunitní choroby (také typ II a III)

Tab. 2. *Hypersenzitivní reakce zprostředkované neimunologickými mechanizmy*

Nespecifické uvolnění ***histaminu*** z mastocytů a bazofilů	opiáty, kodein, některá anestetika, dextran, jodové kontrastní látky, vankomycin
Intolerance k histaminu navozená inhibitory diaminooxidázy (histamin není odbouráván)	dihydralazin, isoniazid, promethazin, kys. klavulonová, verapamil, acetylcystein, ambroxol
Nahromadění ***bradykininu***	inhibitory angiotezin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory)
Aktivace ***komplementu***	protamin, ACE-inhibitory (enalapril, captopril, lisinopril)
Alterace metabolizmu ***kyseliny arachidonové***	kys. acetylsalicylová (ASA), nesteroidní antirevmatika (NSAIDs)

0,1–0,7 %, zpravidla se vyskytuje do 4 týdnů od zahájení léčby, typickým vyvolavatelem jsou ACE inhibitory (1, 4, 7).

Makulózní a makulopapulózní exantém s erytémem různého stupně v úrovni nebo nad úrovní kůže vzniká do 3 týdnů od začátku užívání léku, převážně 7. až 10. den („exantémy devátého dne"). Je nejčastější polékovou reakcí, je stranově symetrický, s maximem projevů v embolizační predilekci (vnitřní strana paží, stehen, laterální partie trupu), nebo napodobuje infekční exantémy (morbiliformní, scarlatiniformní, rubeoliformní). Mezi doprovodné nálezy patří purpura, otok dýchacích cest nebo obličeje, subfebrilie, zimnice, nauzea a celková únava. Může postihovat i sliznice, popřípadě přejít v exfoliativní dermatitidu nebo erytrodermii (1, 2, 3, 5).

O ***erytrodermii*** hovoříme při postižení celého kožního povrchu těla souvislým erytémem růžové až lividní barvy s různou mírou deskvamace kožního povrchu. Pacienti udávají svědění, pálení, popřípadě bolestivost kůže. V diferenciální diagnóze pomocí anamnézy, probatorní excize a klinicko-patologické korelace odlišujeme 4 základní příčiny erytrodermie: atopickou, psoriatickou, toxoalergickou a lymfomovou (4, 7).

Multiformní erytém může postihovat celé integumentum včetně sliznic – mukokutánní přechody (spojivky, rty a dutina ústní, oblast genitálu a konečníku). Nejčastěji se objevuje na končetinách mezi 7. a 21. dnem od zahájení léčby jako kokardovitá ložiska (2 koncentrické kružnice, někdy s centrální nekrózou v podobě buly nebo eroze). ***Minor forma*** multiformního erytému postihuje pouze akrální části končetin, major forma končetiny celé, včetně postižení jedné ze sliznic. Míra postižení obvykle nepřesahuje 10 % tělesného povrchu (body surface area, BSA).

Závažnější a život ohrožující jsou ***toxická epidermální nekrolýza*** (***TEN***, Lyellův syndrom) a ***Stevenson-Johnsonův syndrom (SJS)***. Při SJS a TEN jsou kromě kůže končetin zasaženy i trup a obličej, včetně minimálně dvou sliznic. Navzájem se odlišují velikostí postižené plochy, SJS 10–30 % BSA, TEN více jak 30 % BSA. Nutná je terapie za hospitalizace na specializovaném pracovišti. Kromě léků se v etiopatogenezi uplatňují i infekce, nejčastěji herpetické a mykoplazmové (2, 3, 4).

Purpura je pouze popisné označení pro mnohočetné kožní a slizniční hemoragie, od petechiálních až po rozsáhlé plošné sufuze. Purpuru na rozdíl od exantému nelze při palpaci vytlačit. Je charakteristickým příznakem léky indukované trombocytopenie, trombocytopatie nebo vaskulitidy. Vzniká iatrogenně při aplikaci kumarinových preparátů (dysbalancí koagulačních a antikoagulačních faktorů), nebo intraarteriálním podání preparátu určeného k intramuskulární aplikaci.

Poněkud odlišná je ***purpura pigmentosa progresiva***, petechiální výsev rezavohnědé barvy na dolních končetinách, který se normálně vyskytuje při žilní nedostatečnosti. Po ASA, hormonální antikoncepci, NSAIDs a diureticích vzniká kombinací ortostatických a antiagregačních vlivů.

