

Reakcje skórne po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych – przypadek osutki pokrzywkowatej wywołanej przez loratadynę

Skin reactions after use of antihistamines – a case of urticarial rash induced by loratadine

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło, Beata Bergler-Czop, Elżbieta Meszyńska

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przegl Dermatol 2010, 97, 268–272

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
osutki polekowe, leki przeciwhistaminowe, loratadyna.

KEY WORDS:
drug eruptions, antihistamines, loratadine.

Wprowadzenie. Jednymi z najrzadszych działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych są zmiany skórne. Opisuje się występowanie po różnych lekach z tej grupy osutki plamisto-grudkowej, wieloogniskowej reakcji typu rumienia trwałego, rumienia wielopostaciowego, rozsianych zmian wypryskowych, uogólnionej lub ograniczonej pokrzywki oraz wstrząsu anafilaktycznego. Objawy mogą mieć podłoże alergiczne związane z mechanizmem natychmiastowym mediowanym przez przeciwciała IgE lub z reakcją nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Za pojawienie się zmian skórnych może być także odpowiedzialny efekt toksyczny, prozapalny leku, który przyczynia się do nieswoistej aktywacji komórek tucznych.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku osutki pokrzywkowatej o mechanizmie typu opóźnionego, która wystąpiła po zastosowaniu loratadyny.

Opis przypadku. Kobieta, lat 60. Pierwszy wysiew uogólnionych zmian rumieniowo-obrzękowych przypominających pokrzywkę wystąpił po 4 dniach od wprowadzenia loratadyny z powodu świądu towarzyszącego luszczycy. Podobna reakcja skórna przy powtórnym podaniu tego leku potwierdziła jego rolę jako czynnika etiologicznego.

Wnioski. Powikłania dermatologiczne po lekach przeciwhistaminowych, chociaż rzadkie, w części przypadków mogą mieć charakter uogólniony, ciężki i wymagać leczenia ogólnego kortykosteroidami.

ABSTRACT

Introduction. Skin lesions after antihistamine drugs are very rare. However, cases of maculopapular rash, multifocal fixed drug eruption, erythema multiforme, systemic contact dermatitis, generalized, localized urticaria and anaphylactic shock after various drugs from this group have been described. Symptoms may be of allergic origin associated with an immediate mechanism mediated by IgE antibodies or a delayed hypersensitivity reaction. Appearance of skin lesions may also be related to toxic, proinflammatory effects of the drug, which contribute to non-specific activation of mast cells.

Objective. To present a case of urticarial rash which occurred after the use of loratadine as a delayed hypersensitivity reaction.

Case report. Woman, 60 years old. The first eruption of generalized, erythematous skin lesions resembling urticaria occurred 4 days after

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Anna Lis-Święty
Katedra i Klinika Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24
40-027 Katowice
e-mail: annadlis@neostrada.pl

the introduction of loratadine. The same type of skin reaction at the re-administration of this drug has confirmed its role as an aetiological factor.

Conclusions. Dermatological complications after antihistamines, although rare, may be, in some cases, of a generalized, severe type and require treatment with systemic corticosteroids.

WPROWADZENIE

Leki przeciwhistaminowe należą do najczęściej stosowanych na świecie środków terapeutycznych. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu reakcji związanych z uwalnianiem histaminy – tzw. blokery H1 prowadzą do zmian w aktywności receptora histaminowego H1 z formy aktywnej na nieaktywną. Histamina jest mediatorem zapalnym produkowanym i gromadzonym przez komórki tuczne i bazofile, odgrywającym istotną rolę w patogenezie chorób alergicznych i innych stanów chorobowych skóry przebiegających ze świadem, stąd szerokie zastosowanie leków przeciwhistaminowych. Chociaż cechują się one dobrym profilem bezpieczeństwa, podczas ich podawania możliwe jest wystąpienie różnych objawów ubocznych. Działania niepożądane dotyczą głównie leków pierwszej generacji i wiążą się z wpływem na różne receptory (receptory H1 w ośrodkowym układzie nerwowym, receptory muskarynowe, α -adrenergiczne, serotoniny) oraz kanały potasowe w sercu. Do zgłaszanych objawów należą: sedacja, hamowanie wydzielania łez i śliny, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pobudzenie apetytu i przyrost masy ciała, zaburzenia mikcji, osłabienie mięśniowe, bóle kończyn, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca, agranulocytoza, tachyfilaksja, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Jednymi z najrzadszych działań niepożądanych po lekach przeciwhistaminowych są reakcje skórne. Zmiany skórne mogą mieć różny charakter: osutki plamisto-grudkowej, wieloogniskowej reakcji typu rumienia trwałego, rumienia wielopostaciowego, rozsianych zmian wypryskowych, a także uogólnionej lub ograniczonej pokrzywki.

