



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



Gyógyszerallergiák

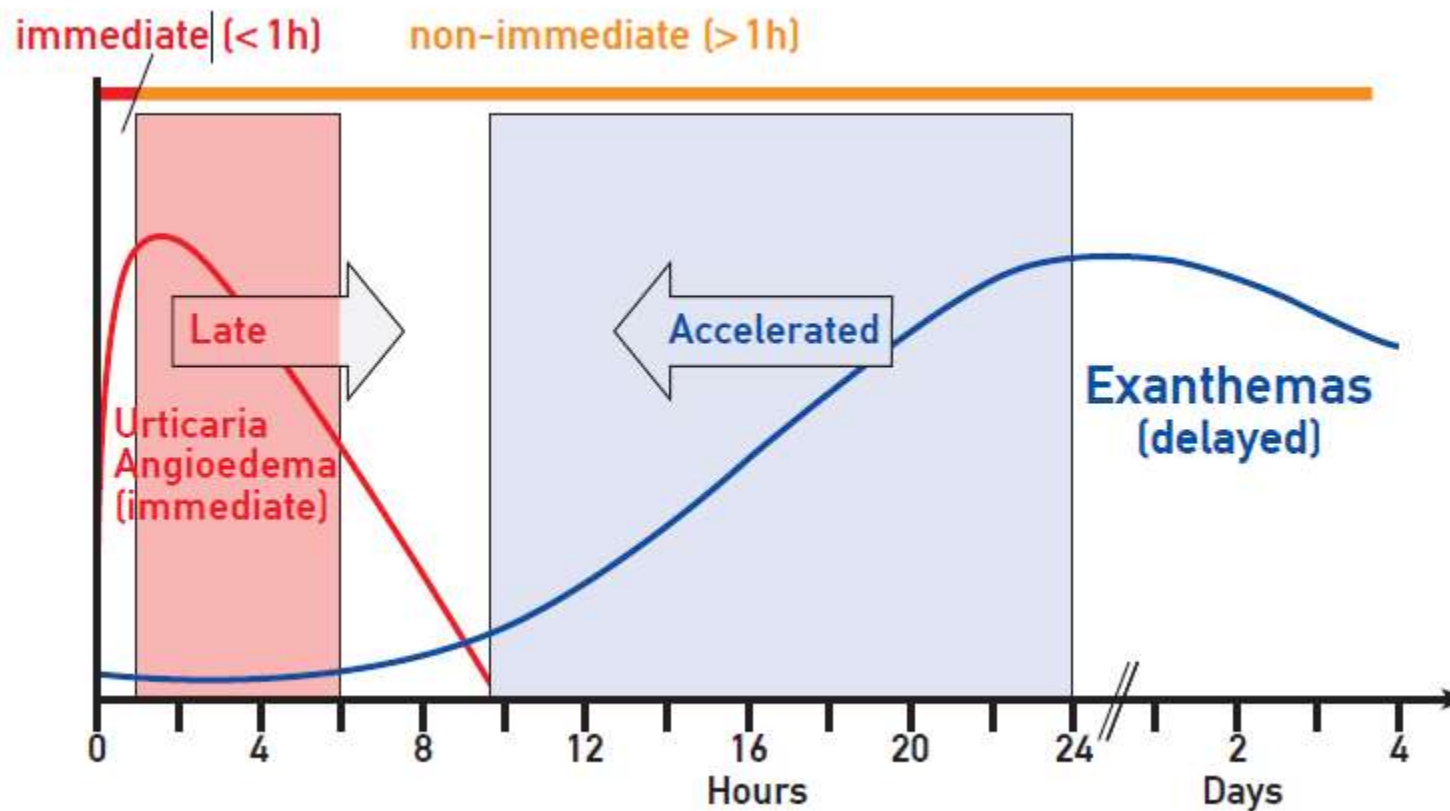
Dr. Kinyó Ágnes PhD

2020. november 24.

Adverz gyógyszerreakciók



Felosztás az időbeli megjelenés alapján



A gyógyszerreakciók klinikai megjelenési formái

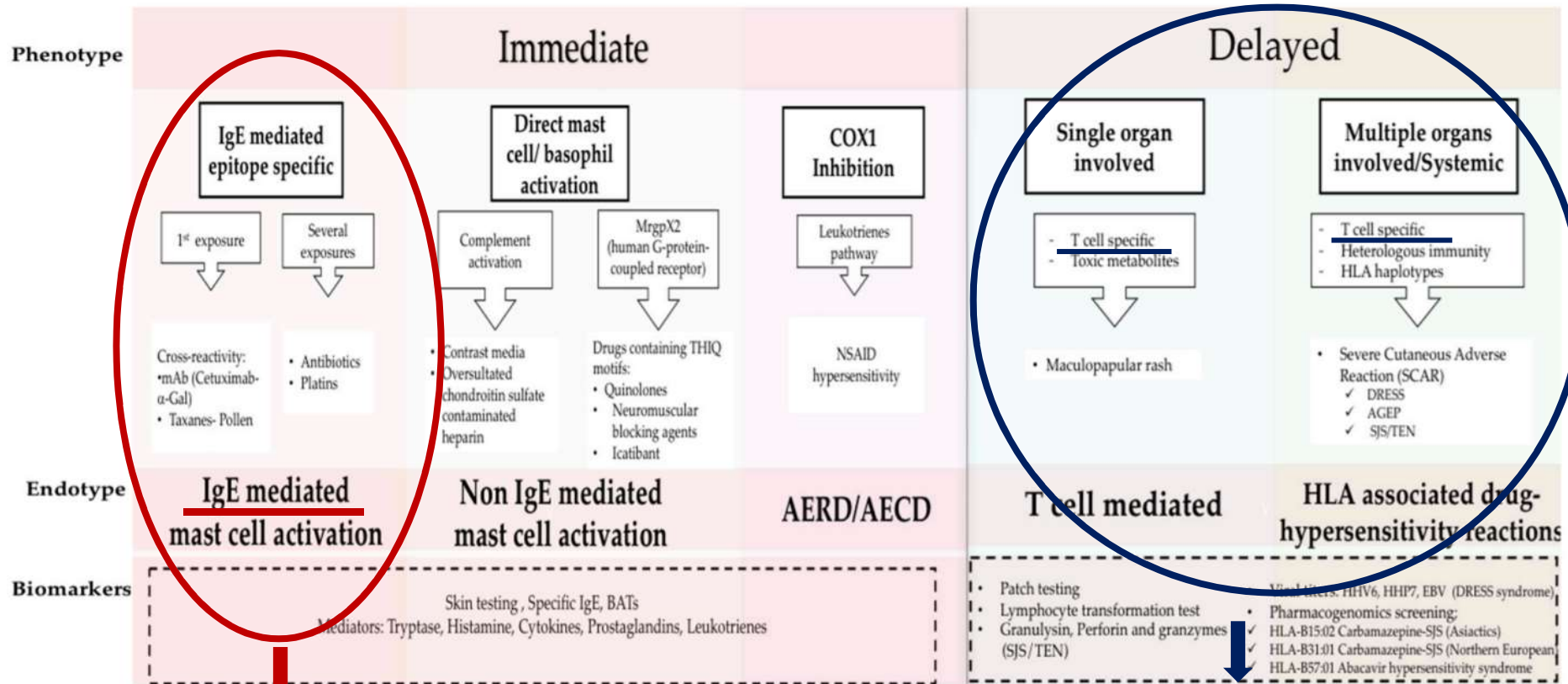


● Azonnali típusú:

