

Přeloženo:

Jitka Poláková

Czech Society of Allergology and Clinical Immunology

Sazba:




Chiara Tontini

Italian Association of Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO)



POSITION PAPER

EAACI position paper – klasifikace kožních manifestací lékové hypersenzitivity

Knut Brockow¹  | Michael R. Ardern-Jones^{2,3} | Maja Mockenhaupt⁴ |
 Werner Aberer⁵ | Annick Barbaud⁶ | Jean-Christoph Caubet⁷ | Radoslaw Spiewak⁸ |
 María José Torres⁹  | Charlotte G. Mortz¹⁰ 

¹Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Technical University of Munich, Munich, Germany

²Department of Dermatology, Southampton General Hospital, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

³Department of Dermatoimmunology, Sir Henry Wellcome Laboratories, Clinical, Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

⁴„Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen“ (dZ), Department of Dermatology, Medical Center and Medical Faculty, University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁵Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁶Department of Dermatology and Allergology, Tenon Hospital (AP-HP), Sorbonne Universities, Pierre et Marie Curie University, Paris 6, France

⁷Pediatric Allergology Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁸Department of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁹Allergy Unit, IBIMA- Regional University Hospital of Malaga-UMA, Aradyal, Malaga, Spain

¹⁰Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital, Odense, Denmark

Korespondence: Knut Brockow, Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Technical University of Munich, Biedersteiner Str. 29, 80802 München, Germany (knut.brockow@tum.de).

Abstrakt

Reakce lékové přecitlivělosti (DHRs – drug hypersensitivity reactions) jsou běžné a kůže je zdaleka nejčastěji postiženým orgánem s širokým spektrem typů kožních reakcí. Diagnostika kožních DHRs (CDHR – cutaneous drug hypersensitivity reaction) může být obtížná z důvodu široké diferenciální diagnostiky. Správná klasifikace je důležitá pro správnou diagnostiku i léčbu. Účelem tohoto doporučeného postupu je poskytnout přesnou definici a základ nutný pro správnou klasifikaci CDHR.

1 | ÚVOD

Kožní lékové reakce (DHRs) postihují více než 7 % obyvatel a jsou obávanou komplikací ze strany lékařů i pacientů.^{1,2} Kůže je zdaleka nejčastěji postiženým orgánem^{1,3} s širokým spektrem reakcí s rozdílnou morfologií, chronologií a mechanismy.⁴ Různé jednotky mají nejen unikátní klinické rysy, ale i vlastní provokující léky, jiné diagnostické metody a management. Popsali jsme jednotlivé jednotky, kde jsou jasné rozdíly v klinické manifestaci a

prognóze, např. FDE (fixní léková erupce), DRESS (poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky), SJS/TEN (Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza) a anafylaxe. U benigních exantémů byl učiněn pokus o dílčí klasifikaci (např. morbilliformní, lichenoidní nebo makulopapulární), ovšem tyto termíny jsou pouze popisné, protože neexistuje žádný důkaz o patologických nebo prognostických dopadech na rozlišení benigních fenotypů. Tudíž jsme se rozhodli označovat všechny benigní exantémy jako makulopapulární exantémy (MPE). Chybná klasifikace může snadno vést k chybným

diagnostickým závěrům a následnému chybnému managementu. Tento guideline se zaměřuje na klinické manifestace DHR a má usnadnit správnou diagnostickou klasifikaci. V souladu s doporučením mezinárodního konsensu lékové alergie používáme termín DHR pro objektivně reprodukovatelné symptomy nebo známky vyvolané expozicí konkrétnímu léčivu v dávce tolerované normální osobou, které klinicky připomínají alergii, a soustředíme se na kožní DHR (CDHR).¹ Ostatní termíny používané pro CDHR nomenklaturu jsou vysvětleny v tabulce S1.

Tento doporučený postup si klade za cíl pomoci všem klinikům pracujícím s DHR a to poskytnutím přístupu potřebného pro lékaře ke správné klasifikaci CDHR. Především jsme zahrnuli precizní definici CDHR, která se doufáme stane standardním nástrojem pro referenci. Stejně tak jsou v doporučením postupu zahrnuta kritéria, kdy myslet na DHR, přehled a klasifikace CDHR, detailní popis klinických morfoloických aspektů na kůži, rozdíly mezi kopřivkou a exantémem, diferenciální diagnostika, jak rozeznat rozdílné formy CDHR, varovné příznaky a důležité úvahy pro diagnózu a management.

Další část doporučeného postupu je zaměřena na pacienty, na standardizovaný a lepší popis jejich kožních manifestací, a stejně tak jsou shrnuty důležité informace, které by měl pacient od lékaře obdržet. Nakonec je přiložen dotazník pro hodnocení kožních reakcí.

2 | MATERIÁL AND METODY

Tímto doporučeným postupem byla Evropskou akademií alergologie a klinické imunologie (EAACI) pověřena pracovní skupina pro klasifikaci kožních lékových alergií. Je založen na evidenci, stejně jako na odborné expertíze. Přípravy zahrnovaly průzkum literatury na Medline se zaměřením na hesla uvedená v tabulce S1. Omezili jsme obsah tohoto článku na CDHR po systémovém podání. V průběhu tvorby tohoto guidelineu proběhla jednotlivá setkání v Mnichově v listopadu 2016, v Curychu v březnu 2017 a v Helsinkách v červnu 2017. Komentáře a návrhy byly zavzaty po pečlivém uvážení a odsouhlasení celou skupinou.

3 | POPIS KOŽNÍCH DHRS

3.1 | Jak klasifikovat kožní DHRS

Správná klasifikace CDHR do dobře definovaných jednotek úzce závisí na pečlivém klinickém vyšetření a správném popisu morfoloických jednotek na kůži. Protože kožní léze představují esenciální základ pro pozdější diagnózu jsou podrobněji popsány a shrnuty na obrázku S1 a v tabulce S2. Kromě toho jsou v tabulce 3 uvedeny dermatologické termíny používané pro morfoloický popis.

Reakce lékové přecitlivělosti jsou rovněž klasifikovány dle chronologie. Okamžité (akutní) DHRS odpovídají kopřivce, angioedému a/nebo anafylaxi vznikající téměř vždy v průběhu první hodiny a neakutní (opožděné) exantémy vznikající za déle než 6 hodin, nejčastěji do 24 hodin po užití léčiva. Zatímco morfoloické klasifikace z popisu primární

léze a klinického obrazu zůstávají nejdůležitější, někdy chronologie dává bližší návod k diagnóze nebo pomůže vyloučit CDHR či rozlišit mezi jednotlivými CDHR. Například chronologie je velmi nápomocná v rozlišení mezi kopřivkou a brzkými MPes (Tab. 1). Je důležité mít na paměti, že post hoc anamnéza chronologie je potenciálně nespolehlivá, protože závisí na informaci podané pacientem. Morfologie je více spolehlivá, pokud je provedena zkušeným lékařem v akutní fázi, ale musí být popsána a klasifikována správně. Rozsah onemocnění může být popsán jako generalizovaný (široce rozšířený, nevynechává větší okrsky kůže), diseminovaný (postiženy jsou jednotlivé okrsky kůže) nebo lokalizovaný (limitované na omezenou plochu kůže).

