

Choroby dermatologiczne indukowane lekami

Małgorzata Olszewska

Osutki polekowe

Osutki polekowe (exanthemous drug eruptions)

około 40% zmian polekowych

Najczęstsze leki

- **antybiotyki beta laktamowe**
(szczególnie ampicylina i inne aminopenicyliny),
- **leki przeciwpadaczkowe z pierścieniem**
aromatycznym,
- **sulfonamidy,**
- **niesteroidowe leki przeciwzapalne,**
- **allopurynol,**
- **sole złota,**

- **zazwyczaj po kilku dniach (zazwyczaj 2-10 dni) po zastosowaniu indukującego leku**
- **początkowo na tułowiu (często w miejscach ucisku), następnie na kończynach**
- **wykwity wielopostaciowe - najczęściej plamiste, grudkowe (np. osutka plamisto-grudkowa), rumieniowo-naciekowe, obrzękowe.**

**Osutki
polekowe**

Osutki polekowe. Obraz kliniczny

- mogą przypominać osutki w chorobach zakaźnych (osutki odropodobne, płonicopodobne, różyczkopodobne, ale również łuszczycopodobne i liszajopodobne)
- niekiedy na kończynach mogą wystąpić **zmiany krwotoczne**
- rzadko mogą pojawiać się wykwity **pęcherzowe** i rozwijać się **erythrodermia**.
- zmiany nie zajmują błon śluzowych
- w przebiegu choroby występuje **gorączka i świąd skóry**

Osutki polekowe. Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekami

**Symmetrical drug-related intertriginous and flexural
exanthema (SDRIFE)**

- **szczególna postać osutek polekowych**
- **opisane czynniki wywołujące:
aminopenicyliny, cefalosporyny, środki
kontrastowe, golimumab, infliksymab**
- **okres inkubacji wynosi ok. 7 dni.**

Osutki polekowe. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)

- zmiany w okolicy **pośladków**, **okolicy okołodbytniczej** i/lub rumień w kształcie litery V w okolicy pachwinowej i okolicach narządów płciowych
- zajęcie co najmniej jednej okolicy wyprzeniowej/zgięciowej
- zmiany **symetryczne**
- **ostro odgraniczone**, rozległe **wykwity rumieniowe**, niekiedy grudki, krosty i pęcherzyki

Osutki polekowe.

Badania dodatkowe i leczenie

Badania dodatkowe

- eozynofilia
- obraz histopatologiczny nie jest charakterystyczny

Leczenie

- **odstawienie leku** wywołującego zmiany
- leczenie zewnętrzne lub niekiedy ogólne **glikokortykosteroidami**
- często nie wymagają leczenia

Osutki polekowe.

Choroby o podobnym obrazie klinicznym

- **osutki w przebiegu chorób zakaźnych**
- **wczesne etapy zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy Lyella, zespołu DRESS**

Ostra uogólniona osutka krostkowa

(AGEP)

Ostra uogólniona osutka krostkowa (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)

EPIDEMIOLOGIA

- **Częstość występowania to 1-5/mln/rok, w większości choroba występuje u kobiet (60%), typowo- wiek 50-80 lat**

ETIOPATOGENEZA

- **opisywano związek z antygenami HLA-B51, -DR11 and -DQ3**

Ostra uogólniona osutka krostkowa

ETIOPATOGENEZA

- **w 90% - zmiany polekowe**, rzadko (1%) związane z infekcjami wirusowymi (parwovirus B19, cytomegalowirus, wirus Ebsteina-Barr, HBV...), ok. 10%- nieznany czynnik
- czynnikami wywołującymi są najczęściej antybiotyki beta laktamowe, makrolidy, blokery kanału wapniowego, leki przeciwmalaryczne, karbamazepina, acetaminofen, chinolony, sulfonamidy i inne

Ostra uogólniona osutka krostkowa. Obraz kliniczny

- zmiany skórne pojawiają po **kilku dniach** (2 - 9 dni) od włączenia leku
- początkowa lokalizacja: okolice wyprzeniowe i skóra twarzy (później również tułów, kończyny górne)
- **nagły wysiew bardzo licznych, drobnych, jałowych wykwitów krostkowych niezwiązanych mieszkami włosowymi** na rumieniowo-obrzękowym podłożu.
- niekiedy wykwity rumieniowo-obrzękowe (erythema mulifome-like), niekiedy wybroczyny
- rzadko- zmiany śluzówkowe

Ostra uogólniona osutka krostkowa.