- Urticaria
- Angioödéma
- Rhinitis
- Conjunctivitis
- Bronchospasmus
- Gastrointestinalis tünetek
- Anaphylaxis
- Anaphylaxiás shock

● Késői típusú:

- Késői urticaria
- Maculopapulosus exanthema
- Fix gyógyszerexanthema
- Vasculitis
- Stevens-Johnson szindróma **(SJS)**
- Toxikus epiderm. necrolysis **(TEN)**
- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms **(DRESS)**
- Akut generalizált exanthematosus pustulosis **(AGEP)**
- Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthemas **(SDRIFE)**



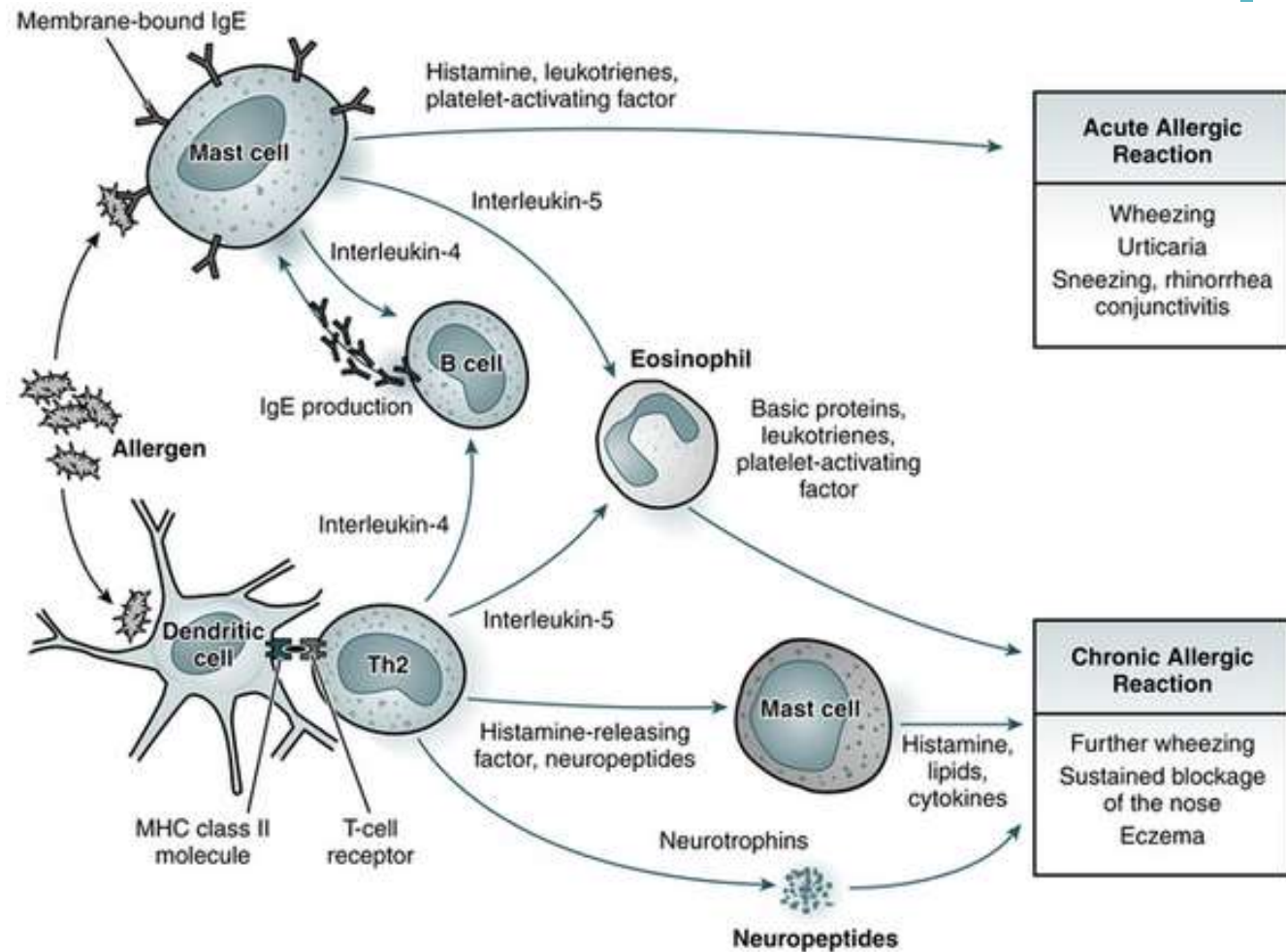
- Azonnali: percek - órák
- Allergének: gyógyszer, étel, pollen, rovarcsípés
- 24-72 órán belül szűnik

- Késői: napok - hetek
- Allergének: gyógyszer, kontakt allergén
- Napokig-hetekig tart

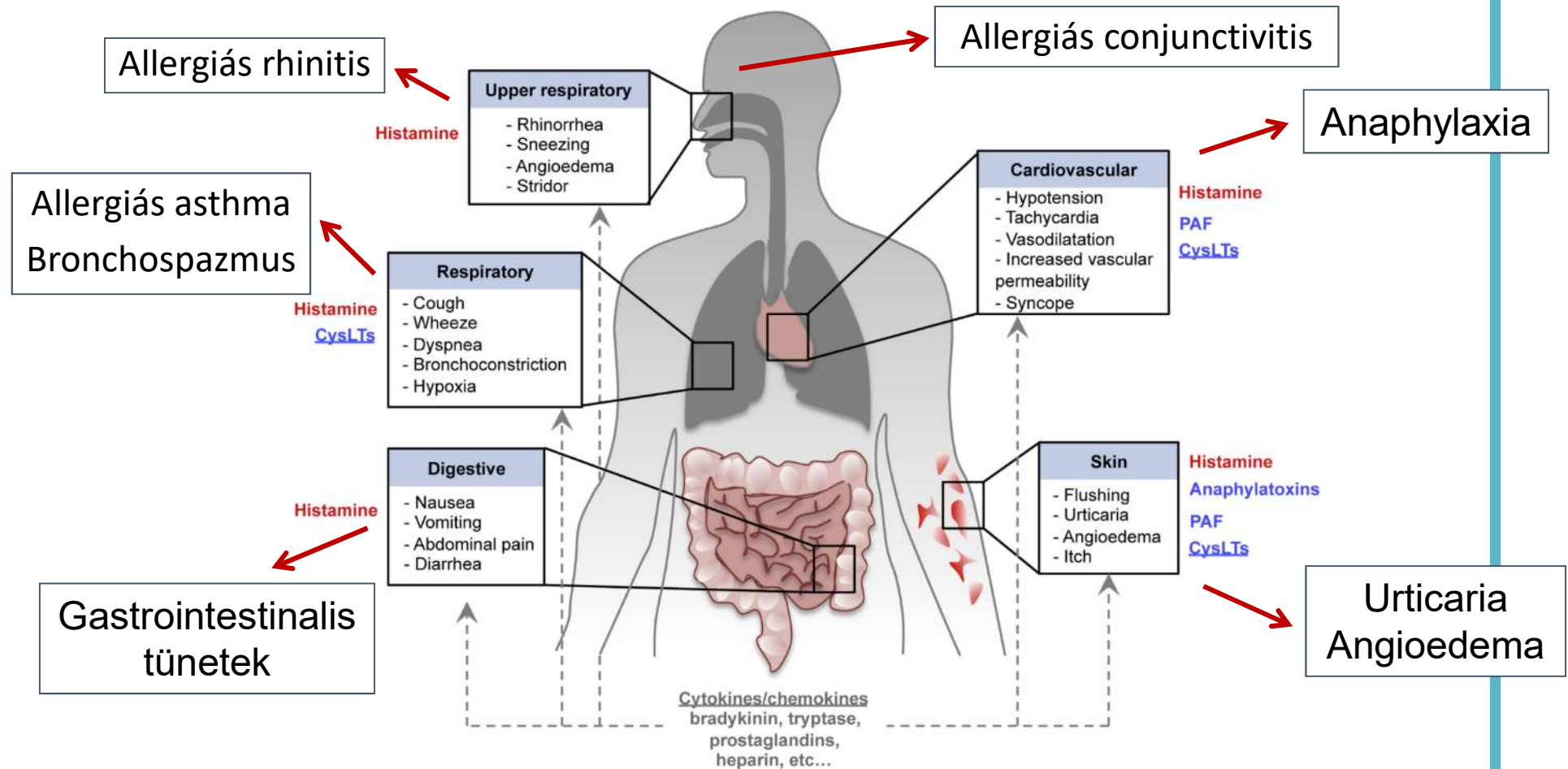
I. típusú túlérzékenységi reakció – IgE mediálta hiperszenzitivitás