3.2 | Klinické fenotypy generalizovaných nebo diseminovaných DHR

3.2.1 | Urtika, angioedém a anafylaxe

Kopřivka je charakterizována náhlým výsevem kopřivkových pupenů (cirkumskriptních oblastí elevovaného erytému a edému svrchní vrstvy dermis) v rozdílném počtu a velikosti s nebo bez angioedému (obrázek 1 a 2).⁵ Pupyeny mohou být lokalizované kdekoli na těle. Kopřivka má pomíjivý charakter, kůže se navrácí do původního vzhledu obvykle do 24 hodin,⁵ ale charakteristické je neustálé objevování a mizení nových lézí.⁶

Pokud je edém větší a zasahuje hlubší vrstvy dermis ± subkutánně, nazývá se angioedém. Angioedém často postihuje obličej (tváře, oční víčka, rty nebo uši) nebo genitál, ale také bukalní sliznice, jazyk, larynx a farynx. Je často provázen bolestivostí a pocitem tepla spíše než svěděním. Mizení je pomalejší než u pupenů a může trvat i několik dní.⁷ Kopřivka a angioedém jsou přítomny současně přibližně v polovině případů.

Kopřivka a angioedém mohou být doprovázeny systémovými příznaky (obvykle kardiovaskulárními či respiračními), potom se jedná o anafylaxi⁸ a může dojít k respiračnímu selhání, šoku a smrti.⁹ Anafylaxe nejčastěji přichází spolu s kožními lézemi jako jsou kopřivka nebo generalizovaný flush, avšak zřídka se může vyskytnout i bez nich. S léky asociovaná kopřivka, angioedém nebo anafylaxe obvykle začínají v průběhu 1 hodiny od požití léku. Nicméně samotný angioedém (bez kopřivky) indukovaný jako nežádoucí účinek blokády angiotensin-konvertujícího enzymu může začít po měsících i letech léčby, avšak v tomto případě se nejedná o skutečnou „hypersenzitivní“ reakci.

3.2.2 | Diseminované a generalizované exantémy

Exantém není onemocnění, ale popis klinického obrazu. Neexistuje konsensuální definice exantému. Lékařské slovníky ho definují jako jakoukoli vyrážku, široce rozšířenou vyrážku, nebo jako rychle vznikající vyrážku, která může být klinickým obrazem infekčního onemocnění. V řečtině exanthema (ἐξάνθημα exánthēma) znamená „kvetoucí“ nebo „pučící“ zdůrazňující náhlý výskyt a změnu barvy erupcí. My definujeme exantém jako akutní výsev mnohočetných malých kulatých až oválných erytematózních makul a/nebo papul s různým stupněm splyvání v široké distribuci.

T A B L E 1 Typické čas. intervaly mezi zahájením léku a vznikem prvních symptomů

Hypersenzitivní reakce	Čas. interval od užití léku do reakce	Nejčastější vyvolávatele	Podíl případů způsobených léky
Urtika/angioedém ^a , anafylaxe	Typicky do 1 h ^a	Penicilin Cefalosporiny NSAID	Často spontánní nebo neindukované léky
SJS/TEN	4–28 d po zahájení užívání ^b	Allopurinol, některá antiepileptika Antibakteriální sulfonamidy Nevirapin Oxicamová - NSAID	Většinou způsobené léky
AGEP	1–12 d po zahájení užívání ^c	Beta - laktamová antibiotika Makrolidy Diltiazem Terbinafin (Hydroxy -) Chloroquine	Drtivá většina polékové
Vasculitida	7 - 21 d po zahájení užívání	Beta - laktamová antibiotika NSAID Antibakteriální sulfonamidy	Zřídka polékové
DRESS	2–8 t po zahájení užívání	Některá antiepileptika Allopurinol Dapson Antibakteriální sulfonamidy	Drtivá většina polékové
SDRIFE ^d	Až 7 d	Beta - laktamová antibiotika	Drtivá většina polékové
MPE	4–14 d po zahájení užívání ^e	Antibiotika Antiepileptika Allopurinol NSAID	Často infekční exantémy, exantematózní onemocnění
FDE	30 min - 8 h po readministraci	Antibakteriální sulfonamidy, NSAID Barbituráty Tetracykliny Karbamazepin Metamizol	Drtivá většina polékové
Systémová fotoalergická reakce	Dny - roky	NSAID Promethazin Chlorpromazin	Většinou způsobené léky

AGEP, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza; DRESS, poléková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky; FDE, fixní léková erupce; MPE, makulopapulární exantém; NSAID nesteroidní antiinflatomní léky; SDRIFE, symetrický léky způsobený intertriginózní a flekční exantém; SJS, Stevens - Johnsonův syndrom; TEN, toxická epidermální nekrolýza.

^aACE (angiotensin - konvertující enzym) inhibitory specificky indukují angioedém, neasociovaný s urtikou, který může začít i po měsících nebo letech užívání.

^bNěkdy déle u allopurinolu.

^cVětšinou 1–2 d u antibiotik, často 7–12 d u ostatních léků.

^dSystémová reaktivace ACD.

^e Čas. interval u opak. reakcí je typicky kratší v porovnání s první reakcí. U makulopapulárních polék. erupcí typicky po 1–4 d, typický čas. interval pro opakované reakce nebyl zkoumán u AGEP, SJS, TEN a DRESS.

Zdroj: Adaptováno z Brockow et al.⁴⁸

Jednotlivé léze přetrvávají několik dní (v kontrastu ke kopřivkovým pupenům, které mizí rychleji). Předtím než je diagnóza uzavřena jako MPE, by měly být vyloučeny ostatní jednotky provázené puchýři, pustulami či specifickou distribucí (Tab. 2, obrázek 1 a 2).

Bulózní exantémy

Malé izolované puchýřky a pustuly se mohou vyvinout u jakéhokoli MPE. Závažnější bulózní jednotky se nazývají SJS a TEN. SJS a TEN jsou považovány za různé závažné varianty stejného onemocnění

