

LÉKOVÉ EXANTÉMY

MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., MUDr. Simona Zgažarová

I. dermatovenerologická klinika Masarykovy univerzity, FN u sv. Anny v Brně

Přehledný text přináší základní poznatky důležité pro diagnózu a terapeutickou rozvahu u nejčastějších typů lékových exantémů. Popsány jsou obvyklé klinické situace a praktické diagnostické pomůcky.

Klíčová slova: lékový exantém, alergie, léky indukovaná dermatóza, terapie.

DRUG EXANTHEMAS

The review text discusses basic knowledge necessary for diagnosis and therapeutic decision making in the most frequent drug exanthemas. Common clinical situations and practical diagnostic advises are described.

Key words: drug eruption, allergy, drug-induced dermatosis, therapy.

Dermatol. praxi 2008; 2(3): 126–129

Úvod

Lékové exantémy patří mezi častá onemocnění; jejich výskyt se odhaduje asi na 5% dermatóz. Nežádoucím účinkem léku se rozumí nepříznivá odezva na jeho podání v běžné dávce. Lék může být podán per os, injekčně, inhalačně, místně na kůži a na sliznice za terapeutickým, diagnostickým nebo profylaktickým účelem. Lékový exantém je pak projevem nežádoucího účinku léku na kůži, adnexa a/nebo sliznice.

Etiopatogeneze

Lékové exantémy jsou vyvolávány řadou mechanismů, nejčastěji se předpokládají alergické reakce, dermatóza může být ale způsobena i mikrobiální dysbalancí, akumulací léku, lékovými interakcemi, infekčními kofaktory, provokací autoimunitního onemocnění a dalšími mechanismy. Nejčastěji se v praxi setkáváme s exantémy urtikariálními a makulopapulózními, které nastupují v řádu hodin až dnů po podání léčiva. Lékové reakce mohou ale nastupovat i po týdnech až měsících terapie, imitovat jakoukoliv dermatózu či způsobovat další typické jednotky. S pokroky v terapeutických možnostech se nově setkáváme i s reakcemi na moderní léky (cytostatika a biologická léčba).

Alergické reakce rozdělujeme do čtyř základních typů:

- I. typ: časná s produkcí specifických IgE protilátek (kopřivky, angioedém)
- II. typ: cytotoxická reakce s produkcí IgG a IgM protilátek (např. trombocytopenická purpura)
- III. typ: imunokomplexová s tvorbou imunokomplexů (alergická vaskulitida, sérová nemoc)
- IV. typ: buněčná přecitlivělost (některé makulózní exantémy, kontaktní ekzémy).

Klinický obraz

Klinický obraz lékových exantémů je velice pestrý.

Makulózní a makulopapulózní exantémy jsou generalizované exantémy, které typicky začí-

nají v tzv. embolizační lokalizaci (vnitřní strany paží, stehy, boky, u ležících pacientů místa tlaku, postupně se rozšiřují na celé tělo a splývají. Primární morfu je makula, červené nebo růžové barvy, velikosti 1–10 mm. Pokud je přítomen i edém v kóriu, exantém má makulourtikariální nebo makulopapulózní charakter (obrázek 1). Podle charakteru exantému můžeme rozlišovat morbiliformní, skarlatiniformní, rubeoliformní exantém aj. Parainfekční exantémy jsou také nejčastější diferenciální diagnózou. V rozlišení nám pomůže anamnéza, klinické a laboratorní vyšetření (lékové exantémy typicky nastupují 8.–9. den po nasazení léku, mohou být subfebrilie, horečky jen vzácně; ovšem u pacienta již alergického na daný lék se lékový exantém objeví za 1–3 dny; infekční exantémy jsou typické pro děti a adolescenty, pacienti mají klinické a laboratorní známky infekčního onemocnění, infekční nemoci dětského věku mají svůj klinický a sezónní průběh).

Projevy infekce a lékové reakce se mohou kombinovat. Velmi časté jsou exantémy u adolescentů s infekční mononukleózou. Tito pacienti užívají antibiotika (ampicilin, amoxycilin, cefalosporiny) pro tonzilitidu, 3.–4. den po nasazení léčby u nich dochází k výsevu makulopapulózního, vzácněji urtikariálního exantému. Pomocným klinickým znakem je tonzilitida, lymfadenopatie krčních uzlin, erytém a edém obličeje, v laboratorním vyšetření pak pozitivita protilátek proti antigenům EBV, často bývá elevace jaterních testů a změny v diferenciálním počtu leukocytů. Mechanismus reakce není zcela objasněn, EBV viry působí jako kofaktor, pacienti zpravidla nezískají přecitlivělost na dané antibiotikum, popsány jsou ale i případy, kdy pacient při opakovaném podání léku reagoval exantémem.

