

Algoritmus vyšetření a terapie u lékového exantému

MUDr. Hana Jedličková
I. dermatovenerologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Dermatol. praxi 2009; 3(1): 42–45

1. Úvod	
Lékové exantémy jsou velmi časté, tvoří asi 5 % všech dermatóz. Lékový exantém je nežádoucím účinkem léčiva, který postihuje kůži, adnexa a sliznice. Léčivo je chemická látka, která byla podána per os, intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, inhalačně či lokálně k účelu terapeutickému, diagnostickému nebo profylaktickému, nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Nežádoucí polékové reakce se dělí na typ A – závislé na dávce (asi 80 % všech reakcí) a na typ B – nezávislé na dávce (asi 20 % reakcí). Lékové exantémy jsou většinou typu B, a to buď na podkladě imunologickém (hypersenzitivita – přecitlivělost) nebo neimunologickém (idiosynkrázie).	
2. Etiopatogeneze lékových exantémů	
Modifikované rozdělení dle reakcí přecitlivělosti podle Coombse a Gela	
I. typ	anafylaktická reakce (časná a pozdní fáze) – produkce specifických IgE protilátek (příklad kopřivka, angioedém).
II. typ	cytotoxická reakce – produkce specifických IgG a IgM protilátek (příklad trombocytopenická purpura, pemfigus).
III. typ	imunokomplexová reakce – tvorba imunokomplexů antigenu s protilátkami IgG, IgM a IgA za účasti komplementu (příklad vaskulitida, sérová nemoc).
IV. typ	buněčné pozdní přecitlivělosti: - tuberkulinového typu (příklad makulózní exantém), - ekzémového typu (kontaktní dermatitida).
Nověji se IV typ. reakce dělí na	
IVa	s převahou TH1 odpovědi
IVb	s převahou TH2 odpovědi
IVc	s T lymfocyty jako efektory
IVd	s neutrofilním zánětem
Reakce přecitlivělosti poskytují pouze základní pohled na patofyziologii lékových exantémů.	
3. Rizikové faktory pro vznik toxoalergického exantému	
- věk – novorozenci, senioři - pohlaví – častěji ženy - předchozí alergie - genetické předpoklady – variabilita (polymorfismus) genů kódujících enzymy metabolizující léky (cytochrom P450) - asociovaná onemocnění – hepatopatie, nefropatie - způsob podání a délka aplikace - farmakodynamika léku – četné metabolity	
4. Klinický obraz – nejčastější typy a příklady vyvolávajících léků	
Makulopapulózní exantém	antibiotika – amoxycilin, diuretika, nesteroidní antiflogistika
Kopřivka	jodové kontrastní látky, peniciliny, cefalosporiny, antiflogistika, barbituráty, chinin, sulfonamidy

4. Klinický obraz – nejčastější typy a příklady vyvolávajících léků	
Angioedém	stejně jako kopřivka, lokální anestetika, inhibitory angiotenzin konvertázy
Erythema multiforme	sulfonamidy – cotrimoxazol, antiepileptika – lamotrigin, fenytoin, allopurinol, nesteroidní antiflogistika
Sérová nemoc	očkování cizorodými séry
Purpura	nesteroidní antiflogistika, thiazidová diuretika, cytostatika, amoxycilin,
Erythema nodosum	hormonální antikoncepce, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy, opiáty
Alergická vaskulitida	nesteroidní antiflogistika, blokátory protonové pumpy
Lichenoidní exantém	betablokátory, antimalarika, furosemid, thiazidová diuretika
Akneiformní exantémy	kortikosteroidy, androgeny, vitaminy B, halogeny, antikonvulziva
Pustulózní exantémy	peniciliny, makrolidy, terbinafin
Ekzém	neomycin, chloramfenikol, peru balzám, lanolin, parabeny
Fotoalergické a fototoxické erupce	fenofibráty, tetracykliny, nesteroidní antiflogistika – ketoprofen, thiazidová diuretika, sulfonamidy
Indukované dermatózy, s léky jako možným spouštěcím faktorem	betablokátory (psoriáza aj), carbamazepin, estrogeny (SLE)
Defluvium	cytostatika, antikoagulancia, retinoidy, hypolipidemika, gabapentin
Pruritus	opiáty, acetylosalicylová kyselina, nesteroidní antiflogistika
Hyperpigmentace a depigmentace	amiodaron, tetracyklin, kovy – stříbro
Fixní exantém	barbituráty, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy, chinin, tetracykliny
Život ohrožující lékové exantémy	
Anafylaktické reakce (kopřivka, angioedém)	
Toxická epidermální nekrolýza (rozsáhlé erythema exsudativum multiforme)	
Hypersenzitivní syndrom s eozinofilii a systémovými příznaky – HSS/DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (exantém, horečka, lymfadenopatie, hepatitis, eozinofilie)	
5. Diagnostický postup	
I. Iniciální vyhodnocení	
pravděpodobný lékový exantém, posouzení závažnosti – riziko anafylaktické reakce, riziko toxické epidermální nekrolýzy	
II. Anamnéza	
osobní anamnéza a rodinná anamnéza včetně kožních onemocnění; alergie včetně lékových reakcí	
farmakologická anamnéza – všechny užívané léky současné i nedávno podané (včetně očkování, lokální anestezie, rtg vyšetření s kontrastní látkou), podezřelý lék se zjištěním časových souvislostí – datum prvního podání, délka podávání a dávka, počátek reakce (typický je nástup exantému 8. den po začátku užívání, např. u antibiotik)	
užívání dalších přípravků – bylinné, vitaminové přípravky, doplňky stravy apod.	
dieta před nástupem reakce – koření, mořské plody, aromatické ovoce, potravinová barviva apod. (důležité především u reakcí I. typu)	
infekční onemocnění paralelně probíhající (vyloučení parainfekčního exantému či úlohy kofaktoru – EBV viróza a exantém po ampicilinu, HIV – cotrimoxazol)	
III. Fyzikální vyšetření	
a) lokální nález	typ a rozsah exantému, primární morfa, postižení sliznic
b) varovné příznaky závažnosti reakce	kožní – rozsah exantému, edém rtů, jazyka, uvuly, bolestivost kůže, pruritus, erytém, pustuly, purpura, nekrózy, puchýře – odlučování epidermis celkové příznaky – dýchací (rýma a ucpaný nos, kýčání, dráždivý kašel) a polykací obtíže, konjunktivitis, schvácenost, teplota, bolesti kloubů, průjem, zvětšené uzliny, hypotenze, kolapsový stav
IV. Ostatní vyšetřovací metody	
a) laboratorní vyšetření	je nutné při známkách závažnosti reakce