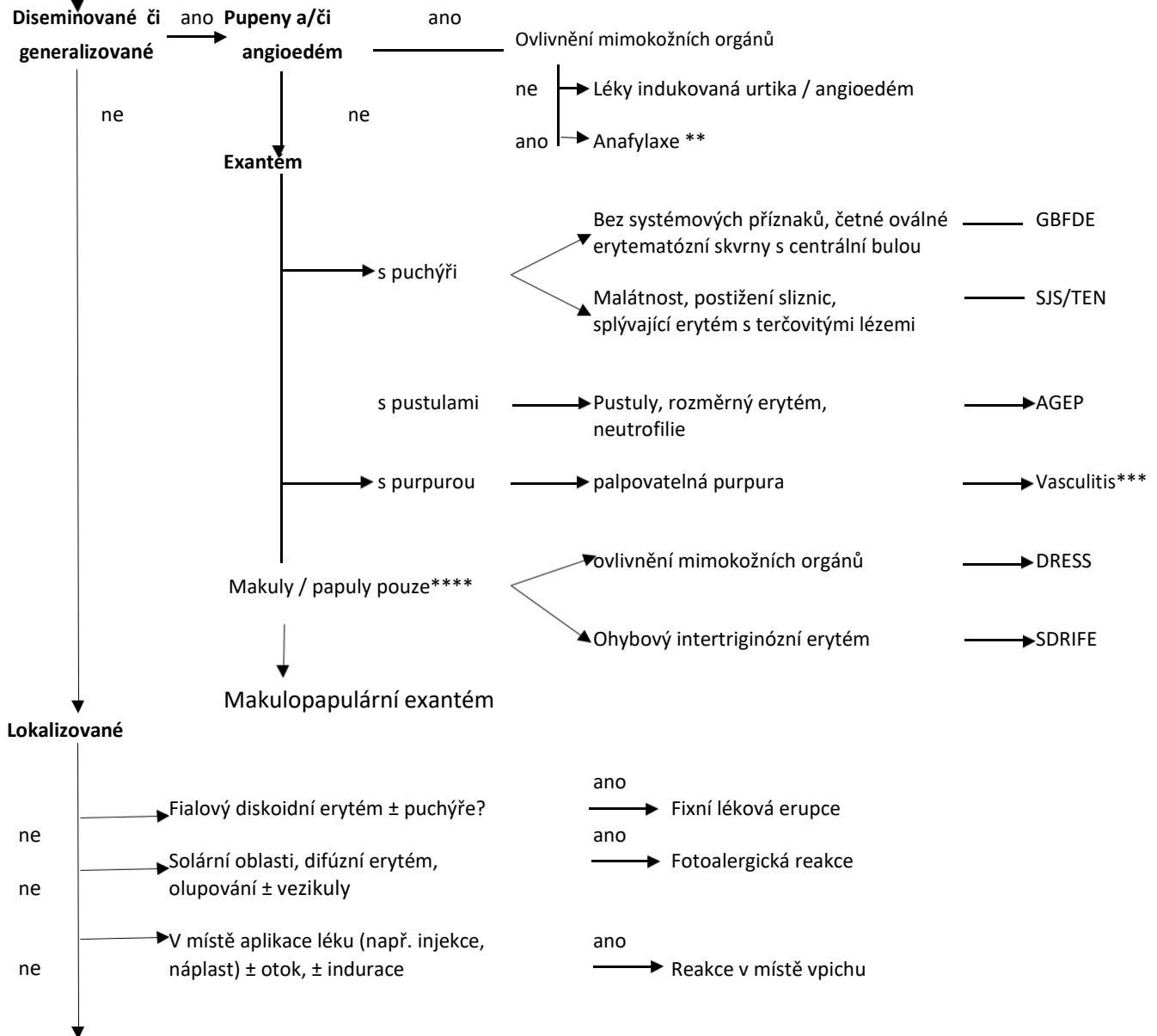
nedávno označeného jako epidermální nebo epitelální nekrolýza (EN),¹⁰ a musí být odlišeny od erythema multiforme majus (EM se slizničními projevy, EMM), EMM se projevuje typickými terčovitými lézemi s nebo bez vyvýšených atypických terčovitých lézí, jakékoli minimální oddělení epidermis je situováno do velmi malého středu těchto terčů a tyto léze nesplyvají. EMM je často omezeno na končetiny, ale někdy může být diseminované. Naproti tomu léze u SJS/TEN jsou makulózní a atypické (nesoustředné) terče, které splyvají a vytvářejí se na nich puchýře vedoucí k odloučení kůže různého rozsahu. Hemoragické eroze mukózních membrán

Podezření na kožní polékovou hypersenzitivní reakci

Zvážení diferenciálních diagnóz (viz kapitola dif. diagnostiky, Tab. S5)

Kompatibilita časové osy expozice léku (viz Tab. 1)

Kompatibilní klinický obraz (viz Tab. 2)



Zvažte jiné diagnózy jako alergickou kontaktní dermatitidu, kontaktní urtiku (viz kapitola dif. diagnostiky)

O B R Á Z E K 1 Algoritmus pro kožní polékové hypersenzitivní reakce. *Toto je názorný algoritmus zaměřující se na nejdůležitější jednotky systémových účinků léků, ale není vyčerpávající stran doporučených diagnostických procedur. **Kritéria anafylaxe viz Muraro A, et al. Allergy 2014; 69: 1026–1045. ***Čistě léky indukovaná vaskulitida je vzácná, ale může komplikovat jiné hypersenzitivní reakce.

****Ojedinělé/minimální vezikuly, pustuly, purpura nebo ekzém se mohou objevit ve vybraných případech u makulopapulárního exantému nebo polékové reakce s eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS) a nemusí korespondovat s výše uvedeným

a horečka jsou přítomny v obou případech, a proto nejsou kritériem pro rozlišení.¹¹ EMM je převážně, i když ne výhradně způsobeno infekcí (zejména virovými respiračními nebo mycoplasma pneumoniae) a je často provázeno chřipkovitými příznaky. Případy SJS/TEN jsou v naprosté většině způsobeny léky.

SJS/TEN typicky začínají malými puchýřky vznikajícími na fialových makulách a atypických plochých terčovitých lézích, které jsou široce rozšířené a obvykle predominantně na trupu. Kůže může být bolestivá. Bulózní léze se vyvíjejí rychle, často do 12 hodin, na kůži i sliznicích (ústní, nosní, konjunktivální, genitální, anální).



O B R Á Z E K 2 Klinický obraz kožních polékových hypersenzitivních reakcí. A: Urtika s pupeny perzistujícími <24 h na jednom místě, B: Stevens - Johnsonův syndrom s mukózními erozemi a krustami a atypickými terčovitými lézemi a makulami se splyvajícími bulami a erozemi, C: Generalizovaná bulózní fixní léková erupce s centrálními bulami na ostře ohraničeném lividním erytému, D: Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza s povrchovými pustulami na erytému, E: Vaskulitida s palpovatelnou purpurou, F: Poléková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky s rozsáhlými erytematózními infiltrovanými lézemi, G: Symetrický léky způsobený intertriginózní a flekční exantém s intertriginózní distribucí, H: Makulopapulární exantém s rozsáhlou erupcí makul a papul, I: Reakce v místě vpichu s indurovaným lividním plakem po subkutánní injekci léku

T A B U L K A 2 Typické klinické manifestace kožních polékových hypersenzitivních reakcí

	Primární léze a typické rysy	Distribuce	Další důležité symptomy/nálezy/komplikace	Diagnostické testy
Urtika	Pupeny	Jednotlivé nebo rozsáhlé pupeny	Eventuálně konkomitantní angioedém, pozor na anafylaxi	Klinický obraz, trvání pupenů
Angioedém	Hluboký otok	Obvykle obličeje (oční víčka, rty), méně často končetiny a genitálie Často asymetrický	Eventuálně konkomitantní urtika, pozor na anafylaxi, ovlivnění laryngu, epiglottis - > obstrukce horních cest dýchacích (stridor)	Klinický obraz
SJS/TEN ^a	Šedě červené makuly a ploché atypické terčovité léze s puchýři na vršku	Izolované léze/splývající léze	Prodromální horečka, symptomy horních cest dýchacích Postižení sliznic Obvykle systémové příznaky	Klinický obraz, histologie (subepidermální puchýře, nekróza v plně šíři, imunofluorescence negativní)
GBFDE	Erytematózní ostře ohraničené skvrny/plaky s puchýři	Široké léze s velkými okrsky nepostižené kůže	Sliznice mohou být postiženy Bez systémových příznaků	Klinický obraz (často bez postižení sliznic, bez systém. příznaků)
AGEP	Pustuly na edematózním erytému	Typicky začínají na obličeji nebo v intertriginózních oblastech, diseminace v průběhu hodin	Horečka Leukocytóza, neutrofilie, může být tranzitní selhání ledvin	Klinický obraz, stěr na bakterie (sterilní pustuly)
Vaskulitida	Purpurové papuly	Primárně dolní končetiny	Může být ovlivněn systém. orgánů, hemoragické a/či nekrotické léze	Klinický obraz (purpura), Histologie (leukocytoklasty)
DRESS	Variabilní: makuly, papuly, malé povrchové pustuly, či vezikuly, podobné ekzému, terčovité léze, purpura	Obličeje, horní trup, končetiny, široce rozšířený	Horečka Eosinofilie Lymfadenopatie Hepatitida, myokarditida, intersticiální pneumonitida a nefritida, tyroiditida, artritida	Klinický obraz, krevní diferenciál a abnormality orgánových funkcí, lymfadenitida
SDRIFE	Ostře ohraničený erytém	Flekční a intertriginózní oblasti	Obvykle bez systémových příznaků	Klinický obraz (ovlivnění kožních záhybů)
MPE	Makuly, papuly	Trup > končetiny	Může být doprovázen mírnou teplotou, pruritem a eosinofilií	Klinický obraz, krevní testy (chybí ovlivnění systém. orgánů)
FDE	Erytematózní makuly, plaky	Solitární nebo ojedinělé léze	Při readministraci se objevuje na stejném místě	Klinický obraz (typický vyvolávající činitel)
Systémová fotoalergická reakce	Dermatitida	Solární oblasti, může se šířit	Nezniká ihned po oslunění pokožky (zpoždění)	Klinický obraz (slunci exponovaná místa), Fotopatch test
Reakce v místě vpichu	Erytematózní plaky	V místě aplikace injekce	Bez systémových příznaků V extrémních případech může progredovat do MPE	Klinický obraz (anamnéza injekce)