Mezi původci makulózních exantémů jsou antibiotika, chemoterapeutika, analgetika, diuretika, multivitaminy aj. V současnosti nejčastěji pacienti přicházejí s exantémy po amoxycilinu, který ale zároveň patří k nejčastěji podávaným lékům.

Urtikariální exantémy mohou být doprovázeny celkovými příznaky, a proto vždy vyžadují pečlivé zvážení aktuálního rizika pro pacienta. Základním projevem u kopřivky je pupen, neboli pomfus. Je způsoben přechodným edémem v kóriu, klinicky se projevujícím elevací epidermis. Podle rozsahu edému a dilatace cév má růžovou, bílou nebo červenou barvu. Pomfy mají nejrozličnější tvary, od okrouhlých, anulárních, až po výsevy v geografických plochách (obrázek 2). Při postižení oblastí s řídkým vazivem (ústa, víčka, orofarynx) dochází k rozsáhlým otokům

Obrázek 1. Makulopapulózní exantém – detail



Obrázek 2. Urtikariální projevy na čele



(tzv. angioedém), které mohou postihnout i horní cesty dýchací. Pomfus se typicky mění v čase, objevuje se během minut a hodin, nepřetrvává v jedné lokalizaci déle než 24 hodin. Maximum opakovaných výsevů bývá v časných ranních hodinách. Častým příznakem bývá pocit ztíženého polykání, pokašlávání, dýchací obtíže, hypotenze. Kopřivka může provázet anafylaktický šok nebo jej předcházet až v řádu desítek minut. Kolapsový stav může precipitovat i anxiózní reakce pacienta. Kromě okamžité léčby je nutno pacienta i poučit a uklidnit. Pacienty s rozsáhlými reakcemi, systémovými reakcemi či anafylaktickými reakcemi v anamnéze je nutno sledovat až do odeznění reakce, případně hospitalizovat.

Původci kopřivek bývají nejčastěji penicilinová antibiotika, nesteroidní antiflogistika, analgetika, jodové kontrastní látky. Kopřivky jsou způsobeny alergickou reakcí I. typu, ale i dalšími pochody (pseudoalergické reakce po jodových kontrastních preparátech, intolerance acylpyrinu a nesteroidních antiflogistik při inhibici cyklooxygenázy 1 aj.) Mohou být potencovány i potravinovými vlivy (zkřížené reakce s potravinovými barvivy, kombinace léků s vínem, mořskými plody apod.).

Multiformní exantém (erythema exsudativum multiforme) je méně častým, ale závažným typem polékové reakce. Základní morfa velikosti 1–2 cm má tmavočervenou barvu a typický vzhled jedné až dvou koncentrických kružnic s vezikulou uprostřed (obrázek 3). Bulózní reakce v centru je dána nekrotizací epidermis, která v nejtěžších případech může postihnout velké plochy, jedná se o tzv. Lyellův syndrom – toxickou epidermální nekrolýzu – s až 30% úmrtností. Náznak tvorby puchýřů či odlučování epidermis v místech mechanického dráždění vždy vyžaduje okamžitý transport pacienta na specializované pracoviště. Multiformní exantém může postihovat převážně sliznice, tato forma se označuje jako Stevens-Johnsonův syndrom (obrázek 4). Multiformní exantém vyvolávají především antiepileptika, peniciliny, allopurinol, sulfonamidy, nesteroidní antiflogistika.

Pruritus může být prvním nebo samostatným symptomem polékové reakce. Pruritus je průvodním znakem alergických reakcí typu kopřivky a ekzémů, samostatný pruritus bez dalších kožních změn je vzácnější. Typický pruritus působí opíatý, dále kyselina acetylsalicylová, chlorochin, tamoxifen, interferony, retinoidy aj.