Alergická vaskulitida je nekrotický zánět cév vyvolaný imunokomplexy. To vede k jejich poškození, extravazaci krve za vzniku tmavočervených až lividních palpovatelných projevů, typicky na dolních končetinách s hemoragickou krustou nebo nekrózou. V protrahovaných a fulminantních případech dochází k obstrukci lumen cévy s ischemií tkáně. Může postihovat i vnitřní orgány, nejčastěji ledviny (1, 2, 3, 4).

Obr. 1. *Makulopapulózní exantém po cotrimoxazolu*

Obr. 2. *Urticaria acuta po amoxicilin-klavulanátu*

Obr. 3. *Stevenson-Johnsonův syndrom po inhibitorech EGFR (endoteliálního růstového faktoru)*

Erythema nodosum patří mezi panikulitidy, vzniká náhle s bolestivými, indurovanými uzly na končetinách, zejména bércích. Kromě toxoalergické etiologie se uplatňují i infekce nebo sarkoidóza, kterou je vždy nutno vyloučit (3, 4).

Fixní lékový exantém je několik centimetrů velké, solitární, ostře ohraničené erytémové ložisko. Objevuje se pouze na určitém místě těla za 1 až 2 dny po užití stejné látky (některé publikace uvádí vznik do 30 minut až 8 hodin). Nejčastěji postihuje končetiny v blízkosti velkých kloubů, popřípadě genitál nebo rty. Vzácně je provázen

Obr. 4. *Purpura po furosemidu*

Obr. 5. *Exacerbace vulgární psoriázy do erytrodermie po β-blokátorech*

tvorbou bul, hojí se hyperpigmentací. K reakci může dojít i po mnohaletém užívání léku (3, 4, 5).

Fotoexantémy vznikají po užití fotosenzibilizační látky a expozici slunečnímu záření jako iritační reakce různého stupně. ***Fototoxická reakce*** je omezena pouze na insolační lokality (obličej, dekolt, horní končetiny), míra postižení

Obr. 6. *Subakutní lupus erythemathodes po terbinafinu*

Obr. 7. *Leukocystoklasická vaskulitida po diklofenaku*

je závislá na dávce a délce oslunění (příkladem jsou tetracyklinová antibiotika). Naproti tomu ***fotoalergická reakce*** není závislá na dávce, vzniká i po několika dnech od oslunění a může generalizovat i na neosluněné partie těla (3, 4).

U ***autoimunitních chorob*** se lék uplatňuje jako vyvolávající faktor (průběh je mírný, odeznívá po ukončení léčby příčinným lékem) nebo spouštěč onemocnění (přetrvává i po vysazení léku, vzniká u geneticky predisponovaných osob, průběh a prognóza jsou obdobné jako v případě idiopatické etiologie). Řadíme sem kolagen-vaskulární onemocnění (systémový lupus erythematodes, sklerodermii, dermatomyozitidu) a puchýřnaté dermatózy (pemfigus, pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita a lineární IgA dermatózu) (3, 4, 5).

Zkratkou ***DRESS*** se označuje léky indukovaný hypersenzitivní syndrom s eozinofilií a systémovými příznaky. Kožní změny vznikají po 2 až 6 týdnech od zahájení terapie. Papulózní nebo papulovezikulózní výsev provázený purpurou nebo pustulami může progredovat až do exfoliativní dermatitidy. Mezi typické doprovodné příznaky patří otok obličeje, lymfadenopatie, hypereozinofilie, lymfocytóza nebo lymfopenie, atypické lymfocyty, trombocytopenie, postižení jater či jiných orgánů. Mortalita u starších pacientů dosahuje až 10 %. Po odeznění reakce (za 4 až 12 týdnů) jsou pacienti ohroženi rozvojem hypotyreózy a diabetu mellitu. Nejčastějším spouštěčem jsou antikonvulziva (3).

Samostatnou a rozsáhlou kapitolou jsou ***latentní dermatózy indukované léky***, typickým příkladem je exacerbace psoriázy při terapii β-blokátory (1, 3).

Diagnostika

Základním kamenem diagnózy je správně odebraná ***anamnéza***. Důležité je přesně zaznamenat název léku a lékovou formu. Ověřit, zda nedošlo k záměně za generikum. Popsat průběh reakce, její příznaky, časovou návaznost výsevu na užití léku a další podstatné kofaktory (atopie, komorbidity a probíhající infekce). Pátrat, zda pacient již v minulosti medikament užíval nebo neprodělal toxoalergický exantém po jiném léčivu. Je nutné pokládat cílené dotazy na nesteroidní antirevmatika, hormonální antikoncepci a očkování. Neopomenout u anamnézy ani potravinové doplňky včetně bylinných čajů, stravu, umělá sladidla, hypnotika, laxancia a vlivy prostředí (podmínky na pracovišti, zvířata v domácnosti, atd.).