AGEP, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza; DRESS, poléková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky; FDE, fixní léková erupce; GBFDE, generalizovaná fixní léková erupce; MPE, makulopapulární exantém; SDRIFE, symetrický léky způsobený intertriginózní a flekční exantém; SJS, Stevens - Johnsonův syndrom; TEN, toxická epidermální nekrolýza.
Diagnostické detaily v textu.

^a Odlučování kůže SJS < 10%, SJS/TEN překryv 10% - 30%, TEN > 30%.

Pacienti jsou těžce nemocní a často vyvinou horečku. Oblast splývajících bul vedoucích k oddělení kůže je <10% (počítáno jako u popálenin) celkového povrchu těla u SJS, 10%-30% u SJS/TEN překryvného syndromu a >30% u TEN. Nikolského znamení je pozitivní (tlakem prstu způsobíme vznik puchýře). Mortalita je vysoká (9% u SJS, 29% u SJS/TEN, 48% u TEN) a převážně závisí na věku pacienta a rozsahu postižení kůže.¹² Kromě toho je prognosticky důležitá doba do vysazení příčinného léku.¹³ Typická doba latence mezi první dávkou léku a vznikem SJS/TEN jsou 4 dny až 4 týdny, ale může to být až 8 týdnů pro léky s dlouhým poločasem. Mezi léky nejčastěji se podílející na vzniku

SJS/TEN patří allopurinol, sulfonamidová antibiotika zahrnující sulfasalazin, některá antiepileptika (karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, fenytoin), nevirapin a oxycamová nesteroidní antiflogistika.¹⁴

Někdy mohou vzniknout multilokulární FDEs. Pokud jsou bulózní a široce rozšířené po celém těle nazývají se generalizovaná bulózní fixní léky vyvolaná erupce (generalized bullous fixed drug eruption, GBFDE). Na rozdíl od pacientů se SJS/TEN

pacienti s GBFDE nemají systémové příznaky, léze jsou jasně ohraničené a sliznice jsou postiženy zcela výjimečně nebo pouze minimálně. Na rozdíl od SJS/TEN byl vyvolávající lék již v minulosti užíván a tolerován (senzibilizace) a často jsou hlášeny předchozí mírnější epizody. Nicméně stále se opakující události mohou zvýšit závažnost reakcí vedoucí k podstatnému zvýšení úmrtnosti u starších pacientů (až na 22%).¹⁵

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Náhly vznik diseminovaných nonfolikulárních malých sterilních pustul na podkladě široce rozšířeného splyvajícího exantému je charakteristickým znakem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Často jsou zasaženy intertriginózní oblasti a trup. Pustuly mohou splyvat a formovat rozsáhlé povrchové odlučování kůže nesprávně interpretované jako progresse do SJS/TEN. Pacienti mají horečku, leukocytózu s neutrofilii a někdy mírnou eosinofilii v periferní krvi. Většinou nejsou poškozeny vnitřní orgány, ale mohou být postiženy u starších pacientů. Mizení erupcí je asociováno s typickým olupováním pustul a někdy extenzivním olupováním kůže. Mortalita jsou 4% a jedná se hlavně o starší pacienty. Léčiva vysoce riziková stran vzniku AGEP jsou aminopeniciliny, cefalosporiny, makrolidy a ostatní antibiotika, ale také terbinafin, (hydroxy)chloroquin a diltiazem. Reakce se obvykle vyvine po 1-2 dnech po systémovém užití antibiotik, ale u jiných léčiv, např. diltiazemu, potřebuje delší čas (až 11 dní).¹⁶

Vaskulitidy

Léky jsou často podezřelé z vyvolání vaskulitidy, avšak málokdy se podezření potvrdí.^{17,18} Nejčastější typ léky indukovaná cytoklastická vaskulitida se projevuje palpovatelnou purpurou, petechiemi, bulami, které mohou vést k nekróze a je nerozpoznatelná od vaskulitidy z jiných příčin. Pokud je doprovázena horečkou, artralgiemi, hematurii nebo proteinurii stejně jako lymfadenopatií přichází v úvahu i sérová nemoc. Reakce podobné sérové nemoci byly částečně popsány u dětí po užití cefacloru.¹⁹

Poléková reakce s eosinofilii a systémovými příznaky

Poléková reakce s eosinofilii a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) je závažný stav, který často začíná jako MPE s postižením vnitřních orgánů. Typické je centrální zarudnutí a otok v obličeji. Většinou jsou přítomny horečka, malátnost a lymfadenopatie. V periferní krvi často nalézáme eosinofilii, leukocytózu a atypické lymfocyty. Může být přítomna i agranulocytóza a anémie. Obvykle nalézáme i další postižení vnitřních orgánů, nejčastěji hepatitidu s elevací jaterních enzymů (dvojnásobek normy nejméně po dobu 2 dnů). Méně často jsou postiženy jiné vnitřní orgány, např. nefritida, pneumonitida, kolitida a pankreatitida nebo artritida. Exantém typicky začíná poměrně pozdě po první dávce léku (2-12 týdnů). Stejně jako SJS/TEN a většina případů AGEP i DRESS většinou vzniká v průběhu prvního kontinuálního podávání léku.

Hlášená mortalita se liší a je obvykle spojena s jaterním selháním, ale ve velké řadě přísně ověřených případů DRESS byla 2%.²⁰ Nicméně prolongované průběhy a opakovaná vzplanutí jsou běžná i po vysazení vyvolávajícího léku.

Toto bývá spojováno s reaktivací herpetických virů (human herpes virus 6/7, virus Epstein-Baarové, cytomegalovirus), které jsou běžně zjišťovány u DRESS. Léky s vysokým rizikem vzniku DRESS zahrnují antiepileptika (např. karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital a fenytoin), minocyklin, allopurinol a dapson. V nedávné studii byly allopurinol a karbamazepin zodpovědný za 38% případů DRESS.²⁰

Symetrický léky způsobený intertriginózní a flekční exantém

Symetrický léky způsobený intertriginózní a flekční exantém (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthem, SDRIFE) Jedná se o MPE s charakteristickým distribučním vzorcem postihujícím flekční strany končetin a intertriginózní oblasti. Typicky nalézáme ostře ohraničený erytém perigenitální a perianální oblasti, stejně jako axil a jiných intertriginózních záhybů. Muži jsou postiženi častěji než ženy. Mohou být pozorovány ojedinělé pustuly, a tím pádem určitý překryv s AGEP. Pacienti obecně nemívají jiné systémové příznaky. Často vidáme postexantematózní olupování kůže. Nejčastější příčinou SDRIFE jsou aminopeniciliny.⁶

Makulopapulární exantém

Nejčastější DHRs jsou MPE.^{21,22} MPE se obvykle objevují mezi 4. a 14. dnem po zahájení užívání léku. Nicméně u senzibilizovaných pacientů se prvotní symptomy mohou objevit do několika hodin a vyvinout se do typického exantému po 1-2 dnech. MPE taktéž mohou vzniknout i několik dní po ukončení léčby. Typickými primárními lézemi jsou erytematózní makuly a infiltrované papuly. Trup a proximální končetiny jsou postiženy nejčastěji symetricky. Nicméně široce rozšířené exantémy mohou generalizovat, splyvat a přejít do erytrodemie. V raných fázích nedochází k šupení, deskvamace je běžná v pozdější čistící fázi. Sliznice normálně zasaženy nejsou. Typický je pruritus. Občas se mohou vyskytnout mírné systémové příznaky a horečka. Je důležité mít na paměti, že exantémy s makulami a papulami mohou být brzkou prezentací závažných forem CDHR (např. DRESS, SJS/TEN), což se většinou ukáže do 48h (viz varovné příznaky).