Purpura (krvácení do kůže) může být příznakem polékové trombocytopenie, trombocytopatie, vaskulitidy apod. (obrázek 5). Zvláštním typem jsou pigmentované purpury, u kterých nacházíme na dolních končetinách drobné rezavohnědé petechie difúzně, nebo v ložiscích. Příčinou může být hormonální antikoncepce. Často pozorujeme výsevy

rezavohnědých petechií na bérkách u pacientů, kteří užívají acetylsalicylovou kyselinu. Jedná se o kombinaci ortostatických vlivů a antiagregačních účinků kyseliny acetylsalicylové, nálezu není důvodem vysazení léku. Závažnějším projevem je plošné krvácení do kůže, často s nekrotizací daného okrsku, které se objevuje např. u kumarinové nekrózy při dysbalanci prokoagulačních a antikoagulačních faktorů (defekt proteinu C, S), nekroza kůže může být i iatrogenní komplikací u intraarteriálního podání preparátu určeného pro intramuskulární podání. Purpuru vyvolávají např. nesteroidní antiflogistika, thiazidová diuretika, sulfonamidy, cytostatika, penicilamin aj.

Alergická vaskulitida má také klinický obraz krvácení do kůže, s maximem na dolních končetinách. Klinicky se jedná o tmavočervené okrouhlé, palpovatelné morfy velikosti 1–10 mm, často s pevně lpící hemoragickou krustou jako projevem nekrózy. Příčinou bývá poškození kožních cév imunokomplexovými mechanismy, převážně u infekcí, ale i u polékových reakcí. Alergické vaskulitidy bývají popisovány např. u ACE inhibitorů, ampicilinu, cimetidinu, furosemidu, hydralazinu, nesteroidních antiflogistik, thiazidů.

Obrázek 3. Multiformní projevy na předloktí



Obrázek 4. Stevens Johnsonův syndrom – poškození rtů, sliznice, spojivek



Fotoalergické a fototoxické reakce v souvislosti s podáním léku se vyskytují častěji než dříve. Na tento typ reakcí nás upozorňuje tzv. solární lokalizace – poškození oblasti obličeje (vynechává oblast pod bradou), výstřihu, ramen, hřbetů rukou (obrázek 6). Fototoxická reakce zůstává na osluněných místech, je závislá na dávce a délce expozice, zatímco fotoalergická může generalizovat, není závislá na dávce. Obligátními fototoxickými léky jsou tetracykliny, u kterých pacientům zakazujeme pobyt na slunci. Další léky působící fototoxické a fotoalergické reakce jsou sulfonamidy, deriváty sulfonylurey, thiazidová diuretika, furosemid, fenofibráty, nesteroidní antiflogistika. Silným fotoalergenem je ketoprofen, který se používá v lokální léčbě při poraněních a zánětech pohybového aparátu. Ekzémové reakce po ketoprofenu bývají generalizované a mohou se objevit, i když mezi aplikací a osluněním uplyne několik dní (obrázek 7)! Rozsah exantému si často vyžaduje hospitalizaci.

Erythema nodosum je relativně častou typickou jednotkou, kdy původcem může být podání léků. Jedná se o septální panikulitis s poškozením cév. Postihuje především bérce, kde se objevují bolesti

Obrázek 5. Purpura na bérkách



Obrázek 6. Disseminovaná granulomatózní reakce v solární lokalizaci po statinech



vě červené uzly velikosti od 1 do 10 cm, tzv. nodozity. Ačkoliv se v etiologii uplatňují především hypersenzitivní reakce na infekce a akutní sarkoidóza, erythema nodosum se objevuje i v souvislosti s podáváním antiflogistik a hormonální antikoncepce.

Fixní exantém je zvláštním, méně častým typem polékové reakce. Klinicky se jedná o solitární okrouhlá ložiska v rozsahu několika centimetrů, fialovočervené nebo hnědočervené barvy, která mohou být i bulózní (obrázek 8). Bulózní projevy bývají především na genitálu. U prvního výsevu může souvislost s podáním léku pacientovi či lékaři uniknout. Při opětovném podání léku se exantém během několika hodin objevuje v místě původního výsevu. Fixní exantém mohou vyvolávat analgetika, antipyretika, cotrimoxazol, chinin aj.

Erythrodermie je postižení 90–100 % kožního povrchu zánětlivým procesem. Postižená kůže je živě červená, suchá, často s lamelózními šupinami, na dlaních a ploskách s hyperkeratotickými nánosy. Erythrodermie může být vyvolána řadou příčin. Do stadia erythrodermie mohou dospět ekzémy, lupenka, kožní lymfomy a toxoalergické reakce včetně polékových. Vyžaduje léčbu na specializovaném pracovišti.