Mediátorok

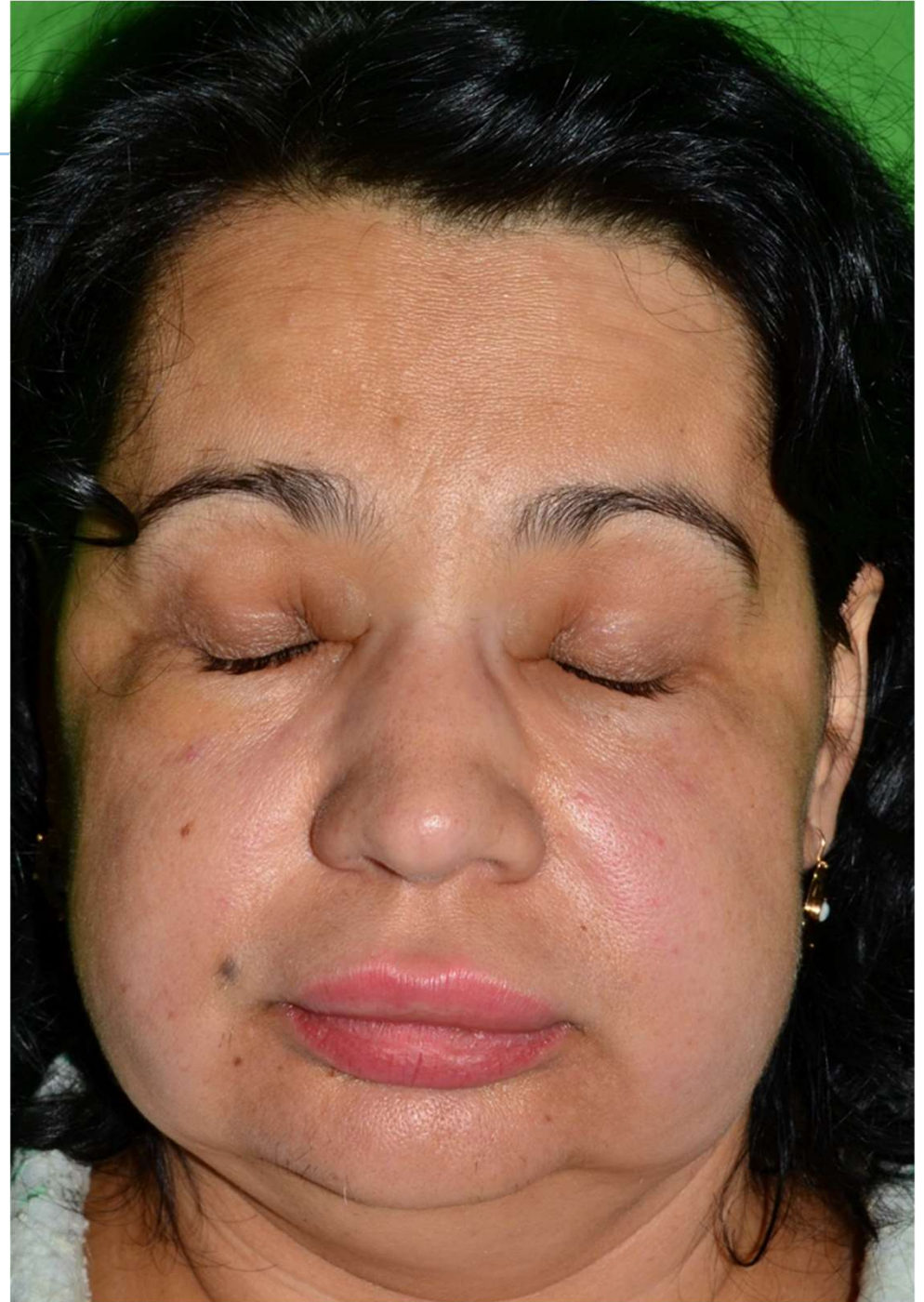
- Hisztamin
- Leukotriének
- Eozinofil kemotaktikus faktor
- Thrombocyta-aktiváló faktor
- Szerotonin
- Prostaglandin, thromboxán