Rozlišení MPE od ostatních diseminovaných a generalizovaných exantémů

Je důležité si uvědomit, že MPE je v podstatě diagnóza per exclusionem. I když pacienti s MPE mohou mít horečku, mírné celkové symptomy nebo vzácně minimální vezikuly nebo pustuly, nikdy však nemají typické rysy ani jednoho z výše uvedených závažných syndromů (jak byly výše popsány). Proto musí být průběh MPE v iniciální fázi pravidelně monitorován, aby byly vyloučeny brzké známky DRESS, SJS/TEN nebo AGEP. Diagnóza je stanovena na základě benigního průběhu a klinického obrazu.

Existují případy, které vykazují vlastnosti dvou různých výše uvedených syndromů, např. DRESS a SJS/TEN, AGEP a SJS/TEN nebo AGEP a SDRIFE, nebo některého z nich a MPE. Nedoporučujeme rutinně používat termín „overlap“, doporučuje se používat jednu diagnózu založenou na nejdůležitějších klinických rysech, i když to u některých pacientů může být obtížné.

3.3 | Lokalizované reakce

3.3.1 | Fixní lékové erupce

Fixní lékové erupce se projevují charakteristickými erytematózními až nafialovělými plaky, které mohou vytvořit centrální bulu. Tyto léze vznikají vždy na stejném místě do <2 dnů od reexpozice vyvolávajícímu léku. Po lézi zůstávají reziduální hyperpigmentace. Můžou se objevit i mnohočetné bulózní fixní lékové reakce (viz GBFDE výše).

3.3.2 | Systémová fotoalergická reakce

Fotoalergická a fototoxická reakce na systémově podané léčivo se vyvíjí po požití senzibilizujícího léku a expozici světlu, které spouští imunitní nebo fototoxickou odpověď. Fotoalergické reakce jsou způsobeny vazbou imunitního systému a fotohaptenu. Fototoxické reakce jsou způsobené epidermálním foto-oxidativním stresem indukovaným lékem a nejedná se o klasickou hypersenzitivitu. Systémová fotoalergie se projevuje dermatitidou (ekzémem) převážně na sluncem exponovaných místech (může se rozšířit i na neosluněné části), zatímco fototoxická reakce imituje spálení sluncem (ostře ohraničený erytém s nebo bez vezikul a puchýřů a následně hyperpigmentace). Nástup fotoalergie po expozici léku se liší od několika dní až po 3 roky denního užívání léku.²³⁻²⁶ Tato variabilita může být dána faktem, že vývoj fotoalergie je také závislý na vysoce nepredikovatelné dávce provokujícího světla. Odlíšení fotoalergické a fototoxické reakce může být obtížné a často vyžaduje odborné posouzení. V případě fotoalergické reakce jsou hranice postižených oblastí typicky méně ostře ohraničené, s erytémem, edémem a papulami často se šířícími na neosluněná místa pokožky. U erupcí často vidíme zhoršující se „crescendo“ vzorec trvající několik dní i po ukončení expozice, naopak fototoxická reakce obvykle odezní ihned po vyloučení provokujícího faktoru (lék, světlo).²⁴ Fotopatch testy s podezřelým lékem jsou zásadní k určení diagnózy.²⁷

3.3.3 | Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu jsou typicky oddálené indurované svědivé erytematózní skvrny nebo plaky, někdy edematózní opuchliny vyvíjející se několik hodin až dní po intramuskulárním nebo subkutánním podání léku.²⁸ V extrémních případech se může vyvinout MPE v případě pokračování aplikace léku. U více závažných reakcí se mohou objevit vezikuly nebo buly, nekrózy nebo ulcerace.

3.4 | Specifické klinické reakční vzorce na chemoterapeutika a biofarmaka

Chemoterapie a biofarmaka jsou asociovány s kopřivkou a anafylaxí (často vyvolané solemi platiny,²⁹ taxany³⁰ a biologikami jako jsou cetuximab, infliximab nebo rituximab).

Navíc chemoterapeutika a biofarmaka mohou vést k celé řadě CDHR s odlišným klinickým a časovým průběhem charakteristickým pro jednotlivá léčiva. Navzdory tomu, že závažné kožní reakce jako SJS/TEN nebo DRESS jsou vzácné, projevy kožní toxicity jako jsou alopecie a stomatitida jsou časté u mnohých chemoterapeutik. Navíc je důležité si uvědomit, že mnoho moderních chemoterapeutik je asociovaných s imunologicky mediovány ale nealergickými kožními lékovými reakcemi. Plný přehled těchto reakcí je nad rámec tohoto textu, avšak vybrané důležité problémy jsou probrány: (a) Antiangiogenní agens jako sorafenib mohou způsobovat hand-foot syndrom, léze podobné ekzému a palmoplantární erythrodysestesie.³¹ (b) Hand-foot syndrom je specifická CDHR, která začíná 2 dny až 3 týdny po chemoterapeutickém cyklu zarudnutím a brněním nebo pocity pálení dlaní a plosek, vyvíjí se symetrický, ostře ohraničený erytém dlaní a plosek a může zahrnovat bolestivé puchýře, fisury a edém. Léze se mohou rozšiřovat na zbytek těla, nejčastěji do intertriginózních zón (např. axily, třísla). (c) Dermatózy charakteru prasknutí bičem jsou svědivé erytematózní lineární pruhy vznikající po nebo bez indukce škrábáním, které se hojí hyperpigmentacemi na trupu nebo končetinách³² a mohou se objevit po 12 hodinách až 6 měsících po zahájení chemoterapie (např. bleomycin). (d) Reakce v místě vpichu jsou běžně způsobené injekčními biofarmaky, exantémy jsou méně časté. (e) Checkpoint inhibitory typicky způsobují pruritus a vitiligo. Nicméně klasické CDHR od mírných (MPE) po závažné (např. bulózní lékové erupce) jsou taktéž časté.

(f) Fototoxicita je také běžným problémem zvláště pro erlotinib a vemurafenib. Poslední jmenovaný také často způsobuje folikulitidu, cysty, pruritus a exantémy.^{33,34} 7) Inhibitory receptorů pro epidermální růstový faktor (EGFR) (cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib) mohou způsobovat papulopustulózní erupce (akneiformní rash), které vznikají za 1-2 týdny nebo později. Papuly nebo pustuly mohou být svědivé nebo bolestivé.³⁵ EGFR reakce charakteristicky postihují centrálně obličej, horní hrudník a záda³⁶ a závažnost koreluje s odpovědí onemocnění na léčbu. Mohou se objevit chronické ekzému podobné dermatózy nejčastěji lokalizované na obličejí a končetinách a někdy převážně v solárních oblastech. Xerózy mohou být izolované nebo asociované s erytémem a svěděním.³⁵ Mohou být postižena i kožní adnexa, např. abnormality nehtů, vlasů nebo bolestivá paronychia.