Sérová nemoc se klinicky projevuje kopřivkovými výsevy nebo makulopapulózními exantémy spojenými s bolestmi kloubů, horečkou a lymfadenopatií. Bývá vyvolána cirkulujícími imunokomplexy a jejich ukládáním v cévách, po očkování cizorodými séry (tetanus, vzteklinu), v intervalu 6–21 dní po aplikaci, spontánně odeznívá do dvou týdnů, s eliminací

imunokomplexů z organismu. S novými čištěnými a humánními očkovacími látkami sérových nemocí ubývá, bývají popisovány ale i po dalších lécích (antibiotika, hormony, barbituráty aj.).

Léky mohou vyvolat řadu dalších kožních reakcí, které podle klinického a histopatologického nálezu řadíme do skupin odpovídajícím nozologickým jednotkám. V některých případech označujeme dermatózu za léky indukovanou. Příkladem mohou být

- **lichenoidní exantémy** (antimalarika, lithium, furosemid aj.)
- **akneiformní exantémy** (androgenní hormony, antiepileptika, vitaminy B₂ a B₆, kortikosteroidy, lokálně dehtové preparáty aj.)
- **lupenka** (betablokátory, antimalarika aj.)
- **lupus erythematosus** (chlorpromazin, carbamazepin, beta blokátory, estrogeny, perorální antikoncepce aj.)
- **autoimunitní bulózní onemocnění** (enalapril, furosemid aj.)
- **defluvium** (cytostatika, antikoagulantia, retinoidy, hypolipidemika, gabapentin aj.)
- **pigmentace** (tetracykliny, amiodaron, stříbro aj.)
- **pityriasis rosea** (ACE inhibitory, barbituráty) a řada dalších reakcí. Zvláštní kapitolou jsou kontaktní ekzémy po zevních léčivých přípravcích.

Diagnostika lékových exantémů

Anamnéza

Z uvedeného přehledu vyplývá, že léková anamnéza je nezbytnou součástí každého vyšetření a podíl léku na dermatóze je vždy nutno vyloučit. Pacienti si často souvislosti s užitím léku neuvědomují, za léčivo nepovažují antikoncepci, vaginální globule, intermitentní užívání analgetik a nesteroidních antiflogistik, lokální anestezii, vitaminy, zdravotní čaje a pastilky aj. Toxoalergický exantém může vzniknout i po očkování, umělých sladidlech, potravinových doplňcích apod. Důležité jsou již známé alergie pacienta, atopie, současná infekční onemocnění, dietní chyby, vlivy prostředí apod.

Celkové vyšetření

Kromě lokálního nálezu sledujeme známky závažnosti reakce: 1. kožní (generalizovaný výsev, puchýře, purpura, otok jazyka, uvuly), 2. celkové (teplota, zvětšení uzlin, bolesti kloubů, dýchací obtíže, spastické fenomény, hypotenze) a 3. laboratorní (eozinofilie, leukopenie, trombocytopenie, elevace jaterních testů aj.).

Možnosti průkazu lékové alergie jsou dosud velmi omezené. Po odeznění reakce je možno provádět kožní testy (prick testy, skarifikační testy, epikutánní testy), u reakcí prvního typu hrozí ale riziko anafylaktické reakce. V indikovaných případech lze pro-

vést expoziční test s daným léčivem. V laboratorních metodách má význam pouze stanovení specifického IgE proti antigenním determinantám penicilinu, ostatní testy mají malou výpovědní hodnotu nebo zatím nejsou standardizovány (testy aktivace bazofilů u alergií I. typu, blastické transformace lymfocytů u alergií IV. typu).

Terapie lékových exantémů

V léčbě je nutné dodržet několik základních zásad:

1. vysadit okamžitě lék, který pravděpodobně vyvolal lékovou reakci, a do zvládnutí exantému všechny další léky, které nejsou nezbytně nutné. Pokud pacient lék potřebuje (např. antibiotikum, antihypertenzivum), nahradit jej lékem z jiné lékové skupiny. V případě několika podezřelých léků je dobrým vodítkem doba od nasazení léku (makulopapulózní exantémy nastupují 8.–9. den). Pokud za lék není adekvátní náhrada a pacient jej nezbytně potřebuje, lze dle tíže lékové reakce zkusit snížení dávky, krátkodobé vynechání za současného tlumení alergické reakce apod. (lékové exantémy u cílené biologické léčby tumorů, kdy je dokonce exantém známkou dobré odpovědi)
2. dietní režim – přísná dieta, podání aktivního uhlí
3. antihistaminika intravenózně, intramuskulárně, perorálně
4. adrenalin subkutánně nebo intramuskulárně u anafylaktických reakcí
5. kortikoidy intravenózně, intramuskulárně u rozsáhlých kopřivek a makulopapulózních exantémů, po odeznění akutních příznaků možné perorální podání do odeznění příznaků
6. kalcium pomalu intravenózně, perorálně
7. lokální léčba – kortikosteroidy, antipruriginózní lotia a pasty.