Clinical manifestations of immediate hypersensitivity



Urticaria és Quincke-ödéma



Allergének I. típusú hiperszenzitivitási reakció esetén



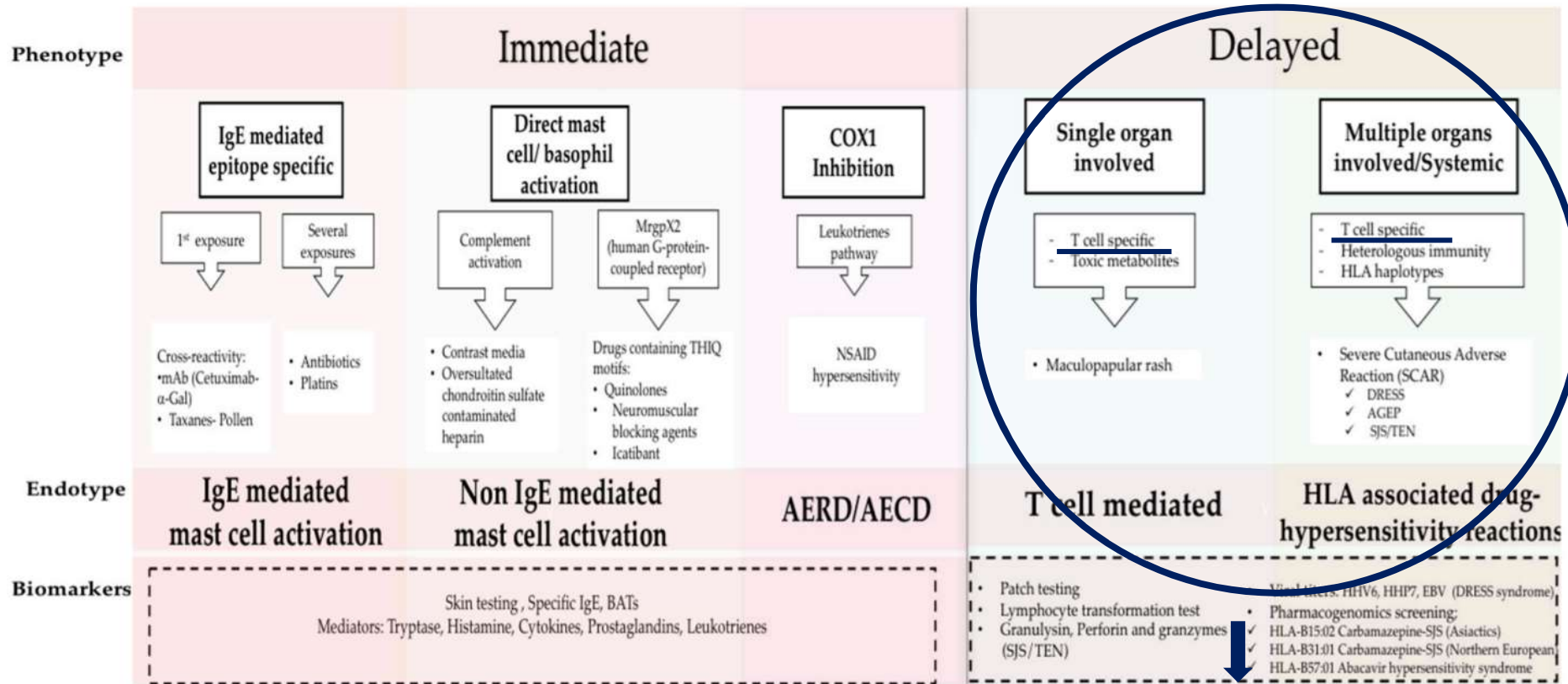
- **Étel**
 - Mogyoró, tenger gyümölcsei
- **Pollenek**
 - Parlagfű, por, nyír
- **Rovarcsípés**
 - Méh, darázs venom

Gyakori kiváltó gyógyszerek I. típusú reakcióban	
Antibiotikumok	β-laktámok
	Kinolonok
NSAID	Diclofenac
	Ibuprofen
	Metamizol és amidazofen
	Naproxen
Anesztetikumok	Lidocain, bucain
Neuromuscularis blokkolók	
Antikonvulzív szerek	
Biológiai terápia	
Kemoterápiás szerek	

Kezelés



- A kiváltó gyógyszer azonosítása (pontos anamnézis)
- Antihisztamin: levocetirizine, desloratadine, hydroxizine
- Kortikoszteroid
- Súlyos, generalizált acut urticaria Quincke-ödemával:
epinephrin, steroid; antihisztamin, ha a vérnyomás normál,
vagy kissé magasabb
- Anaphylaxia: Tonogen!

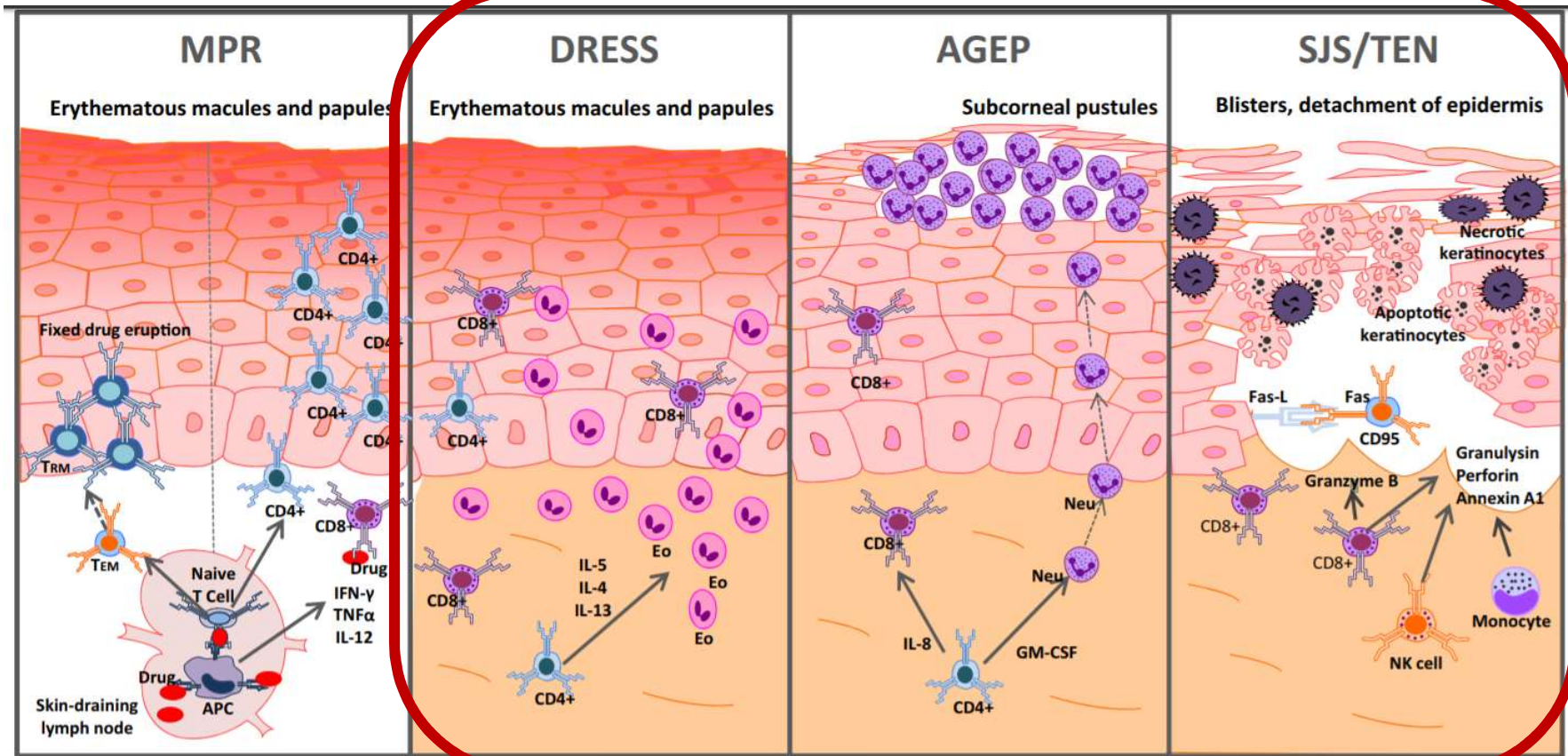


- Azonnali: percek - órák
- Allergének: gyógyszer, étel, pollen, rovarcsípés
- 24-72 órán belül szűnik