4 | DIAGNOSTICKÉ PROBLÉMY, ÚSKALÍ A VODÍTKA

4.1 | Identifikace klinického obrazu

Velmi důležité a někdy velmi obtížné je odlíšení mezi kopřivkou a exantémem. Diferenciace by měla být na základě odlišných primárních lézí (Tab. S2). Jednotlivé pupeny u kopřivky jsou vždy dočasné a mizí do 24 (-36) hodin, naproti tomu jednotlivé léze u exantému perzistují několik dní, protože jsou zapříčiněné buněčným infiltrátem v kůži. Předléčení kortikoidy nebo antihistaminiky může zmírnit edematózní komponentu ponechávaje pouze makuly u kopřivky.

Je doporučeno obkroužit fixou jednu nebo několik lézí a sledovat jejich perzistenci po 1 nebo 2 dnech. Chronologická informace, monitorování průběhu onemocnění a trvání pupenů (\pm histologie zřídka), jsou nutné k odlišení.

Exantémy mohou být morfologicky rozděleny dle jejich převažujících primárních kožních lézí, tvaru nebo dle podobnosti jiným onemocněním na exantémy makulopapulární, lichenoidní (podobající se lichen planus), urtikariální (podobající se urtice, ale déle trvající léze), morbilliformní (spalničkám podobné), vezikulární (s vezikulami), pustulární (s pustulami), akneiformní (podobné acné vulgaris) (Tab. S4). Všechny tyto léze zahrnujeme pod diagnózu MPE, abychom se vyhnuli zmatku v nomenklatuře, a protože převládající obraz se může měnit v čase, stejně jako nemusí být konzistentní ve všech oblastech kůže.

4.2 | Varovné příznaky

Předně MPE a SJS/TEN nebo DRESS jsou odlišné jednotky a věří se, že závažné CDHR se z perzistujícího MPE nemohou vyvinout. Nicméně v brzkých fázích CDHR (v prvních 2 dnech) mohou MPE připomínat, a proto by se opakovaně měly hledat varovné příznaky svědčící pro těžké CDHR. Specifické brzké známky ukazující na možný vývoj SJS/TEN jsou drobné vezikuly nebo krusty, šedě fialová nebo tmavá barva lézí, bolestivá nebo pálivá kůže a/nebo sliznice, horečka, malátnost. Pokud jsou přítomny hemorhagické eroze sliznic a odlučování kůže reakce je samozřejmě mnohem závažnější a je nutno zvažovat diagnózu SJS/TEN nebo jinou bulózní chorobu. V případě DRESS kožní léze mohou vypadat jako MPE po několik dní, avšak progresse na více než 50% plochy povrchu těla by měla být podnětem k dalším vyšetřením jako jsou opakované kontroly laboratorních hodnot (krevní obraz s diferencíálem, jaterní a ledvinné parametry apod.). Kromě výše jmenovaného i otok obličeje a edematózní a infiltrovaný zánět kůže mohou poukazovat na závažnější reakci. Edém obličeje může vzniknout u DRESS stejně jako u AGEP, k rozlišení může pomoci krevní diferencíál odhalující eosinofilii nebo neutrofilii. U závažných CDHR je málo pravděpodobné, že AGEP bude špatně diagnostikován jako MPE v rané fázi, protože erytém je typicky přítomen na větších plochách, převážně v kožních záhybech a ohybových plochách končetin. Desítky nonfolikulárních pustul se obvykle objevují během 1-2 dnů po vzniku erytému. Akutní horečka nad 38,5°C je typicky u AGEP, DRESS a SJS/TEN, ale zřídka může doprovázet MPE.

U AGEP a SJS/TEN mohou být pozorovány přechodné elevace jaterních enzymů a ledvinných parametrů, ale nejsou diagnostické. Nicméně biochemické abnormality jsou charakteristickými znaky DRESS, kde je jinak sled příznaků poměrně proměnlivý. Většina reakcí začíná kožními erupcemi, následována po několika dnech eosinofilií (občas déle než po 1 týdnu), a ovlivněním jaterních funkcí po dalším týdnu. Proto se doporučuje opakovat laboratorní vyšetření k potvrzení nebo vyloučení DRESS, zvláště pokud jde o rozsáhlé kožní postižení s celkovými příznaky.^{37,38}

4.3 | Diferenciální diagnostika

Pro CDHR existují četné diferenciální diagnózy. Nejdůležitější diferenciální diagnózou pro léky indukované exantémy jsou exantémy způsobené infekcí.^{39,40}

Na populační úrovni je nejčastější příčinou exantému virová infekce, a to zvláště u dětí.⁴¹ Tradičně je popisováno šest klasických infekčních exantémů: spalničky (vir spalniček), spála (Streptococcus sk. A), zarděnky (vir zarděnek), erythema infectiosum (pátá nemoc, parvovirus B19) a exanthema subitum (roseola infantum, šestá nemoc, HHV-6). Dukeho nemoc (pseudoskarlatina, čtvrtá nemoc) již není považována za samostatnou jednotku. Tyto exantémy jsou charakterizovány patognomickými rysy (Tab. S5). „Atypické“ exantémy⁴² způsobené celou řadou virů a bakterií jako je např. Streptococcus jsou ještě častější a obtížně odlišitelné od polékových exantémů zejména proto, že léky jsou v průběhu těchto virových a/nebo bakteriálních onemocnění často podávány. Bylo prokázáno, že naprostá většina exantémů v průběhu antibiotické léčby je způsobena virovou infekcí.^{39,40} Rozlišení mezi těmito a polékovými exantémy v akutní fázi je obtížné. Chronologie vývoje exantému v porovnání s časovým průběhem podávání léku může být nápomocná (Tab. 1). Někdy pomůže histologie, ačkoli je zřídka výhradním diagnostickým nástrojem. Serologie nebo PCR mohou být nápomocné v průběhu diagnostiky, ačkoli konkomitanti akutní infekce úplně nevylučuje možnost lékové hypersenzitivity (např. EBV a hypersenzitivita na amoxicilin).^{39,43} V případech, kde nelze vyloučit CDHR na základě kliniky, je nutné vyloučit užívání léčiva do uzdravení a následně provedení testace lékové alergie, pokud je indikována.¹

Také jiná dermatologická onemocnění umí napodobovat CDHR a musí být rozeznána. Nejdůležitější diferenciální diagnózou pro polékové kopřivky je diagnóza spontánní akutní kopřivky. Kopřivka, angioedém a anafylaxe jsou často vyvolány jinými látkami než jsou léky a mohou se vyskytovat i spontánně (idiopatické). Chronologie je důležitá pro pojetí podezření, že spouštěčem je léčivo (Tab. 1). Akutní kopřivka může být první známkou vyvíjející se anafylaxe. Pokud však kopřivka probíhá po nějakou dobu bez dalšího orgánového ovlivnění, je vývoj v anafylaxi vysoce nepravděpodobný.

Diferenciální diagnostika exantémů zahrnuje psoriázu, lichen planus, ekzém a pityriasis rosea. Charakteristické léze psoriázy jsou stříbřité, s bílými šupinami na ostře ohraničených erytematózních placích, velikosti mince nebo kapkovité léze v typické distribuci na kalvě, extenzorové straně loktů a kolen. Pustulózní varianta psoriázy musí být odlišena od AGEP. Některé léky mohou vyvolávat nebo zhoršovat psoriázu (jako např. beta-blokátory, nebo dokonce TNF alfa blokátory) neimunologickým způsobem.⁴⁴⁻⁴⁶ U osob s genetickou zátěží psoriázou může polékový exantém indukovat vznik psoriázy. Lichen planus je charakteristický fialovými papulami s plochým vrškem upřednostňující zápěstí, předloktí a často bukální sliznici s různými klinickými variantami. Rozlišení mezi lichenoidním polékovým MPE a lichen planus může být náročné.

