

die zkoumající efekt imunosupresivní léčby ciclosporinem A, etanerceptem (anti TNF-alfa), systémovými steroidy, či intravenózními imunoglobuliny, které přinášejí příznivé výsledky vzhledem ke snížení mortality v důsledku SJS/TEN u léčených pacientů (12, 13).

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) je vzácným onemocněním asociovaným s pozdní imunopatologickou reakcí vznikající na podkladě podání léku. Na jejím vzniku se však mohou podílet též virové infekce (cytomegalovirus, Coxsackie virus, Parvovirus B19), kontaktní alergie (např. rtuť) nebo kousnutí pavoukem. Nejčastěji se vyskytuje u populace starší 55 let, predominantně v ženské populaci. Celková incidence je odhadována na 1–6 případů na milion a rok (14, 15).

Stav je klinicky charakterizován akutně nastupujícím erytémem a edémem obličeje, či intertriginózních oblastí, který se rychle rozšiřuje po kožním krytu. Následně se dostaví výsev četných sterilních pustul velikosti špendlíkové hlavičky, které jsou silně svědivé a pálicí. Stav je provázen febriliemi, laboratorně potom sledujeme leukocytózu s neutrofilii, často se též připojuje eozinofilie. Mezi nejčastější spouštěče řadíme antibiotika (aminopeniciliny, makrolidy, cefalosporiny, fluorochinolony a tetracykliny), antimalarika, antitymolytika (zejm. terbinafin), blokátory kalciových kanálů užívané v terapii arteriální hypertenze, nebo nesteroidní antiflogistika. Imunologickým podkladem AGEP je CD4+ a CD8+ T-lymfocyty indukovaný neutrofilní zánět (14, 16).

Diagnostika se opírá o typický klinický obraz, anamnézu užívání rizikového léku a nálezy z biopsie kůže. Zde jsou popisovány intra a subkorneální spongiformní pustuly, bohatá infiltrace neutrofilů a eozinofilů, nekrotické keratinocyty při absenci dilatovaného kapilárního řečiště (15, 16).

V případě rozpoznání spouštěče a jeho odstranění je AGEP self-limited onemocněním s dobrou prognózou. Projevy ustupují nejčastěji do dvou týdnů po vysazení rizikového léku. Uplatňuje se symptomatická terapie svědění pomocí selektivních antihistaminik, případně lokální či systémová kortikoterapie (14, 15, 16).

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) je závažným nežádoucím účinkem léku. Incidence je odhadována na 0,9 až 2 případů na 100 tisíc a rok. Častěji se vyskytuje u hospitalizovaných pacientů. V případě rizikových léčiv ze skupiny antikonvulziv se však incidence odhaduje na 1 na 1 000 až 1 na 10 tisíc uživatelů (17).

Klinický obraz je charakteristický dlouhou latencí od zahájení podávání rizikového léku. Tato je nejčastěji mezi dvěma a osmi týdny, ale může být i delší. Prodromální fáze je provázena horečkou, schváceností a lymfadenopatií. Následně se rozvíjí makulo-papulární exantém progredující do splyvavého erytému. Ložiska jsou většinou na trupu a symetricky na končetinách. Typickým projevem je též angioedém obličeje. Přítomny mohou být i slizniční exantémy. V laboratorním vyšetření typicky nalézáme eozinofilii v periferní krvi, leukocytózu a atypické lymfocyty. U 90 % pacientů jsou patrné známky poškození orgánových soustav – typicky hepatopatie, renální insuficience s proteinurií až obraz akutního renálního selhání. Může však být přítomno i poškození plic, či kardiovaskulárního aparátu. V tomto případě se jedná o negativní prognostický faktor. Pomocníkem pro stanovení diagnózy DRESS je diagnostické skóre RegiSCAR (17, 18).

Nejčastější lékové spouštěče jsou allopurinol, antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, lamotrigin), sulfonamidy, vankomycin, minocyklin a antituberkulotika (rifampicin, etambutol, isoniazid a pyrazinamid). Patofyziologie DRESS není jasná, ale na jeho vzniku se podílejí faktory imunologické spolu s reaktivací latentních virových infekcí (Human herpes virus 6). Uplatňuje se zde Th2 mediovaná reakce se všemi jejími následky, které omezují aktivaci protivirové imunity (2, 18).

Diagnóza se opírá o typický klinický obraz spojený se zahájením léčby rizikovým lékem. Dále o typický laboratorní obraz eozinofilie, leukocytózy a známek orgánového poškození. Histologický nálezy z kožních lézí je nespecifický (17, 18).

V terapeutickém postupu je opět číslem jedna ukončení podávání rizikového léku. Na rozdíl od SJS nebo AGEP je však doba do

ústupu projevů značně dlouhá. Navíc má DRESS sklony k relapsu v odstupu 6 týdnů od odeznění akutních projevů. V případě lehkého DRESS bez známek orgánového poškození je terapie čistě symptomatická – antihistaminika, topické steroidy. V případě záhytu orgánového poškození je na místě terapie systémovými steroidy ve středních až vysokých denních dávkách. V případě jejich selhání může být podán cyclosporin A, intravenózní imunoglobuliny, či JAK inhibitory (tofacitinib) (18, 19, 20, 21).

Diagnostika lékových hypersenzitivních reakcí

Diagnostika LHR je vždy vázána na pečlivý odběr anamnézy. Je nutno znát osobní a rodinnou anamnézu pacienta. Dále kompletní seznam medikace, potravinových doplňků a bylin, které užíval v době rozvoje příznaků. Důležitým údajem je časový interval mezi úvodem léčby rizikovým lékem a rozvojem klinických příznaků. Tyto příznaky také musí odpovídat klinickému obrazu LHR. Pro usnadnění diagnostiky může posloužit např. dotazník ENDA. Ten je však pro běžnou klinickou praxi příliš komplikovaný, a proto většina alergologických pracovišť zabývajících se diagnostikou LHR využívá jeho individualizované varianty. Nelze opomenout, že alergologické vyšetření by mělo proběhnout nejdříve za 4–6 týdnů po odeznění projevů hypersenzitivní reakce z důvodu tzv. refrakterní fáze, kdy by mohla být vyšetření falešně negativní (1, 22).

Zlatým standardem diagnostice lékových hypersenzitivních reakcí je provedení expozičního testu s lékem. Takový test spočívá v podání léčiva ve formě kožního testu (prick test, při negativitě intradermální test). Např. lokální anestetika se standardně testují formou kožních testů, kdežto léčiva, která jsou aktivní až po metabolizaci, jsou nejčastěji podávána perorální cestou. Pro samotné expoziční testy existují doporučené postupy. Často je však nutno je přizpůsobit potřebám pracoviště a pacienta. V případě pozdních lékových reakcí s kožními projevy je možno využít i epikutánních testů, skin prick testů nebo intradermálních testů s pozdním odečtem. Další možnou diagnostickou variantou je provokační test, kdy má být v průběhu testování podána plná terapeutická dávka rizikového léku. Pojem expoziční a provokační test se v praxi překrý-