Obraz kliniczny

- zazwyczaj jednocześnie z pojawieniem się zmian skórnych występuje **gorączka**
- wykwitom towarzyszy świąd i pieczenie.
- w rzadkich przypadkach opisywano zajęcie wątroby, nerek, płuc
- **zmiany trwają ok 2 tygodnie i ustępują ze złuszczeniem**
- śmiertelność < 5%

Ostra uogólniona osutka krostkowa. Choroby o podobnym obrazie klinicznym

- **uogólniona łuszczyca krostkowa**
- **osutki polekowe**
- **zespół Stevensa-Johnsona**
- **toksyczna nekroliza naskórka**
- **zespół DRESS**

Ostra uogólniona osutka krostkowa.

Diagnostyka

- **obraz histopatologiczny- zlokalizowane powierzchownie wykwity krostkowe, spongioza z egzocytozą neutrofilów, obrzęk warstwy brodawkowatej skóry i wokółnaczyniowe nacieki zapalne**
- **krew obwodowa: leukocytoza z neutrofilia, umiarkowana eozynofilia**

Ostra uogólniona osutka krostkowa.

Leczenie

- **odstawienie wywołującego leku** (poprawa w czasie **kilku lub kilkunastu dni**),
- **glikokortykosteroidy zewnętrznie**, w cięższych przypadkach **glikokortykosteroidy ogólnie**, inh IL -17

Zespół DRESS

Zespół DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

ETIOPATOGENEZA

- **najczęściej: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, lamotrygina, antybioyki betalaktamowe, sulfonamidy, minocyklina, allopurynol, sole złota, dapson, abakawir, newirapina, wankomycyna, inhibitory BRAF....**
- **możliwość zaburzenia metabolizmu leków oraz reaktywacja wirusów: HHV-6 i HHV-7, wirus Ebsteina-Barr i cytomegalowirus, HSV, VZV**

Zespół DRESS. Obraz kliniczny

- rozwój zmian skórnych po **2-6 tygodniach** od zastosowania wywołującego leku
- Wykwity rumieniowe, następnie obrzękowe, mogą pojawić się krostki, pęcherze, zmiany krwotoczne i erythrodermia
- **Wykwity polimorficzne** występują w ok. 85%.
- typowa lokalizacja: twarz i tułów a niezwykle charakterystyczny jest **obrzęk twarzy**, szczególnie **okołoooczodołowy** (ok. 75% przypadków)

Zespół DRESS. Obraz kliniczny

- zajęcie narządów wewnętrznych to typowo **hepatitis** (10 % ryzyko zgonu), **zapalenia mięśnia sercowego**, **śródmiąższowe zapalenie płuc**, **nerek**, **mięśnia sercowego** **zapalenie tarczycy**.
- **gorączka** i **powiększenie węzłów chłonnych**
- zarówno zmiany skórne jak i narządowe mogą **utrzymywać się tygodnie lub miesiące** po odstawieniu indukującego leku

Zespół DRESS.

Choroby o podobnym obrazie klinicznym

- **AGEP**
- **zespół Stevensa-Johnsona**
- **toksyczna nekroliza naskórka**
- **pęcherzyca paraneoplastyczna**
- **chłoniaki**

Zespół DRESS. Diagnostyka

- ❑ **kręgowość obwodowa:** leukocytoza, eozynofilia, atypowe limfocyty, wzrost aktywności enzymów wątrobowych
- ❑ **obraz histopatologiczny** - gęsty naciek limfocytarny z eozynofilami w górnej części skóry właściwej, obrzęk skóry właściwej

