

Fotoalergická dermatitida indukovaná fenofibrátem

MUDr. Jan Šternberský, MUDr. Iva Karlová
Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Fotoalergická dermatitida je charakterizována kvalitativně změněnou citlivostí kůže na světelné záření. K této alteraci dochází vzájemnou interakcí světelného záření a specifického fotoalergenu po předchozí senzibilizaci jedince. Fotoalergen se do organismu dostává kontaktem s kůží, perorálně nebo parenterálně a způsobuje fotosenzibilizaci. Při ozáření dochází v oblastech kůže vystavené světlu ke vzniku kožní reakce charakteru erytémových ložisek, nezřídka i s výsevem papulovezikul. V tomto sdělení je popsán případ 68leté pacientky, u které vlivem nově zavedené terapie fenofibrátem došlo k rozvoji fotoalergické dermatitidy.

Klíčová slova: fotoalergická dermatitida, fenofibrát, zkřížená alergická reakce, foto-epikutánní testy.

Photoallergic dermatitis induced by fenofibrate

Photoallergic dermatitis is characterized by qualitatively altered skin sensitivity to sunlight. This alteration occurs as a result of a mutual interaction between sunlight and a specific photoallergen following an individual's previous sensitization. A photoallergen enters the body through contact with the skin, orally, or parenterally, and causes photosensitization. During exposure, a skin reaction characterized by erythematous plaques, not uncommonly with an eruption of papulovesicles, occurs in areas of the skin exposed to light. The paper presents a case of a 68-year-old female patient who developed photoallergic dermatitis due to a newly introduced treatment with fenofibrate.

Key words: photoallergic dermatitis, fenofibrate, allergic cross-reaction, photoepicutaneous testing.

Dermatol. praxi 2012; 6(2): 87–89

Úvod

Fotoalergická reakce je zprostředkována imunologicky. Přesný mechanismus vzniku fotoalergie není znám, uvažuje se však o vazbě exogenní nízkomolekulární sloučeniny (haptenu) s proteinem tělu vlastním (lokalizovaným v kůži nebo v krevním oběhu). Toto spojení poté vlivem UV záření dává vzniknout antigenu, který je schopen vyvolat hypersenzitivní reakci pozdního typu s následným klinickým obrazem dermatitidy. V úvahu připadá také mechanismus vzniku antigenního haptenu z pro-haptenu pouze vlivem působení UV záření bez nutnosti účasti proteinového nosiče (1). Nejčastější fotoalergeny jsou uvedeny v tabulce 1.

Pro vznik fotoalergické reakce je nutná předchozí senzibilizace. Následné ozáření (zejména UVA složka) vyvolá kožní reakci podobající se kontaktnímu ekzému nebo kontaktní kopřivce v místě působení světelného záření. Klinicky nejčastěji nacházíme relativně ostře ohraničený erytém s papulovezikulkami v solární lokalizaci. V místech slabšího působení záření, tedy zejména retroaurikulárně a submentálně, projevy často chybějí. Na částech těla zakrytých oděvem se kožní projevy zpočátku nevyskytují, ale postupem času se mohou objevit idová ložiska.

Verifikovaná fotoalergická dermatitida je většinou vzácně diagnostikovaným onemocněním. Z fotodermatóz se v našich ambulancích setkáváme nejvíce s klasickou solární dermatitidou,

případně fototoxickou dermatitidou (fytofoto-dermatózy). A právě odlišení fototoxické a fotoalergické dermatitidy je dle klinického obrazu mnohdy velmi obtížné. Byly také pozorovány fototoxické i fotoalergické reakce způsobené vlivem stejné chemické látky (2, 3). Avšak určité odlišnosti typické pro fotoalergickou dermatitidu nám mohou pomoci při diagnostice tohoto onemocnění (tabulka 2).