- Késői: napok - hetek
- Allergének: gyógyszer, kontakt allergén
- Napokig-hetekig tart

	IV.a	IV.b	IV. c	IV. d
	γIFN, TNFα (Th1-sejtek)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2-sejtek)	Perforin, GranzymB, Fas ligand (CTL)	IL-8, IL-17, GM-CSF (T-sejtek)
Antigén	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Sejt-asszociált antigén vagy direkt T-sejt stimuláció	Szolubilis antigén vagy direkt T-sejt stimuláció
Effektor	Makrofág aktiváció	Eosinophil aktiváció	T-sejtek	Neutrophil granulociták
	<p>IFN Th1 Kemokinek, citokinek, citotoxinok</p>	<p>Th2 Eotaxin IL-4 IL-5 Eosino- phil Citokinek, gyulladásos mediátorok</p>	<p>CTL</p>	<p>CXCL-8 GM-CSF PMNG Citokinek, gyulladásos mediátorok</p>
Példa	Tuberculin reakció, kontaktdermatitis (IV. c-vel együtt)	Maculopapulosus exanthema eosinophiliával, DRESS- szindróma	Stevens-Johnson-sy, Lyell-sy	AGEP

Súlyos gyógyszerreakciók



Súlyos gyógyszerreakciók



Maculopapulosus
exanthema



DRESS szindróma



AGEP



SJS/TEN

IV. b-Benignus maculopapulosus exanthema (BME)



- Maculopapulosus tünetek
- Nincs eosinophilia
- Nincsenek szisztémás tünetek

EBV, CMV infekció: amoxicillin, cefalosporinok

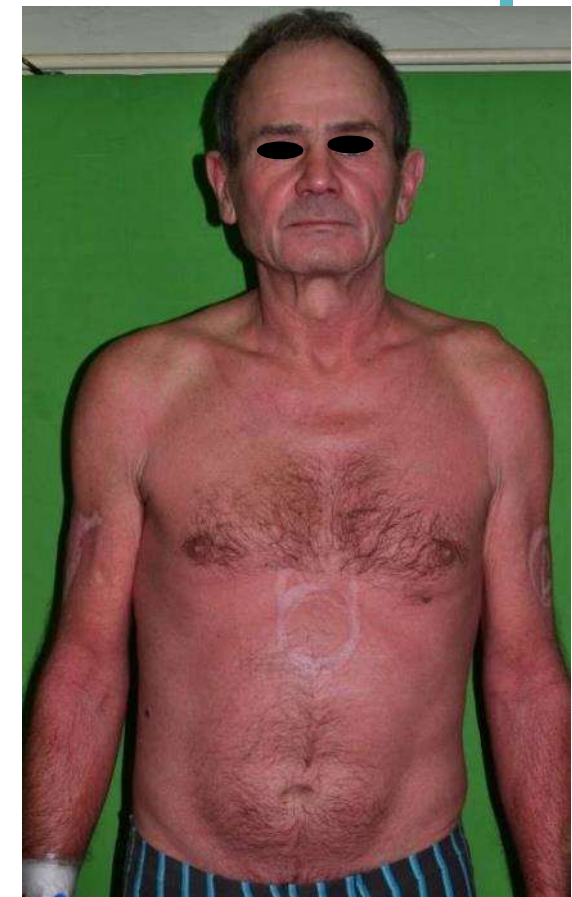
IV. b – Erythroderma vagy exfoliatív dermatitis



- A testfelszín csaknem 100%-át érintő erythema
- **Eosinophilia**
- Nincsenek szisztémás tünetek

IV. b – DRESS szindróma

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms



- Eosinophilia
- **Szisztémás tünetek:** emelkedett májenzimek és/vagy vesefunkció beszűkülése
- A kiváltó gyógyszer szedése 2-6 hete



Arci ödéma



Kritériumok



	-1	0	1	2
Láz $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	Nincs/Nem ismert	Igen		
Nyirokcsomó megnagyobbodás		Nincs/Nem ismert	Igen	
Eosinophilia		Nincs/Nem ismert	0.7-1.499 G/l	≥ 1.5 G/l
Atípusos lymphocyták		Nincs/Nem ismert	Igen	
Bőr érintettség <small>Érintettség DRESS-re típusos bőrtünet DRESS-re utaló szövettani kép</small>	Nincs Nincs	Nincs/Nem ismert Nem ismert Igen/Nem ismert	>50% Igen	
Belső szervi érintettség		Nem/Nem ismert	1 szervi érintettség	≥ 2 szerv
Gyógyulás időtartama ≥ 15 nap	Nem/Nem ismert	Igen		
Egyéb potenciális okok kizárása <small>(ANA, HAV, HCV, HBV pozitív, hemokultúra pozitivitás, Chlamydia/Mycoplasma pozitivitás)</small>			≥ 3 negatív	

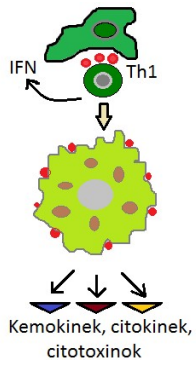
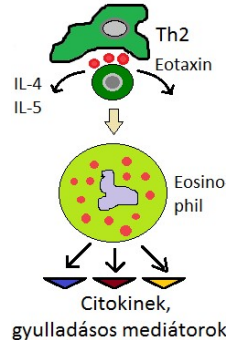
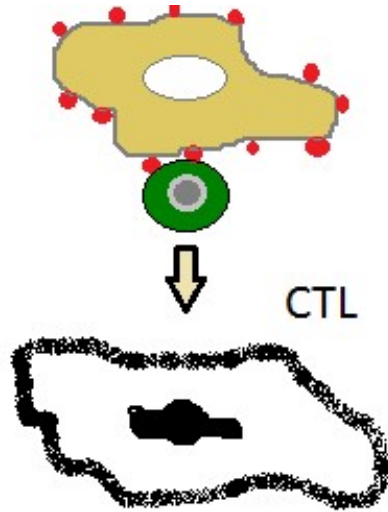
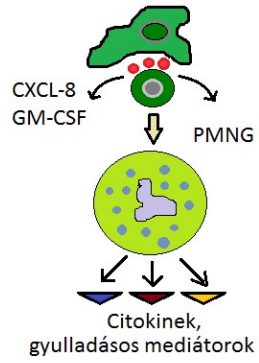


Nincs eosinophilia
Nincs belszervi érintettség



Eosinophilia
Nincs belszervi érintettség



	IV.a	IV.b	IV. c	IV. d
	γIFN, TNFα (Th1-sejtek)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2-sejtek)	Perforin, GranzymB, Fas ligand (CTL)	IL-8, IL-17, GM-CSF (T-sejtek)
Antigén	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Sejt-asszociált antigén vagy direkt T-sejt stimuláció	Szolubilis antigén vagy direkt T-sejt stimuláció
Effektor	Makrofág aktiváció	Eosinophil aktiváció	T-sejtek	Neutrophil granulociták
	 <p>IFN Th1 Kemokinek, citokinek, citotoxinok</p>	 <p>Th2 Eotaxin IL-4 IL-5 Eosino- phil Citokinek, gyulladásos mediátorok</p>	 <p>CTL</p>	 <p>CXCL-8 GM-CSF PMNG Citokinek, gyulladásos mediátorok</p>
Példa	Tuberculin reakció, kontaktdermatitis (IV. c-vel együtt)	Maculopapulosus exantheme eosinophiliával, DRESS- sy	Stevens-Johnson-sy, Lyell-sy	AGEP

