

## Allopurinol reexpoziáció indukálta erythema multiforme két hiperurikémiás betegnél

### Allopurinol-induced erythema multiforme after repeated exposure of the drug in two patients with hyperuricaemia

FÁBIÁN ANNA, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., VARGA ERIKA DR.,  
KEMÉNY LAJOS DR., KINYÓ ÁGNES DR.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az allopurinol szedését követően számos gyógyszerallergiás esetről beszámoltak, melyek döntően késői típusú reakciók voltak, a súlyos szisztémás tünetekkel járó DRESS szindróma mellett fix gyógyszerexanthema, valamint nagyon gyakran erythema multiforme, SJS vagy TEN alakulhat ki. Az erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson szindróma (SJS) és toxikus epidermális nekrolízis (TEN) esetében valódi allergiás reakción alapuló, IV. típusú hiperszenzitivitási reakció zajlik, mely a klasszikus, ismert útvonalakon alakul ki, és ismételt gyógyszerexpoziációt követően rapidan vezethet súlyos bőrtünetekkel járó, életet veszélyeztető állapothoz. A szerzők két beteg esetét ismertetik, akiknél allopurinol szedését követően erythema multiforme, ill. SJS jelentkezett első alkalommal, majd az ismételt expoziációt követően már néhány tabletta bevétele után rövid időn belül jelentkeztek a tünetek. Bár enyhe gyógyszer okozta adverz reakciót követően több alkalommal írtak le sikeres deszenzibilizálást a kiváltó gyógyszerrel, azonban a késői típusú reakciók esetén, tekintettel a megjósolhatatlan következményekre a deszenzibilizálás kontraindikált. Ezért fontos hangsúlyozni, hogy allopurinol allergia esetén, a gyógyszer elhagyásán túl, kiemelt fontossággal bír a későbbi alkalmazás elkerülése.

**Kulcsszavak:**  
allopurinol - erythema multiforme -  
deszenzitivizáció

Az allopurinol ismert adverz reakciója a szenzibilizáció (1-4). A szenzibilizáció kialakulásának ideje változó, a klinikai megjelenése a már túlérzékeny betegen azonban egy-két tabletta bevétele után, két-három nap alatt is várható. Dolgozatunkban erythema multiforme tünetével jelentkező allopurinol szenzibilizált két betegünk esetét is-

#### SUMMARY

Adverse cutaneous reaction to allopurinol is well-known from the literature, the reaction frequently occurs as delayed-type hypersensitivity reaction, causing DRESS syndrome, fixed drug eruption, erythema multiforme (EM) or Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). EM, SJS, TEN develops as a classical type IV or delayed-type hypersensitivity reaction with some variations in the effector phase. In sensitized patients repeated exposure to the culprit drug can result in rapid and very severe, life-threatening hypersensitivity reaction. The authors present two cases of allopurinol-induced cutaneous drug eruptions. After the first administration of allopurinol one patient developed EM, the other SJS. In both cases the reintroduction of the drug, only a few tablets, were enough to induce EM-like skin symptoms. Although, successful drug desensitizations were described in patients with mild skin symptoms, in severe delayed-type hypersensitivity reactions the desensitization is contraindicated because of possible unmanageable consequences. It is important to emphasize that in severe cases of allopurinol hypersensitivity reactions not only the withdrawal of the culprit drug but the avoidance of further administration is important.

**Key words:**  
allopurinol - erythema multiforme -  
desensitization

mertetjük, a gyógyszer deszenzibilizálás lehetőségeit is feldolgozva.