Při ***celkovém vyšetření*** sledujeme typ eflorescencí a predilekci výsevu, procento postiženého povrchu těla, teplotu, krevní tlak, pulz, lymfadenopatii, spastické fenomény, sialorrheu, otok a erytém kloubů a subjektivně udávané dechové a polykací obtíže (2, 3, 7).

Laboratorní testy provádíme ***v průběhu reakce*** k objektivizaci celkového stavu pacienta (krevní obraz, funkční jaterní testy, renální parametry, CRP, parametry koagulace), ***po odeznění reakce*** k ověření, zda se opravdu jednalo o reakci na podezřelou látku. Vhodnou vyšetřovací metodu volíme podle časového intervalu mezi podáním léku a vznikem exantému, kromě laboratorních se uplatňují i ***kožní testy***:

- ***časná reakce*** – odběr specifických IgE protilátek, buněčné testy aktivovaných bazofilů (BAT), prick testy (bezpečnější), intradermální testy (spolehlivější), při anafylaxi změření hladiny tryptázy,
- ***pozdní reakce*** – proliferační lymfocytární transformační test (LTT), aktivační a cytokinové testy (ELISPOT), intradermální testy s oddáleným odečtem a epikutánní testy.

Tab. 3. *Přehled polékových exantému a nejčastějších vyvolavatelů*

ANGIOEDÉM		peniciliny, sulfonamidy, kyseliny acetylsalicylová (ASA), nesteroidní antirevmatika (NSAIDs), ACE-inhibitory
URTIKÁRIE		penicilinová a jiná antibiotika, sulfonamidy, NSAIDS, ASA, cotrimoxazol, opiáty, monoklonální protilátky
GENERALIZOVANÉ MONOMORFNÍ EXANTÉMY	**makulopapulózní**	kterýkoliv lék, nejčastěji β-laktamová a jiná antibiotika, cotrimoxazol, sulfonamidy, thiazidy, fenytoin, carbamazepin, barbituráty
	akneiformní	jodidy, kortikosteroidy, orální kontraceptiva, androgeny, isoniazid, monoklonální protilátky
	lichenoidní	thiazidová diuretika, β-blokátory (captropril), lithium, soli zlata, antimalarika, penicilamin
	psoriaziformní	β-blokátory, antimalarika, amiodaron, lithium, interferon
	pytiryasis rosea like	barbituráty, β-blokátory, metronidazol, soli zlata
	erytrodermie	allopurinol, sulfonamidy, barbituráty, peniciliny, antimalarika
FIXNÍ LÉKOVÝ EXANTÉM		tetracyklinová antibiotika, claritromycin, cotrimoxazol, ASA, fenylbutazon, dapson, barbituráty, carbamazepin, flukonazol
MULTIFORMNÍ ERYTÉM, SJS, TEN		***nízké riziko:*** antibiotika, ASA, tramadol ***vysoké riziko:*** allopurinol, sulfonamidy, NSAIDs, cotrimoxazol, antiepileptika (lamotrigin, fenytoin), fenobarbital
PURPURY	**purpura**	heparin, warfarin, cefalosporiny, sulfonamidy, amidopyrin, fenacetin, chlorthiazid, chlorpromazin, fenacetin, valproát, antimalarika
	alergická vaskulitida	sulfonamidy, allopurinol, ASA, NSAIDs, cotrimoxazol, pyrazinamid a jiná antibiotika, thiazidová diuretika, amiodaron, hydantion
PANIKULITIDY	**erythema nodosum**	sulfonamidy, cotrimoxazol, penicilin, NSAIDs, orální kontraceptiva
HYPERSENZITIVNÍ SYNDROM (DRESS)		antiepileptika, alopurinol, sulfonamidy, dapson, antibiotika
AKUTNÍ GENERALIZOVANÁ PUSTULÓZA (AGEP)		aminopeniciliny, makrolidy, sulfonamidy, terbinafin, hydroxychlorochin
AUTOIMUNITY (indukované léky)	**kolagenózy**	hydrocholorothiazid, blokátory kalciových kanálů, ACE-inhibitory, terfbinafin, NSAIDs, fluorouracil, inhibitory protonových pump, anti-TNF
	bulózní dermatózy	tetracykliny, gentamycin, nalidixová kyselina, vankomycin, cotrimoxazol, sulfonamidy, amiodaron, nifedipin, NSAID, fenytoin, diuretika
FOTOEXANTÉMY	**fototoxická reakce**	amiodaron, psoraleny, metotrexát, furosemid, fenytoin, cyclofosfamid
	fotoalergická reakce	sulfonamidy, NSAIDs, thiazidy, fibráty, statiny
	pseudoporfyrie	sulfonamidy, NSAIDs, thiazidy, fibráty, statiny, diutretika
HYPERPIGMENTACE		amiodaron, hormonální přípravky, minocyklin, antimalarika, sulfonamidy, chlorpromazin, karoteny, těžké kovy
ZMĚNY VLASŮ	**defluvium, alopecie**	cytostatika, antikoagulancia, retinoidy, hypolipidemika, amiodaron, azathioprin, antiepileptika, β-blokátory
	hirsutismus, hypertrichosa	androgeny, cyklosporin A, minoxidil, kortikosteroidy, penicilamin, fenytoin
PRURITUS		opiáty, ASA a její deriváty, antimalarika, tamoxifen, interferony, retinoidy
DALŠÍ	**hypopigmentace, pseudolymfomy, ekzémové erupce, erytromelalgia, změny nehtů, xerostomie, stomatitidy, hyperplazie gingivy**	