Vzhledem k velkému množství dermatóz, které mohou imitovat projevy fotoalergické dermatitidy, je nutný pečlivý odběr anamnézy se zaměřením na zjištění nově zavedené suspektní provokující medikace a údaj o působení UV záření. K definitivnímu potvrzení diagnózy fotoalergické dermatitidy je však nutný pozitivní výsledek foto-epikutánních testů, který nám pomůže odlišit fototoxickou reakci od fotoalergické

Tabulka 1. Nejčastější látky vyvolávající fotoalergickou reakci (upraveno dle Braun-Falca)

Látky používané lokálně	
Látka	Výskyt
Fenticlor, Buclosamid	antimykotika (již nepoužívána)
Halogenované salicylanilidy	mýdla, dezinfekce
Hexachlorophene	dezinfekce
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone	fotoprotekce (UVA, UVB)
Ambrette Moschus	fragrance (zřídka)
PABA	fotoprotekce (UVB)
Izoamylester kys. p-metoxyskořicové	fotoprotekce (UVB)
Ketoprofen	antiflogistikum (Fastum gel, Ketonal, Prontoflex, Profenid gel)
Látky užívané systémově	
Chlorpromazin	antipsychotikum
Chinidin	antiarytmikum
Fenofibrát	hypolipidemikum
Prometazin	fenotiazin
Hydrochlorothiazid	diuretikum
Ketoprofen	antiflogistikum
Tiaprofenová kyselina	antirevmatikum (Surgam)

(4). Alergeny určené k zevní aplikaci testujeme v neředěné podobě. Alergeny perorální medicace testujeme v 10% koncentraci ve vhodném vehikulu (obvykle vazelině). Nutno však počítat s obsahovým podílem pomocných látek v tabletách a jejich možným alergogenním potenciálem. Kromě těchto speciálních testů, individuálních pro každý klinický případ, existuje také standardní sada foto-epikutánních testů, obsahující nejčastější zevní fotoalergeny (tabulka 3). Samotné provedení foto-epikutánních testů je téměř identické s klasickým epikutánním testováním s tím rozdílem, že na kůži jsou testy nalepeny duplicitně. 48 hodin po aplikaci testů se duplicitní sada testů ozáří UVA zářením (5 J/cm²) a následně až do 96 hodin od aplikace testů sledujeme možný vznik fotoalergické reakce, která je charakterizována vznikem erytému, papul až vezikul v místě testovacích komůrek ozářených UVA zářením a zároveň negativním nálezem na neozářených testech. V případě vzniku pozitivní reakce na ozářených i neozářených testech se jedná o kontaktní alergickou dermatitidu (5).

Stále častěji se v našich ambulancích setkáváme s fotosenzitivní reakcí na ketoprofen (Fastum-gel, Ketonal, Prontoflex). Tento fakt je známý a dokonce je již v příbalovém letáku uveden, ale již méně je známá informace, že zde existuje zkřížená alergická reakce mezi ketoprofenem a dalšími látkami, které mají podobnou chemickou strukturu. Těmito látkami jsou deriváty arylpropionové kyseliny (např. ibuprofen, kys. tiaprofenová) a látky obsahující benzofenon (fenofibrát, některé chemické UV filtry) (6). V následující kazuistice dokumentujeme nejen relativně vzácný výskyt fotoalergické dermatitidy indukované fenofibrátem, ale také foto-epikutánními testy prokázanou zkříženou fotoalergickou reakci na látky příbuzného chemického složení.

Popis případu

68letá obézní pacientka (BMI 45) byla přijata na naši kliniku v květnu r. 2010 pro akutní vznik silně svědivé dermatitidy v solární lokalizaci. K vzniku potíží, nejprve charakteru otoku a erytému obličeje, došlo při pobytu v lázních. Pacientka kožní reakci v typické solární lokalizaci přisuzovala působení teplých termálních pramenů v rámci venkovní koupele. Vliv slunečního záření negovala, dle pacientky bylo polooblačno a slunce téměř nesvítilo. Do dalšího dne však došlo opět k progresi se vznikem silně svědivých projevů charakteru papulovezikulek na horních končetinách a erytemových ložisek v dekoltu

Tabulka 2. Fotokontaktní dermatitida – srovnání fotoalergické a fototoxické reakce (upraveno dle Fischer's Contact Dermatitis)