Zespół DRESS. Kryteria rozpoznania

1. ostre rozsiane wykwity skórne
2. reakcja na podejrzany lek
3. hospitalizacja
4. gorączka $>38^{\circ}\text{C}$
5. odchylenia w badaniach laboratoryjnych
(co najmniej 1):
 - limfocytoza lub limfocytopenia
 - obwodowa eozynofilia
 - trombocytopenia
6. zajęcie co najmniej jednego narządu wewnętrznego
7. limfadenopatia w co najmniej 2 lokalizacjach

spełnienie co najmniej 3 kryteriów konieczne do rozpoznania zespołu DRESS

Zespół DRESS. Leczenie

- **odstawienie leku** wywołującego
- lekami pierwszego wyboru są **glikokortykosteroidy** stosowane **ogólnie** (w tym pulsy glikokortykosteroidów) niekiedy w terapii skojarzonej z **IVIg**
- inne : **cyklosporyna**, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, oraz plazmafereza (inhibitory JAK, inhibitory IL-5, IL-5R)

Trwałe wykwitę polekowe

Trwałe wykwity polekowe (fixed drug eruption, erythema fixum)

ETIOLOGIA

- **sulfonamidy,**
- **niesteroidowe leki przeciwzapalne,**
- **barbiturany,**
- **tetracykliny,**
- **karbamazepina**
- **.....**

Trwałe wykwity polekowe. Obraz kliniczny

- **owalne, ostro odgraniczone wykwity rumieniowe** (niekiedy z ciemniejszą częścią środkową wykwitu)
- **niekiedy rumieniowo-obrzękowe**
- **rzadko odmiana pęcherzowa i o układzie liniowym**
- **lokalizacja: skóra, błony śluzowe**
- **po 7–14 dniach od pierwszej ekspozycji na lek stosowany ogólnie,**
- **po kolejnych ekspozycjach w krótszym czasie**

Trwałe wykwyty polekowe

- **ustępują z długo utrzymującymi się przebarwieniami**
- **nawracają w tej samej lokalizacji**

Postacie kliniczne

bez przebarwień- (pseudoefedryna,
NLPZ,) częściej niż typowa postać-
zmiany symetryczne, >10 cm

mnogie zmiany- rozsiane, tułów i
kończyny, (uogólnianie)

układ linijny

błony śluzowe i czerwień wargowa-
często bez przebarwień, jama ustna-
podniebienie, język

z wykwitami pęcherzowymi

Uogólniona postać pęcherzowa FDE (generalized bullous fixed drug eruption)

- **typowo dodatni wywiad (nawrotowe zmiany jako czynnik ryzyka rozwoju postaci uogólnionej)**
- **nietypowe zajęcie błon śluzowych**
- **dość ostro odgraniczone zmiany skórne**
- **rzadko objawy ogólne**

Trwałe wykwity polekowe. Choroby o podonym obrazie klinicznym

- **przebarwienia pozapalne**
- **znamiona barwnikowe**
- **zmiany po ukąszeniu owadów**
- **liszaj płaski barwnikowy**

Diagnostyka

- **Test prowokacji**

< 3 zmian - dawka standardowa →

zwiększenie do podwójnej dawki dobowej

> 3 zmian lub zmiany śluzówkowe - 20%

dawki dobowej → zwiększanie dawki o

10% do podwójnej dawki dobowej

Trwałe wykwity polekowe. Postępowanie

- **odstawienie leku**
- **niekiedy glikokortykosteroidy zewnętrznje**
- **ewentualnie test prowokacji**
- **uogólniona postać pęcherzowa-
glikokortykosteroidy ogólnie,
cyklosporyna**

- najczęstsze zmiany indukowane lekami to **osutki polekowe** z wielopostaciowymi wykwitami, przypominającymi zmiany skórne w chorobach zakaźnych
- **ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)** jest polekową dermatozą o nagłym początku, przebiegającą z rozszianymi wykwitami krostkowymi
- **zespół DRESS** to ciężka reakcja polekowa ze zmianami narządowymi i eozynofilią
- **trwałe wykwity polekowe** są to zmiany nawracające w tej samej lokalizacji i ustępujące z długo trwającymi przebarwieniami