#### Betegek és módszerek

##### 1. beteg

A 64 éves férfit beteg felvételére 2010-ben került sor első alkalommal, 1 hónapja jelentkező, erythema multiforménak imponáló bőrtü-

netek miatt. Anamnézisében krónikus veseelégtelenség, prurigo nodularis ill. kardiális dekompenzáció szerepelt. 2 hónappal felvétele előtt új gyógyszerként allopurinolt, clopidogrelt kapott, valamint metoprolol/felodipine gyógyszer helyett metoprolol kezelést indítottak. További gyógyszereit évek óta szedte. A tünetek kialakulása előtt alkalmanként aceclofenacot vett be. A rutin laboratóriumi vizsgálatban gyorsult süllýedést (We: 43 mm/h), enyhén emelkedett CRP értéket (28,8 mg/l), emelkedett májfunkciós értékeket (ALP: 183 U/l, GGT 245 U/l), beszűkült vesefunkciót (karbamid: 13,7 mmol/l, kreatinin: 119 µmol/l) észleltünk, a húgysavszint normál volt. A fehérvérsejtszám normál tartományban volt, eosinophiliát nem észleltünk. A kiváltó tényezőként szóba kerülő gyógyszerekkel LTT vizsgálat történt, mely negatív lett. A szövettani vizsgálat interface dermatitisnek megfelelő képet írt le az epidermisz bazális rétegében lévő hydropicus degenerációval és dermisben lévő erek körüli sejtes beszűrődéssel.

2012-ben a beteg ismételt erythema multiforménak megfelelő bőrtünetekkel jelentkezett klinikánkon. A bőrtünetek előtt allopurinolt vett be magas húgysavszint miatt, a tünetek már 2 tabletta bevitelét követően megjelentek. A rutin laboratóriumi vizsgálat ismét gyorsult süllýedést és enyhén emelkedett CRP értéket jelzett (We: 18 mm/h, CRP 15,1 mg/l), a vércukorszint (7,4 mmol/l) és a GGT (177 U/l) magasabb volt, beszűkült vesefunkcióval. Normál fehérvérsejtszám mellett enyhe eosinophilia (10%) jelentkezett. A szövettani vizsgálat során lymphocytás vasculitisnek megfelelő kép ábrázolódott, némi eosinophiliával.

## 2. beteg

A 67 éves férfibeteg első felvételére 2011-ben Stevens-Johnson szindróma miatt került sor, a törzsön erythema multiforménak megfelelő mitígtált góccokat, míg a szájnnyálkahártyán és a penisen erodálódott plakkokat, a conjunctiván belövelltséget észleltünk (1. ábra). Kórtörténetében magasvérnyomás-betegség, spondylolisthesis szerepelt, valamint a beteg elmondása alapján bizonytalan, ízületi duzzanattal járó tünetei miatt köszvény diagnózissal kezelték. A felvétele előtt néhány héttel allopurinol kezelést indítottak nála, valamint közvetlenül a hospitalizációja előtt felső légúti hurut miatt metamizolt, paracetamolt és ipecacuana tartalmú szirupot szedett. A rutin laboratóriumi vizsgálat során gyorsult süllýedést (19 mm/h) és emelkedett GGT értéket (68 U/l) észleltünk, a húgysavszint normál volt. Vesefunkció eltérés, vérképtelérés, eozinofília nem volt. Szövettani vizsgálat az egyértelmű klinikai kép miatt nem készült.



1. ábra

A 2. beteg tünetei az első alkalommal

A betegnél 1 évvel később, 2012-ben hasonló, erythema multiforménak megfelelő tünetek jelentkeztek a törzsön, nyálkahártya érintettsége ekkor nem volt, viszont a conjunctivák belövelltek voltak (2. ábra). Felvételét megelőzően 1 tabletta allopurinolt vett be, valamint 10 nappal korábban tizanidint, illetve két héttel korábban metamizol injekciót kapott. A rutin laboratóriumi vizsgálat ezúttal is gyorsult süllýedést (56 mm/h), magas CRP szintet (79,2 mg/l) és emelkedett GGT értéket mutatott, a húgysavszint normál volt. A tünetekből történt szövettani vizsgálat erythema multiforménak megfelelő képet írt le. LTT vizsgálat a kiváltó tényezőként szóba jövő allopurinol, metamizol, tizanidin gyógyszerekkel negatív lett.