Typické známky	Reakce	
	Fototoxická	Fotoalergická
Incidence	vysoká	nízká
Klinická manifestace	imitující solár. dermat.	různá morfologie
Dávka záření	většinou vysoká	většinou nízká
Možnost vzniku reakce ihned po expozici	ano	ne
Inkubační doba po první expozici	ne	ano
Rozvoj perzistující světelné reakce	ne	ano
Možnost vzniku rozsekových ložisek	ne	ano
Zkřížené reakce se strukturálně podobnými látkami	ne	časté
Koncentrace léku nutná pro vznik reakce	vysoká	nízká
Kovalentní vazba s proteinovým nosičem	ne	ano

a na dolních končetinách. Kožní projevy vynechávaly místa zakrytá oděvem (plavky, plážová obuv) (obrázky 1–3). V minulosti pacientka fotosenzitivní reakci nikdy nepozorovala, v alergologické anamnéze byl blíže nespecifikovaný údaj polékového exantému po sulfonamidech a barbiturátech. Osobní anamnéza pacientky byla bez pozoruhodností, pouze již řadu let byla léčena betaxololem pro hypertenzi. Asi týden před vznikem kožních potíží byl pacientce pro nově zjištěnou hyperurikemii, hyperlipidemii a dekompenzaci hypertenze do medicace přidán perindopril, alopurinol a fenofibrát.

Pro typický klinický obraz přicházela v úvahu diagnóza fotoalergické dermatitidy indukované některými z výše uvedených léků. Před samotným aplikováním foto-epikutánních testů byl provedený kožní fototest bez nálezu fotosenzitivity. Poté byly pacientce aplikovány epikutánní testy -Evropská standardní sada, sada konzervačních látek používaných v kosmetických přípravcích (Bronopol 0,5% vaz., Imidazolidinylurea 2,0% vaz., Diazolidinylurea 2,0% vaz., DMDM-hydantoin 2,0% aq., Fenoxyetanol 1,0% vaz., Chloracetamid 0,2% vaz., Kokamidopropylbetain 1,0% aq.), součásti dermatologických extern (Resorcin 1% vaz., Endiaron 1% vaz., Chloramphenicol 1% vaz., Pix 5% vaz., Chamomilla 5% vaz.) a fotoepikutánní testy s 10% koncentrací používaných léků (fenofibrát, alopurinol, perindopril). Tablety medikovaných léků byly nejprve mechanicky rozdrceny a následně inkorporovány do vazelíny. Byla zjištěna pozitivní fotoalergická reakce na fenofibrát (++) . Reakce vznikla 24 hod po ozáření testů a následně po 4 dnech odezněla. Vedlejším nálezem byl průkaz kontaktní alergické reakce na peruánský balzám (25 % ve vazelině). Fenofibrát, na který byla zjištěna fotoalergická reakce, byl vysazen a pacientka byla edukována o alergii na fenofibrát a informována o výskytu této látky

Obrázek 1. Klinický nález při přijetí



Obrázek 2. Detail



Obrázek 3. Negativní nález pod plážovou obuví



Tabulka 3. Seznam látek ve standardně používané sadě fotoepikutánních testů

1.	3, 4, 4-Trichlorocarbanilide (Triclocarban) 1,0% vaz.
2.	Promethazine hydrochloride 1,0% vaz.
3.	4-Aminobenzoic acid (PABA) 10,0% vaz.
4.	3, 4, 5-Tribromosalicylanilide (TBS) 1,0% vaz.
5.	Chlorpromazine hydrochloride 0,1% vaz.
6.	2-Hydroxy-4-methoxybenzo-phenone (Benzophenone-3) 10,0% vaz.
7.	6-Methyl coumarine (6-MC) 1,0% vaz.
8.	Bithionol 1,0% vaz.
9.	Fenticlor (2,2'-Thiobis(4-chlorophenol)) 1,0% vaz.
10.	(+)-Usnic acid 0,1% vaz.
11.	Atranorin 0,1% vaz.
12.	Směs dřevin (borovice, smrk, bříza, teak) 20,0% vaz.
13.	Evernic acid 0,1% vaz.
14.	Balsam Peru (Myroxylon pereirae) (sorb. Sesquiol. 5%) 25,0% vaz.
15.	3,3', 4', 5-Tetrachloro salicylanilide (TCS) 0,1% vaz.
16.	Hexachlorophene 1,0% vaz.
17.	Chlorhexidine digluconate 0,5% aq.
18.	Triclosan (Irgasan DP 300) 2,0% vaz.
19.	Diphenhydramine hydrochloride 1,0% vaz.
20.	Směs parfémů 6,0% vaz.