Průběh hojení kožních lékových reakcí je individuální a záleží na vysazení léku, typu reakce, ostatních onemocněních pacienta apod. Lehčí reakce urtikarielní a makulopapulózní se hojí při zavedené terapii do několika dnů bez trvalého poškození, těžší reakce si mohou vyžádat krátkodobé podání kortikosteroidů. Těžké reakce typu Lyellova syndromu mohou vést ke slepotě, nekrózy k jizvení apod. U dermatóz indukovaných léky nemusí vysazení léku nutně vést k remisi onemocnění. U alergických reakcí často přetrvává celoživotní nesnášenlivost, při dalším podání může být reakce závažnější. Proto je nezbytné, aby každá léková reakce byla přesně zdokumentována.

Popis případu

Osmapadesátiletá žena s anamnézou hypertenze, depresivního syndromu a cervikokraniálního syn-

Obrázek 7. Akutní fotoalergický ekzém po keto-profenu



Obrázek 8. Fixní exantém – odeznívající ložisko na prsu po nesteroidních antiflogisticích



dromu byla odeslána praktickým lékařem k vyšetření na I. dermatovenerologickou kliniku FN u sv. Anny pro svědící generalizovaný makulopapulózní exantém, který se rozvíjel od předchozího dne. Současně pacientka měla subfebrilie do 37,4 °C, pocit suchosti v krku, bez polykacích a dechových obtíží. Pacientka byla 8 dní léčena pro akutní bronchitidu Augmentinem (amoxycilin a kyselina clavulanová), exantém se objevil 9. den od užití první tablety. Současně užívala mukolytikum bromhexin v kapkách, dlouhodobě měla zavedenu medikaci amlodipinem a amisulpridem. V minulosti prodělala toxoalergický exantém po claritromycinu. Klinicky měla pacientka generalizovaný makulopapulózní exantém, který na trupu splýval do souvislých infiltrovaných ploch (obrázek 9). Erytém postihoval i obličej, hrdlo bylo zarudlé. Vzhledem k rozsahu exantému byla přijata k léčbě za hospitalizace. V laboratorním vyšetření byla zjištěna vyšší sedimentace 32/51 mm, v krevním obraze neutrofilie a relativní lymfopenie, CRP 12,2 mg/l (0–10 mg/l), GMT 0,97 μ kat/l (0,17–0,7). Výtěr z krku neprokázal patogenní bakterie, Paul

Obrázek 9. Generalizovaný výsev makulopapulózního exantému



Bunnellova reakce a vyšetření IgG a IgM protilátek proti VCA a EBNA EBV byly negativní. Kromě

dietních opatření byla pacientka léčena antihistaminiky (bisulepin, loratadin), intravenózním hydrokortisonem po dobu 6 dnů v celkové dávce 1 000 mg, lokálně aplikovala středně silný kortikosteroid v lotiu a zinkový olej. Exantém se zhojil do týdne, pacientce bylo doporučeno ještě týdenní užívání antihistaminik a opatrný postupný přechod k normální stravě.

Závěr

Diagnostika a terapie lékových exantémů patří do každodenní lékařské praxe všech odborností. Nejčastější lékové exantémy mívají stereotypní průběh a klinický obraz, na druhou stranu obraz lékových reakcí může být velice netypický a souvislosti s léčivem nejednoznačná. Každé léčivo může způsobit nežádoucí reakci. Proto je důležité vždy každé podání léku pečlivě zvážit.

MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika MU, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: hana.jedlickova@fnusa.cz

Literatura

1. Braun Falco O, Plewig G, Wolff H, Winkelmann RK. Liekové exantémy. In: Dermatológia. Martin: Osvet, 2001: 317–336.
2. Jedličková H. Lékové exantémy. In: Programy kvality a standardy léčebných postupů, Derm 29, Grada, 2003: 1–10.
3. Kahay J, Haid J, Kočíšová M. Nežiadúce účinky liekov na kožu. Osveta, 1992.
4. Litt JZ. Litt's Drug eruption reference manual. 11. vydání. Londýn: Taylor&Francis, 2005.