2. ábra

A 2. beteg tünetei a második alkalommal

A klinikai kép, a szövettani diagnózis és a laboratóriumi eltérések alapján allopurinol okozta hiperszenzitivitási szindróma diagnózisát állítottuk fel, majd a továbbiakban ennek megfelelően kezeltük a betegeket. Nem létfontosságú gyógyszereiket elhagytuk, az 1. beteg első alkalommal való jelentkezésekor az észlelt pitvarfibrilláció miatt belgyógyászati javaslatra acenocumarol beállítás történt, a 2. beteg vérnyomáscsökkentő gyógyszerét pedig kiugró vérnyomás értékek miatt valsartanra cseréltük. Az első alkalommal mindkét beteg esetében a kifejezett és kiterjedt bőrtünetek miatt per os prednisolon beállítása történt (40 mg/die (1. beteg), illetve 60 mg/die (2. beteg) dózisban), majd a szteroid dózist fokozatosan csökkentettük. Az 1. beteg esetében a vesefunkció a szteroid adását és a megfelelő hidrált követően normalizálódott. A második alkalommal a mitígtált tünetek miatt egyik esetben sem volt szükség parenterális szteroid adására, az allopurinol elhagyását követően antihisztamin és lokális kezelés mellett teljes gyógyulás következett be.

## Megbeszélés

Ismertetett eseteinket az anamnesztikus adatok, a klinikai kép, a szövettani leírás és a laboratóriumi eredmények alapján allopurinol-okozta adverz reakciónak véleményeztük. Az allopurinol szedését követően számos gyógyszerallergiás esetről beszámoltak, melyek döntően késői típusú reakciók voltak (1-3). Idős betegeknél, akiknél csökkent a vesefunkció, vagy thiazid diuretikumot szedtek egy időben, allopurinol adása után súlyos, lázzal, eozinofiliával, több szerv károsodásával járó tünetegyüttes, allopurinol okozta hiperszenzitivitási (AHS) szindróma alakulhat ki, de allopurinol hatására fix gyógyszerexanthea, valamint nagyon gyakran erythema multiforme, SJS vagy TEN kialakulásáról is beszámoltak (1-4). Az AHS esetében a kialakuló tünetek egy része az oxypurinol felhalmozódásából és direkt toxikus hatásából származik, ez közvetlenül a vesét károsítja, azonban a komplex tünetegyüttesért elsősorban a gyógyszer-származék által kiváltott immunológiai reakció a felelős (4, 5). Az EM, SJS és TEN esetében valódi allergiás reakción alapuló, IV. típusú hiperszenzitivitási reakció zajlik, mely a klasszikus, ismert útvonalakon alakul ki, és ismételt gyógyszerexpozíciót követően rapidan vezethet súlyos bőrtünetekhez, életet veszélyeztető állapothoz. A szövettani kép többnyire limfocitás vaszkulitisz a dermisben, jellegzetes interface dermatitis, melyben eosinophil infiltráció lehet jelen.

Az 1. betegnél mindkét alkalommal erythema multiforme típusos képe alakult ki, míg a 2. beteg esetében az első

expozíció során SJS, második alkalommal azonban erythema multiforme jelentkezett. A veseérintettség az 1. betegnél első alkalommal jelentkezett, a jelzett májfunkció eltérés nem egyértelműen a gyógyszer hatásához volt köthető, ezért vitatható, hogy AHS vagy EM a pontos diagnózis. A limfocitás vaszkulitis és az eozinofil sejtes infiltráció mindkét esetben igazolódott. Az LTT vizsgálat mindkét beteg esetén negatív volt, az allopurinol oki szerepét a véletlen reexpozíció következtében kialakult tünetegyüttes igazolta egyértelműen.

Adverz gyógyszerreakciók kezelésének első lépése a tüneteket kiváltó gyógyszer elhagyása. Amennyiben a későbbiekben a kiváltó gyógyszer ismételt adására kerül sor, késői típusú gyógyszerreakciók esetében jóval hamarabb, jóval kifejezettebb tünetek jelentkezhetnek (6, 7). Eseteinknél is a második expozíció során már 1 tabletta bevételét követően megjelentek a típusos tünetek.