Vysvětlivky: vaz. – vazelína, aq. – voda

i v generických léčích. Vlivem zevní kortikoterapie a celkové terapie antihistaminiky došlo pozvolna k regresi kožního nálezu a subjektivní úlevě od svědění.

S odstupem času byly pacientce ambulantní cestou doplněny speciální foto-epikutánní testy zjišťující možný výskyt zkřížené alergické reakce mezi fenofibrátem, kys. tiaprofenovou, ibuprofenem a ketoprofenem. Dále byly provedeny také standardní fotoepikutánní testy (tabulka 3). K vyloučení možné fototoxické reakce na zkoumané léky byly speciální testy aplikovány také u kontrolní osoby. Fotoepikutánní testy u pacientky prokázaly nejen již v minulosti diagnostikovanou fotoalergickou reakci na fenofibrát (+++), ale také pozit. fotoalergickou reakci na kys. tiaprofenovou (+++), ketoprofen (+++) a ibuprofen(+). Vedlejším nálezem byl průkaz kontaktní alergické reakce na peruánský balzám (25 % ve vazelíně), triclosan (2,0 % ve vazelíně) a fotoalergická reakce na tetrachlorosalicylanilid (0,1 % ve vazelíně) (obrázky 4, 5). U kontrolní osoby byly testy bez jakéhokoliv patologického nálezu, což vyloučilo fototoxickou reakci.

Závěr

Fotoalergická dermatitida je ne příliš často diagnostikovanou chorobou pro obtížné odlišení fotoalergické, fototoxické a solární dermatitidy. Díky možnosti provedení foto-epikutánních testů jsme schopni tato jednotlivá onemocnění diferencovat. Foto-epikutánní testy jsou však bohužel i dnes stále relativně opomíjenou diagnostickou metodou. Jejich výhodou je nejen relativně nízká cena, ale především rychlé a precizní určení diagnózy s objasněním kauzality, což nebývá při diagnostice kožních chorob vždy možné. Při prokázané fotoalergické reakci na fibráty je nutné poučit pacienty o omezeních v použití dalších léčiv s možnou zkříženou alergickou reakcí (generika fenofibrátu, ketoprofenu, ibuprofenu, kys. tiaprofenové), což může platit i opačně při prokázané alergii na lokálně aplikovaný ketoprofen. Při podezření na fotoalergickou reakci je nutno vycházet z toho, že provokující je především UVA část slunečního spektra, a proto často může chybět anamnestický údaj o přímém slunění. K vyvolání reakce postačuje totiž pouze minimální dávka tohoto záření.

Obrázek 4. Kompletní testování s průkazem zkřížené fotoalergické reakce



Obrázek 5. Detail speciálních testů (1-kys. tiaprofenová, 2-ibuprofen, 3-fenofibrát, 4-ketoprofen)



Literatura

1. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 2010; 26(Issue 2): 56–65.

2. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd edition. Springer, 2009: 1712p.

3. Štork J, et al. Dermatovenerologie. Galén 2008: 502p.

4. Rietschel RL, Fowler jr JF. Fischer's Contact Dermatitis 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2001: 862p.

5. Batchelor RJ, Wilkinson SM. Photopatch testing – a retrospective review using the 1 day and 2 day irradiation protocols. Contact Dermatitis 2006; 54(Issue 2): 75–78.

6. Dastychová E. Nežádoucí účinky extern obsahujících ketoprofen. Čes-slov. Derm. 2000; 75(No. 2): 51–55.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2012

MUDr. Jan Šternberský
Klinika chorob kožních
a pohlavních LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jan.sternbersky@fnol.cz