IV. C – TEN, SJS, SJS/TEN overlap



- TEN: toxikus epidermalis nekrolízis vagy Lyell-szindróma
SJS: Stevens-Johnson szindróma
- Életet veszélyeztető, súlyos reakció
- Kiterjedt hólyagos bőrtünetek
- Nyálkahártya érintettség (conjunctiva, genitáliák, szájnyálkahártya, ajkak)
- Láz, elesettség

SJS, SJS/TEN, TEN



SJS
szájnyálkahártya,
conjunctiva, genitáliák,
testfelület <10%



SJS/TEN overlap
szájnyálkahártya,
conjunctiva, genitáliák,
testfelület 10-30%



TEN
szájnyálkahártya,
conjunctiva, genitáliák,
testfelület >30%

SCORTEN score	0	1
Életkor (év)	< 40	> 40
Malignitás	nem	igen
Tachycardia (pulzus)	< 120	> 120
Bőrérintettség (%)	< 10	> 10
Bikarbonát szint (mmol/l)	> 20	< 20
Vércukorszint (mmol/l)	< 14	> 14
Szérum karbamid (mmol/l)	< 10	> 10

SCORTEN score	Mortalitás
0-1	3.2 %
2	12.1 %
3	35.3 %
4	58.3%
5<	> 90%

Prediszponáló tényezők



- Tumoros betegségek, malignomák
- Irradiáció, különösen koponyairradiáció
- SLE és egyéb kötőszöveti betegségek
- Immundeficiencia (HIV), transzplantáció
- HLA-allél variációk

SJS/TEN overlap

- 44 éves nőbeteg
- Carbamazepin szedése



- ANA 27,1 U/ml (<20,0)
- Kettőszálú DNS 34,3 (<20,0)



SJS/TEN overlap

- 78 éves ffi beteg
- Acetylcystein szedése



TEN

- 73 éves nőbeteg, ibuprofen szedése
- 1998. óta ismert SLE-Sjögren overlap
- Bőrtünetek előtt 1 hónappal mellkas CT térfoglaló folyamat: adenocarcinoma





SJS/TEN kiváltó gyógyszerek



Kiváltó gyógyszerek

Allopurinol

Antikonvulzív szerek

B-laktám antibiotikumok

Szulfonamid

Fájdalomcsillapítók (NSAID)

Loperamid

Acetilcisztein

Fix gyógyszerexanthema



- Szoliter vagy multiplex, kerek plakkok
- Hólyag is lehet
- Ismételt expozíció esetén ugyanazon a helyen a tünetek – rezidens T-sejtek szerepe

Kiváltó gyógyszerek

Fájdalomcsillapítók

Izomrelaxánsok

Szedatívumok

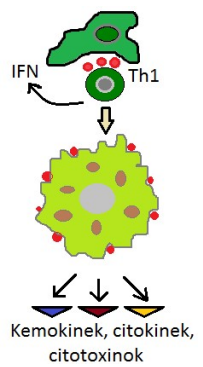
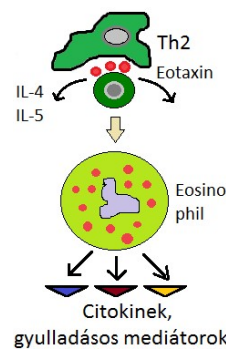
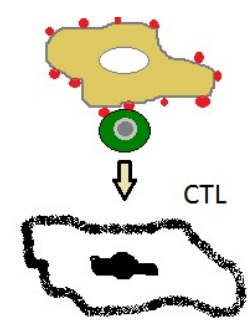
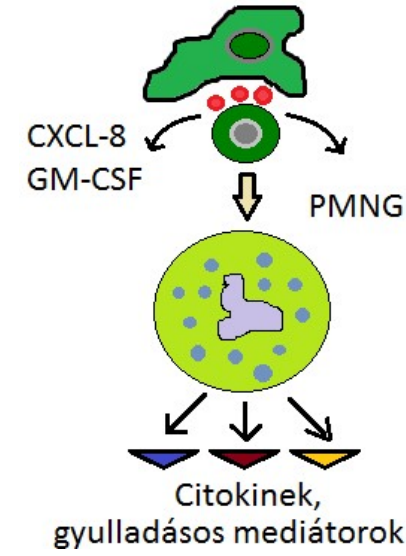
Antikonvulzív szerek

Antibiotikumok

Fix gyógyszerexanthema

- 63 éves ffi beteg
- Amoxicillin/clavulánsav szedése



	IV.a	IV.b	IV.c	IV.d
	γIFN, TNFα (Th1-sejtek)	IL-5, IL-4/IL-13 (Th2-sejtek)	Perforin, GranzymB, Fas ligand (CTL)	IL-8, IL-17, GM-CSF (T-sejtek)
Antigén	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Antigén prezentáció sejtek révén vagy direkt T-sejt stimuláció	Sejt-asszociált antigén vagy direkt T-sejt stimuláció	Szolubilis antigén vagy direkt T-sejt stimuláció
Effektor	Makrofág aktiváció	Eosinophil aktiváció	T-sejtek	Neutrophil granulociták
				
Példa	Tuberculin reakció, kontaktdermatitis (IV. c-vel együtt)	Maculopapulosus exantheme eosinophiliával, DRESS-sy	Stevens-Johnson-sy, Lyell-sy	AGEP

IV. d – AGEP



AGEP: Akut Generalizált Exanthematosus Pustulosis

- Hirtelen kialakuló tünetek
- Erythemás, ödémás alapon gombostűfejnyi pustulák
- Eleinte intertriginosus, majd testszerte
- Lymphadenopathia
- Láz > 38°C

IV. d – AGEP

- 53 éves ffi beteg
- Amoxicillin/clavulánsav 2 napja



Nem-folikuláris elrendeződésű pustulák erythemás alapon

Postpustularis hámlás

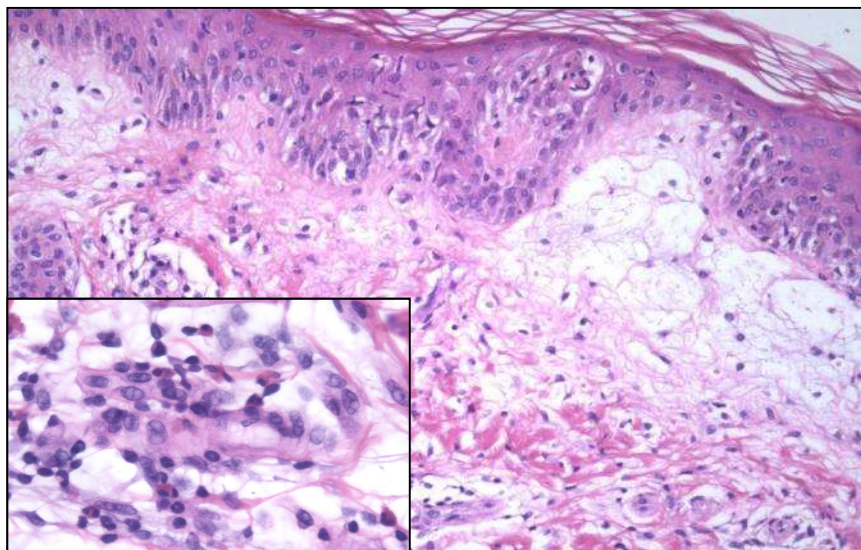
Az AGEP diagnosztikus kritériumai

1. Pustulák jelenléte
2. Erythema
3. Jellegzetes lokalizáció
4. Pustulák eltűnését követő hámlás
5. Akut megjelenés (≤ 10 nap)
6. Tünetek gyors regressziója (≤ 5 nap)
7. Láz (≥ 38 °C)
8. Leukocytosis ($\geq 7000/\text{mm}^3$)
9. Jellegzetes szövettani kép