TABULKA 3 Dotazník polékové hypersenzitivity (zkráceno z 47)

LÉKOVÁ HYPERSENZITIVITA

VYŠETŘUJÍCÍ:

Jméno:..... Pracoviště:..... Protokol č.:.....
 Adresa:..... Tel/Fax/E-mail:..... Datum protokolu:.....

PACIENT:

Jméno:..... Datum narození:..... Věk:.....let
 Váha:.....kg Výška:.....cm
 Povolání:..... Původ:..... Pohlaví: M F
 Rizikové skupiny: Zdravotník Farmaceutický průmysl Zemědělec jiná/specifikujte.....

NYNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ:

.....

LÉKOVÁ REAKCE:

DATUM REAKCE:.....

(Možno označit více možností; případně zdůraznit podržením; pořadí lze označit čísly)

■ **KOŽNÍ SYMPTOMY:**

- Makulopapulární exantém
- Makulózní exantém
- Urtikariální exantém.....
- AGEP (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)
- Ekzematózní exantém.....
- Erythema exudativum multiforme.....
- Bulózní exantém
- Stevens-Johnsonův syndrom/TEN (M. Lyell)
- Fixní lékový exantém
- Purpura -> Počet trombocytů:.....
 palpovatelná hemoragicko-nekrotická
 ovlivnění viscerálních orgánů.....
- Kontaktní dermatitida Topická příčina Hematogenní příčina
-
- Urtikariální vaskulitida
- POUZE** Pruritus
- Urtika
- Angioedém/Lokalizace:.....
- Konjunktivitida
- Jiné/Specifikace:.....

■ **DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA:**

■ **PŘÍSPÍVAJÍCÍ FAKTORY:**

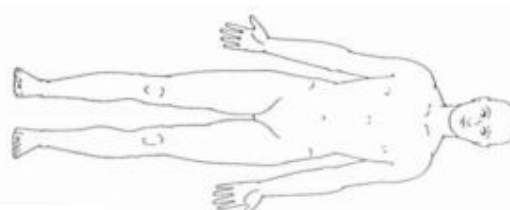
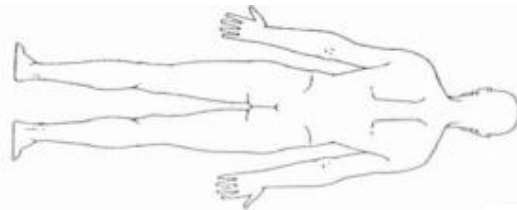
- Virové infekce: Chřipkovitá infekce Jiné:.....
- Horečka
- Podezření na fotosenzitivitu? Ne Ano Neznámé
- Stres
- Fyzická námaha
- Jiné/Specifikace:.....

■ **VÝVOJ:**

Intenzita



■ **EFLORESCENCE:** Distribuce./Dynamika (↑↓).....



generalizované

■ **GASTROINTESTINÁLNÍ A RESPIRAČNÍ SYMPTOMY:**

- Nausea/Zvracení
- Průjem
- Křeče do břicha
- Kašel
- Dysfonie
- Dušnost PEF či FEV1:.....
- Pískoty/Bronchospasmus
- Rýma
- Výtok z nosu
- Kýčání
- Nosní obstrukce
- Jiné/Specifikace:.....

■ **ASOCIOVANÉ SYMPTOMY:**

- Ovlivnění : Jater Ledvin Jiné/Specifikace:.....
- Horečka°C
- Žloutenka
- Bolest/Pálení Lokalizace:.....
- Edém Lokalizace:.....
- Artralgie/Myalgie Lokalizace:.....
- Lymfadenopatie
- Jiné/Specifikace:.....

■ **KARDIOVASKULÁRNÍ SYMPTOMY:**

- Tachykardia Pulse rate:...../min
- Hypotension Blood pressure:..... mmHg
- Collapse
- Arrhythmia
- Other/Specification:.....

■ **PSYCHICKÉ SYMPTOMY:**

- Strach/Panická reakce Vertigo
- Mlloby
- Parestezie/Hyperventilace

■ **INVOLVEMENT OF OTHER ORGANS:**

- (eg. periferní neuropatie, postižení plic, cytopenie, atp.)
-

(Pokračování)

TABULKA 3 Pokračování

- Pocení
 Jiné/Specifikace:.....

■ **KLINICKÝ PRŮBĚH:**

■ Seznam všech užívaných léků včetně volně prodejných, přírodních a potravin s obsahem aditiv v době reakce:

■ **PODEZŘELÉ LÉKY:**

Generický název léku ± aditiva / Indikace:	Denní dávka / Cesta podání / Délka léčby:	Interval mezi dávkou a reakcí	Předchozí léčba tímto lékem:
1. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....
2. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....
3. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....
4. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....
5. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....
6. mg/d;.....;... .. d		<input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/> Neznámá <input type="checkbox"/> Ano -> Symptomy:.....

- SOUČASNÁ LÉČBA:.....
 Antihistaminika
 Beta-blokátory.....

- **OPATŘENÍ POUŽITÁ KE ZVLÁDNUTÍ AKUTNÍ LÉKOVÉ REAKCE:** Bez léčby
 Vysazení podezřelého léku č.#.....
 Antihistaminika lokální systémové
 Kortikosteroidy lokální systémové
 Bronchodilatancia lokální systémové
 Léčba soku Epinefrin Plazma expandéry Jiné:.....
 Nahrazení jiných lékem:
 Typ/Název:
 Tolerance:
 Jiné/Specifikace:
 Redukce dávky (Lék.....)
 Jiné/Specifikace

OSOBNÍ ANAMNÉZA:

- 1) BYLY PODOBNÉ PŘÍZNAKY POZOROVÁNY I BEZ UŽÍVÁNÍ PODEZŘELÉHO LÉKU ? Ano Ne Neznámé
- 2) OSOBNÍ ANAMNÉZA:
 Astma Autoimunita (Sjogren, Lupus, atp.) Urticaria pigmentosa / syst. mastocytóza
 Nosní polypóza Lymfoproliferace (ALL, CLL, Hodgkin, atp.) Chronická urtika
 Cystická fibróza Operace meziobratlové ploténky HIV pozitivita
 Diabetus Játra:..... Ledviny:.....
 Jiné/Specifikace:.....
- 3) **ALERGICKÁ ONEMOCNĚNÍ:**.....
 (např. polinóza, atopická dermatitida, potravinová alergie, alergie na hmyzí jed, alergie na latex, atp.)
- 4) REAKCE NA LÉKY PŘI PŘEDCHOZÍCH OPERACÍCH:..... Zubař Lokální anestezie Celková anestezie (počet:.....)
- 5) REAKCE PŘI PŘEDCHOZÍM OČKOVÁNÍ:..... Dětská obrna Tetanus Zarděnky Spalničky Hepatitida B
 Žáškrt Jiné:..... Neznámé

RODINNÁ ANAMNÉZA: Alergie / Lékové alergie:

POZNÁMKY:

.....