5. Diagnostický postup

a) laboratorní vyšetření	KO – cytopenie
	diferenciální počet leukocytů – eozinofilie, neutrofilie či lymfocytóza
	sedimentace
	C-reaktivní protein – středně zvýšený
	žaturní testy – elevace u systémových reakcí
	IgE, specifické IgE, cirkulující imunokomplexy
	hladina léku
	biopsie kůže (léky indukované dermatózy)
	mikrobiologické vyšetření – kůže, tonzily, moč
další vyšetření dle ostatních onemocnění pacienta (glykémie, urea, kreatinin, kyselina močová, lipidy apod.)	
b) alergologické vyšetření	po odeznění reakce (skarifikační testy, prick testy, intradermální testy, epikutánní testy, testy aktivace bazofilů, genetické vyšetření)
	výtěžnost některých testů je nízká (specifické IgE má doplňkovou hodnotu), u reakcí prvního typu testování kvůli riziku anafylaktické reakce provádí specialista, testy aktivace bazofilů, lymfocytů jsou zatím výzkumné metody
c) rtg vyšetření hrudníku	při diferenciálně diagnostické rozvaze u možných respiračních infekcí
d) další	expoziční test ve vybraných případech

ostatní vyšetření cíleně dle typu exantému (např. pátrání po fokální infekci, serologie EB virů)

6. Diferenciální diagnóza

parainfekční exantémy, potravinové alergie, paraneoplastické exantémy, intoxikace aj. U pacientů s bohatou medikací je často problémem určení kauzálního léku

7. Terapie

Terapie závisí na rozsahu a typu exantému

I. Obecná opatření

Vysazení podezřelého léku se zvážením rizika vysazení či ponechání léku
Pokud je důvod pro jeho další podávání (nedolčená infekce, hypertenze apod.), náhrada lékem z jiné generické skupiny
Pokud lze podávání přerušit, náhradní lék nasazujeme až po zhojení exantému (hypolipidemika)
Pokud je lék důležitý, nemá náhradu, reakce pacienta neohrožuje na životě, tlumíme reakci protizánětlivými léky (antihistaminika, kortikosteroidy)
Dočasné vysazení všech léků, které pacient nemusí užívat trvale (hypnotika, analgetika, anxiolytika, laxantia, vitaminy apod.)
Dieta čajová, pak nedráždivá.

II. Terapie akutních exantémů (makulopapulózní, urtikarielní, multiformní)

a) celková	antihistaminika p.o., i.v., i.m. (bisulepin, loratadine, desloratadine)
	kortikosteroidy p.o., i.v., i.m. v dávce cca 50–500 mg/d hydrokortisonu, u anafylaktických reakcí dávky vyšší (500 mg methylprednisolonu jednorázově)
	adrenalin (0,15–1 ml s.c, i.m.), adrenalin v autoinjektoru 0,15 ml (děti) až 0,3 ml (dospělí), možno opakovat po 15 minutách; noradrenalin dle tělesné hmotnosti v i.v. infuzi 1–2 hodiny u anafylaktických reakcí
	calcium p.o., pomalu i.v. (opatrnost u digitalizovaných pacientů, nepodávat u malých děti)
	střevní adsorbentia
b) místní	kortikosteroidy v lotiu, krému
	antipruriginózní pasty a pudry

Terapie ostatních lékových exantémů je modifikována dle jednotlivých typů.

8. Kdy hospitalizovat

- anafylaktické reakce
- rozsáhlé urtikarielní reakce s polykacími obtížemi
- multiformní exantémy, včetně syndromu toxické epidermální nekrolýzy
- HSS/DRESS
- u ostatních exantémů záleží na rozsahu a odpovědi na ambulantní terapii

9. Další opatření

Záznam v dokumentaci o prodělané lékové reakci, poučení pacienta včetně písemné zprávy o léku, který reakci způsobil, o možných zkřížených reakcích, dietních opatřeních apod.

Hlášení závažných nežádoucích účinků SÚKL.

10. Prevence

Primární	uvážlivá farmakoterapie
Sekundární	prevence dalšího podání léku
Edukace pacienta	

Literatura

1. Jedličková H. Lékové exantémy. In: Programy kvality a standardy léčebných postupů, Derm/5, Verlag Dashöfer, 2008.

2. Pichler WJ, et al. Drug Hypersensitivity. Bern: Karger, 2007.

3. Litt JZ. Litt’s Drug Eruption Reference Manual. London: Taylor&Francis, 2005, aktualizované vydání.

4. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Liekové exantémy. Dermatológia. Martin: Osveta, 2001: 317–336.

MUDr. Hana Jedličková
I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
hana.jedlickova@fnusa.cz