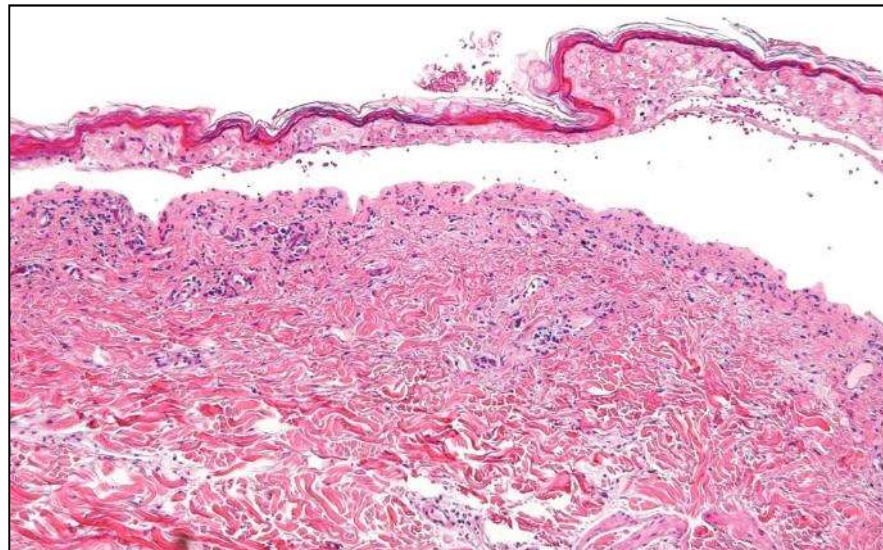
A gyógyszerreakciók klinikai jellegzetességei

	DRESS	SJS/TEN	AGEP
Onset of eruption	2-6 weeks	1-3 weeks	48 hours
Duration of eruption (weeks)	Several	1-3	<1
Fever	+++	+++	+++
Mucocutaneous features	Facial edema, morbilliform eruption, pustules, exfoliative dermatitis, tense bullae, and possible target lesions	Bullae, atypical target lesions, and mucocutaneous erosions	Facial edema, pustules, tense bullae, possible target lesions, and possible mucosal involvement
Histological pattern of skin	Perivascular lymphocytic infiltrate	Epidermal necrosis	Subcorneal pustules
Lymph node enlargement	+++	—	+
Lymph node histology	Lymphoid hyperplasia	—	—
Hepatitis	+++	++	++
Other organ involvement	Interstitial nephritis, pneumonitis, myocarditis, and thyroiditis	Tubular nephritis and tracheobronchial necrosis	Possible
Neutrophils	↑	↓	↑↑↑
Eosinophils	↑↑↑	—	↑
Atypical lymphocytes	+	—	—
Mortality (%)	10	5-35	5