U ekzému je klinická prezentace lézí více difúzní a je přítomno primární šupení kůže poukazující na zánět epidermis (v porovnání s diseminovanými menšími lézemi bez šupení v prvních dnech MPE). Erythrodermie (Tab. S3) může být také indukovaná léky, ale častěji je erythrodermie indukována atopickou dermatitidou, psoriázou, pityriasis rubra pilaris a kožními lymfomy. Pityriasis rosea je někdy svědivá erupce postihující převážně adolescenty a mladé dospělé, která spontánně odezní bez léčby. U tohoto onemocnění vzniká primárně dobře ohraničený plak na trupu následovaný erupcí četných menších plaků s centrálními jemnými šupinami často ve vzoru "vánočního stromu". Ostatní kožní onemocnění, která mohou napodobovat polékové exantémy, zahrnují systémový lupus erythematosus a dermatomyositidy, v případě puchýřnatých lézí autoimunitní puchýřnatá kožní onemocnění, jako jsou bulózní pemfigoid nebo lineární IgA bulózní dermatóza. Kawasakiho nemoc, unilaterální laterotorakální exantém a Henoch-Schönleinova purpura by měly být zváženy v primární diferenciací diagnostice CDHR u dětí.

5 | ZÁVĚRY A BUDOUCÍ POTŘEBY

Diagnóza CDHR může být obtížná pro širokou diferenciací diagnostiku, to platí obzvláště pro akutní spontánní kopřivku a infekční exantémy, ale také ostatní dermatologická onemocnění. Při podezření na CDHR platí:

1. Musí být zahájeno podání nového léku (nebo opakované podání léku) ve specifickém intervalu od požití léku do vývoje prvních symptomů (Tab. 1) a
2. Musí být přítomna typická klinická manifestace (Tab. 2). Tyto rysy se podstatně mění u jednotlivých klinických stavů. Pro stanovení správné diagnózy založené na morfologii je klíčové identifikovat primární a sekundární léze (Tab. S2) a použít alergologické (Tab. S1) a dermatologické názvy korektně (Tab. S3).

Většina případů je způsobena typickými vyvolávajícími léky (Tab. 1). To však neznamená, že CDHR by neměla být zvážena i u jiných netypických léků, pokud jsou splněny podmínky 1 a 2. Anamnéza a klinický obraz mají významné důsledky pro management v akutní fázi onemocnění a pro plánování pozdějších diagnostických testů. Pokud možno, měli by být pacienti zhodnoceni odborníky už v akutní fázi reakce, to umožňuje vyloučení některých diferenciací diagnóz na základě klinického obrazu a histopatologie, klasifikace klinických projevů, zaznamenání užívaných léků a další sledování průběhu reakce. Je k dispozici standardizovaný dotazník k získání relevantních informací⁴⁷ (Tab. 3) a jeho použití je doporučeno pro zaznamenání relevantních informací k plánování další péče o pacienta. Překlad tohoto dotazníku do dalších jazyků je dostupný na (<http://www.eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-drug-allergy/resources.html>). Často jsou informace o reakci získány pouze od pacienta nebo opatrovníka, v některých případech jsou v lékařských záznamech (např. propouštěcí zpráva, chorobopis, protokol o anestezii).

V těchto případech jsou velmi nápomocné fotografie klinické reakce pořízené pacientem (často mobilními telefony) k identifikaci vzoru lézí a distribuce po těle a pacient by měl být o ně požádán. Dodatek S1 obsahuje dotazník pro pacienty k identifikaci hlavních informací o reakci. Je důležité si uvědomit, že informace poskytnutá pacientem je náchylná k chybám se signifikantní limitací z důvodu nedostatečných medicínských znalostí. Ke sledování vnitřních standardů těchto doporučení jsou uvedeny kontrolní body (Tab. S6).

STŘET ZÁJMŮ

Odpovídající autor a koordinátor prohlašuje, že není ve střetu zájmů. Nedošlo k žádnému střetu zájmů ani u spoluautorů. Všichni jmenovaní autoři byli zapojeni do schůzí konsenzuální skupiny, vyhledávání informací z dokumentace o lékových alergiích v různých státech a do diskuze a schvalování finální podoby článku.

ORCID

Knut Brockow  <http://orcid.org/0000-0002-2775-3681>

María José Torres <http://orcid.org/0000-0001-5228-471X>

Charlotte G. Mortz <http://orcid.org/0000-0001-8710-0829>

ZDROJE

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420 - 437.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309 - 316.
3. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765 - 770.
4. Brockow K. *Drug Allergy: Definitions and Phenotypes*. St. Louis, MO: Elsevier; 2018.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417 - 1426.
6. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:672 - 683.
7. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1 Pt 2):155 - 161; discussion 161-155.
8. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;2(Suppl):S402 - S407.
9. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123 - 129.
10. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2047 - 2049.
11. Paulmann M, Mockenhaupt M. Fever in Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric cases: laboratory work - up and antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:513 - 515.
12. Mockenhaupt M. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10 - 16.

13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens - Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323 - 327.
14. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR - study. *J Invest Dermatol.* 2008;128: 35 - 44.
15. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2013;168:726 - 732.
16. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989 - 996.
17. Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10:45 - 50.
18. Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, Quintarelli L, Volpi W, et al. Drug - induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150:203 - 210.
19. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149 - 161.
20. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071 - 1080.
21. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6 - month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018 - 1022.
22. Bircher AJ. Uncomplicated drug - induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:79 - 97.
23. Horio T. Photosensitivity reaction to dibucaine. Case report and experimental induction. *Arch Dermatol.* 1979;115:986 - 987.
24. Spiewak R. Systemic photoallergy to terbinafine. *Allergy.* 2010;65: 1071 - 1072.
25. Foti C, Cassano N, Vena GA, Angelini G. Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatit.* 2011;64:181 - 183.
26. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Vener-eol.* 2011;25:621 - 622.
27. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:679 - 682.
28. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol.* 2001;137:893 - 899.
29. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:726 - 730.
30. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;96:824 - 829.
31. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand - foot syndrome (hand - foot skin reaction, palmar - plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology.* 2009;77:257 - 271.
32. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:203.e201 - 203.e212.
33. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment - related skin toxicities. *Br J Dermatol.* 2012;167:987 - 994.
34. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:42 - 45.
35. Reguiá Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M, et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti - EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer.* 2012;20:1395 - 1404.
36. Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor - induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer.* 2016;24:3943 - 3950.
37. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug - induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:625 - 645.
38. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug hypersensitivity reactions: clinical pattern, diagnosis, etiology and therapeutic options. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6852 - 6861.
39. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:218 - 222.
40. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. Non - immediate hypersensitivity reactions to beta - lactam antibiotics in children - our 10 - year experience in allergy work - up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:533 - 538.
41. Goodyear HM, Laidler PW, Price EH, Kenny PA, Harper JI. Acute infectious erythemas in children: a clinic - microbiological study. *Br J Dermatol.* 1991;124:433 - 438.
42. Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:414 - 419.
43. Onodi-Nagy K, Kinyo A, Meszes A, Garaczi E, Kemeny L, Bata-Csorgo Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:1.
44. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59 - 61.
45. Park JJ, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, et al. Psoriasisiform drug eruption induced by anti - tuberculosis medication: potential role of plasma - cytoid dendritic cells. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:305 - 306.
46. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor - alpha inhibitor - induced psoriasis or psoriasisiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9: 1 - 14.
47. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999;54:999 - 1003.
48. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K - Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and

Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). Allergo J Int. 2015;24:94 - 105.

DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE

Další doplňující informace lze nalézt online v sekci Doplňující informace na konci článku.

Jak citovat tento článek: Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019;74:14–27. <https://doi.org/10.1111/all.13562>



Tento přeložený dokument vám poskytnou členové EAACI NAS Junior Committee (NAS-JM):

Dr. **Jitka Poláková**
E-mail jitka.kosnerova@seznam.cz

Dr. **Chiara Tontini**¹
E-mail c.tontini@live.com

Senior recenzent:

Dr. **Lenka Sedláčková**

1. Allergy Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, Italy