Při diagnostických rozpacích lze v době výsevu provést ***probatorní excizi*** ke klinicko-patologické korelaci s lokálním nálezem a anamnézou.

Pouze raritně se přistupuje k ***provokačnímu testu*** (řízené podání příčinného léku, pod lékařským dohledem), který má prokázat přímou souvislost mezi užitím léčiva a reakcí nebo ověření tolerance k náhradnímu léku jako bezpečné alternativy (3, 5, 6).

Terapie

Terapie se odvíjí od lokálního nálezu a celkového stavu pacienta. Na prvním místě je ***eliminace*** příčinné látky a všech léků, které nejsou nezbytné. Po odeznění nahrazujeme příčinný medikament bezpečnou alternativou. Je-li léčba nutná a neexistuje adekvátní náhrada, přistupujeme k ***desenzitizaci***. Pacientovi jsou podávány malé dávky léčiva na monitorovaném lůžku (při zajištěném žilním vstupu a vybavení k okamžité resuscitaci). Efekt je dočasný, po pauze v aplikacích delší jak 3 dny se tolerance vytrácí a postup se musí opakovat.

Zlatým standardem v systémové terapii jsou antihistaminika a kortikosteroidy ve všech lékových formách, při anafylaxi adrenalin. Dávkování se liší dle věku, váhy, preparátu i typu reakce.

V lokální terapii volíme mezi kortikosteroidními externy, zpravidla II. kortikosteroidní třídy a antipruriginózy. Pacienti by měli dodržovat fotoprotekci, dietu (snížení expozice potravinovým alergenům a histaminoliberátorům) a režim šetřící kůži (sprchovat, nepoužívat mycí houby a kosmetické přípravky, nosit oblečení z přírodních materiálů) (2, 3, 4, 7).

Závěr

Polékové exantémy mají pestrý a rozmanitý klinický obraz. Právě proto je důležité rozpoznat varovné příznaky naznačující závažný průběh, který by mohl pacienta ohrozit na životě: náhlý výsev, pokles krevního tlaku, febrilie, dyspnoe, centrofaciální otok, lymfadenopatie, postižení více jak 55 % povrchu těla, splývající erytémové plochy, výsev puchýřů, purpury, vznik slizničních erozí a nekróz, pozitivní Nikolského fenomén, bolestivá kůže.

Mezi nejčastější původce závažných lékových reakcí patří: allopurinol, antiepileptika, NSAIDs, sulfonamidy, captopril, furosemid, penicilamin, piroxicam a thiazidová diuretika.

Diagnózu stanovujeme na základě úvahy opřené o anamnézu, znalost chemické struktury a mechanismu účinku léčiv.

LITERATURA

1. List JZ. Drug eruption reference manua including drug interactions. New York: Informa Healthcare 2009: 703–710.
2. Viktorinová M. Lékové exantémy po celkovém podání léků. Dermatologie pro praxi 2011; 8(4): 181–185.
3. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook´s dermatology. Blackwell Publishing Ltd. 2010.
4. Štork J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén 2008; 131–147.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatológia a venerologia. Martin: Osveta 2001: 317–336.
6. Fuchs M, Švarcová I, Makovec L, Mynaříková H. Histaminová intolerance, snížená aktivita diamnioxidázy. Alergie 2011; 3: 229–233.
7. Jedličková H, Zgažarová S. Lékové exantémy. Dermatologie pro praxi 2008; 2(3): 126–129.