Az irodalomban beszámolnak olyan hiperszenzitivitási esetekről, amikor allopurinollal sikeres deszenzibilizálás történt, a gyógyszert alacsony dózissal kezdve, majd azt fokozatosan, terápiás szintre emelve az allopurinol terápia újraindítható volt (6, 7). Erre azokban az enyhébb, makulopapulózus bőrtünetekkel járó esetekben került sor, amikor az allopurinol adására az egyéb gyógyszeres kezelésre nem reagáló súlyos köszvény miatt szükség volt. A súlyos, gyógyszer okozta adverz reakciók azonban, tekintettel a megjósolhatatlan következményekre a deszenzibilizálás kontraindikációját jelentik. Ezek közé tartozik az allopurinol-okozta EM, SJS, TEN is. Eseteink is ezt a gy-

korlatot látszanak alátámasztani, hiszen már 1-2 tabletta bevételét követően rövid időn belül kifejezett bőrtünetek jelentkeztek.

Az allopurinol újraszedésekor a bőrtünetek hirtelen megjelenése felhívja a figyelmet arra, hogy allopurinol allergia esetén, a gyógyszer elhagyásán túl, kiemelt fontossággal bír a későbbi alkalmazás elkerülése.

## IRODALOM

1. Atzori L., Pinna A. L., Mantovani L. és mtsai.: Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department - cagliari university (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26 (11), 1424-1430.
2. Lee H. Y., Pang S. M., Thamotharampillai T.: Allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* (2008) 59(2), 352-353.
3. Halevy S., Ghislain P. D., Mockenhaupt M. és mtsai.: Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58(1), 25-32.
4. Kumar A., Edward N., White M.I. és mtsai.: Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ* (1996) 312(7024), 173-174.
5. Hande K. R., Noone R. M., Stone W. J.: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* (1984) 76(1), 47-56.
6. Fam A. G., Lewtas J., Stein J. és mtsai.: Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* (1992) 93(3), 299-302.
7. Warrington R.: Drug allergy: Causes and desensitization. *Hum Vaccin Immunother* (2012) 2012 Aug 24, [Epub ahead of print]

Érkezett: 2013. 02. 21.

Közlésre elfogadva: 2013. 03. 20.

## Cutan lymphoma szekció beszámoló

A Magyar Dermatológiai Társulat Cutan Lymphoma Szekciója 2013. évi Tudományos Ülését 2013. június 14-én tartotta, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán.

*Az ülés programja:*

1. dr. Gárdi Lajos, Business Unit Manager, Valeant Pharma Magyarország Kft:  
Valeant Pharma bemutatás, Targretin® rendeléssel kapcsolatos információ, újdonságok
2. prof. Marschalkó Márta, dr. Erős Nóra, dr. Holló Péter, dr. Szakonyi József, dr. Wikonkál Norbert, prof. Kárpáti Sarolta: Bexaroten kezelés tapasztalatai a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán
3. dr. Csomor Judit, dr. Erős Nóra, dr. Szepesi Ágota, prof. Marschalkó Márta:  
Periferiás T-sejtes lymphoma
4. dr. Fodor Károly, dr. Hidvégi Bernadett, dr. Hársing Judit, prof. Marschalkó Márta, prof. Kárpáti Sarolta, dr. Nagy Zsolt, prof. Demeter Judit, dr. Timár Botond, dr. Csomor Judit, prof. Matolcsy András: Cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type (aktivált típus)
5. dr. Kuroli Enikő, prof. Kárpáti Sarolta, prof. Masszi Tamás, dr. Csomor Judit:  
Multicentrikus Castleman betegség társulása cutan periferiás T-sejtes lymphoma, NOS-al
6. dr. Szakonyi József: Targretin® kezelés elkezdése előtti dilemmák

A tudományos ülést a Valeant Pharma támogatta.

A tudományos program után a résztvevők megerősítették az MDT Cutan Lymphoma Munkacsoport Elnöki tisztségében prof. Marschalkó Mártát, Titkári tisztségében dr. Erős Nóra adjunktust.