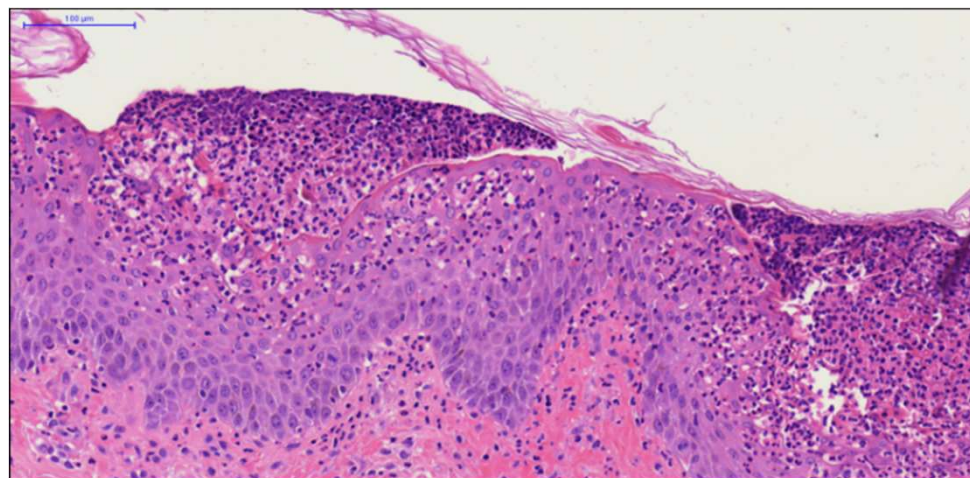
Szövetteni jellegzetességek



DRESS
szindróma*



TEN*



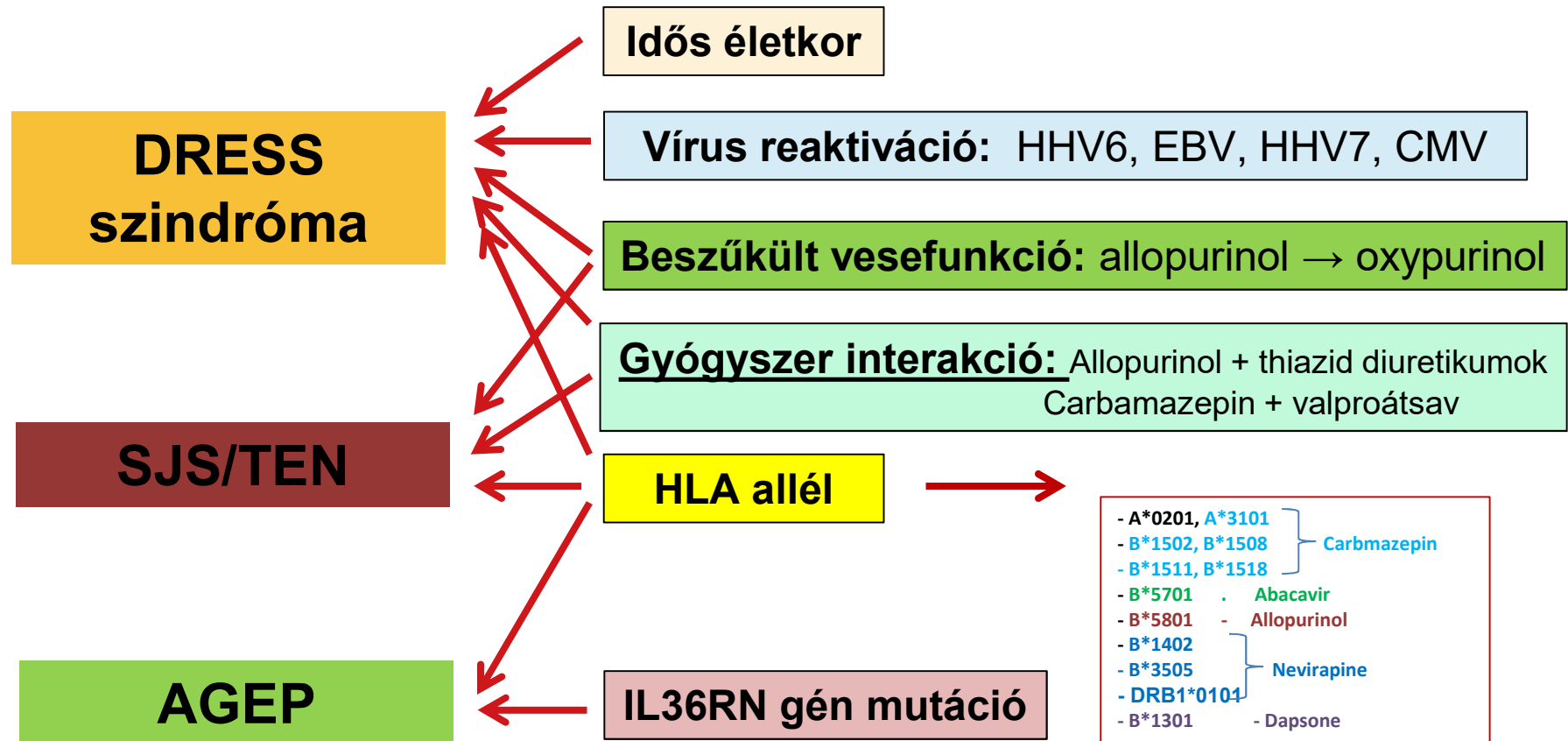
AGEP

Hanyecz, Kinyó et al, Bőr Vener Szemle 2015

*SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika anyagából

Kiváltó gyógyszerek		
DRESS	SJS/TEN	AGEP
Antikonvulzív szerek	Antikonvulzív szerek	Aminopenicillinek
Allopurinol	Allopurinol	Szulfonamidok
Antivirális szerek	Antivirális szerek	Kinolonok
Szulfonamidok	Szulfonamidok	Terbinafin
Antibiotikumok	Antibiotikumok	Makrolidek
Láz- és fájdalomcsillapítók	Láz- és fájdalomcsillapítók	Chloroquin
Target terápia	Loperamid	Diltiazem
Anti-tuberculozotikumok	Acetilcisztein	

Hajlamosító tényezők gyógyszerreakciók esetén



A súlyos gyógyszerreakciók kezelése



A kiváltó gyógyszer elhagyása!

DRESS	SJS/TEN	AGEP
Kortikoszteroid (1-1,5mg/kg/nap)	IVIg (2g/kg)	Kortikoszteroid Lokális vagy szisztémás
Egyéb: - ciklosporin - ciklofoszfamid	Egyéb: - ciklosporin - ciklofoszfamid - plazmaferezis - TNF α antagonisták - N-acetilcisztein	Lokális antiszeptikum Kötszerek
Szupportív kezelés - hidrálás - hemodialízis	Szupportív kezelés – ICU Lokális kezelés	

Szövődmények



● Korai (< 6 hónap a tünetegyüttest követően)

- Infekciók: herpesvírus reaktiváció (HHV6, CMV, EBV)
Pneumocystis jiroveci pneumonia
- Akut cholangitis, autoimmun hepatitis, gastrointestinalis vérzés
- ARDS: acute respiratory distress syndrome
- Interstitialis pneumonia
- Encephalitis

● Késői (> 6 hónap)

- *Autoimmun thyreoiditis*
- *SLE*
- I. típusú diabetes

● Autoantitestek (ANA, anti-TG, anti-TPO)

- Elsősorban a késői fázisban jelennek meg ~ 44%
- Főleg a szteroid kezelésben nem részesülő betegeknél

Gyógyszerallergia kivizsgálása



- pontos anamnézis
- szövettan, immunfestés
- LTT, specifikus IgE, basophil degranulációs teszt
- provokáció (bőrtesztek, terhelés: csak korai reakcióban!)

In vitro és *in vivo* tesztek



- ELIspot
- Basophil aktivációs teszt (I. típusú)
- Lymphocyta Transzformációs Teszt
 - Szenszitivitás 50-60% Specificitás: 85%
 - Javasolt 5-8 héttel a tünetek után
 - MP, SJS/TEN, DRESS esetén
 - Korai típusú reakciókban is érdemes
 - Jó antigén: **B-laktám, carbamazepine, szulfometoxazol**
 - Rossz antigén: paracetamol, NSAID, allopurinol (oxypurinol sem!)

In vivo tesztek – epicutan teszt

- Epicutan teszt
 - Pozitívitas 32-64 % DRESS-ben, 24% SJS/TEN-ben, 50-58 % AGEP esetén
 - AGEP-ben különösen szenzitív: 50 % általánosságban, 80 % antibiotikumok esetén
 - 2-6 hónappal a tünetek gyógyulását követően
 - Antikonvulzív szerek (**carbamazepin és phenytoin**) és antibiotikumok (**β -laktámok vagy pristinamicin**) esetén nagyobb szenzitivitás
 - Allopurinol és salazopyrin esetében nagyon alacsony szenzitivitás
 - AGEP fellángolása jelentkezhet epicutan tesztet követően



Patch teszt AGEP-ben
Hanyecz, Kinyó et al, Bőr Vener Szemle 2015

In vivo tesztek – intradermalis tesztek

• Intradermalis tesztek:

- Prick teszt 20 perc és 24 óra (késői leolvasás)
- Intradermalis tesztek (24 és 48 óra): **β -laktámok, kontrasztanyagok, heparinszármazékok, anesztetikumok**
- **β -laktámok:** Diater Laboratorios (Penicillin allergenic determinants (DAP))
 - major determináns -benzylpenicilloyl poly-L-lysine(PPL)
 - minor determináns - benzylpenicillin, benzylpenicilloinsav, benzylpenicilloát (MDM)



Lidocain érzékenység vizsgálata

- 70 éves férfibeteg
- Ultracain adását követően gégeödéma, fulladás
- LTT vizsgálat: Ultracain, Bucain és Lidocain negatív



Rocephin érzékenység kimutatása intracutan teszttel

- 79 éves férfibeteg
- Ceftriaxon adását követően anafilaxia
- LTT vizsgálat: ceftriaxon negatív



Kontrasztanyag érzékenység vizsgálata

- 60 éves nőbeteg
- Jódtartalmú externára korábban allergiás reakció
- LTT vizsgálat: Iomeron, Ultravist, Xenetix, Optiray, Omnipaque, Visipaque: **negatív**
- Intracutan teszt: Omnipaque, Iomeron: **pozitív**
- Patch teszt: negatív



Kontrasztanyag érzékenység vizsgálata

- 76 éves nőbeteg
- Xenetix adása során hypotensio, nehézlégzés, urticaria
- LTT vizsgálat: Xenetix, Optiray, Omnipaque **pozitív**, Ultravist: kétes, Iomeron: **negatív**
- Intracutan teszt: Iomeron: **pozitív**



Közönöm a figyelmet!