Doniesienia na temat powikłań dermatologicznych dotyczą różnych leków przeciwhistaminowych. Osutka plamisto-grudkowa może wystąpić po hydroksyzynie, cetyryzynie [1–3], chlorfeniraminie [4], a rumień trwały obserwowano po lekach przeciwhistaminowych zarówno pierwszej (difenhydramina, fenotiazyna, dimenhydrinat, hydroksyzyna) [5, 6], jak i drugiej generacji (loratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna) [7, 8]. Zmiany w postaci

uogólnionego kontaktowego zapalenia skóry opisano po zastosowaniu etylenodiaminy, hydroksyzyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny [9, 10]. Opisy pokrzywki są rzadkie i dotyczą reakcji po wybranych lekach przeciwhistaminowych lub przypadków, w których wysiewy bąbli pokrzywkowych pojawiały się po wielu (także różnych pod względem budowy chemicznej) antyhistaminikach [11]. Wysiewom pokrzywki może towarzyszyć uogólniona reakcja anafilaktyczna w postaci wstrząsu [12, 13]. Przypadki występowania rumienia wielopostaciowego i zespołu Stevensa-Johnsona po lekach przeciwhistaminowych są pojedyncze i zostały opisane dotychczas tylko po zastosowaniu hydroksyzyny [14], astemizolu [15] i chlorfeniraminie (prawdopodobny czynnik etiologiczny) [16].

CEL PRACY

Przedstawienie pacjentki z nasiloną osutką rumieniowo-obrzękowo-pokrzywkową o mechanizmie typu opóźnionego, która wystąpiła po zastosowaniu loratadyny.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 60, dwukrotnie zgłosiła się do Kliniki Dermatologii z powodu uogólnionego wysiewu wykwitów rumieniowo-obrzękowych, pokrzywkowatych na skórze tułowia i kończyn. Chora skarżyła się na uczucie pieczenia i tkliwości w obrębie zmian skórnych, ogólne złe samopoczucie oraz dreszcze. Podczas drugiego incydentu wystąpiło również uczucie duszności. W obu przypadkach wystąpienie objawów wiązała z lekiem doustnym, który zażywała od kilku dni (preparaty loratadyny o różnych nazwach handlowych). Pacjentka od 6 lat chorowała na łuszczycę i z powodu towarzyszącego świądu okresowo przyjmowała leki przeciwhistaminowe (wcześniej preparaty cetyryzyny). Pierwszy wysiew zmian pokrzywkowatych pojawił się w 4. dobie zażywania loratadyny (10 mg raz dziennie *p.o.*), drugi po 2 dniach stosowania tego leku (także *p.o.*, 10 mg raz dziennie). Pacjentka leczyła się ponadto



Ryc. 1A.–1B. Zlewne, nieregularnego kształtu ogniska rumieniowo-obrzękowe i pokrzywkowate na tułowiu i kończynach
Fig. 1A.–1B. Irregular, confluent, erythematous-oedematous and urticarial lesions on the trunk and extremities

z powodu cukrzycy insulinozależnej i nadciśnienia tętniczego (perindopryl, bisoprolol). Wywiad w kierunku alergii i nietoleracji pokarmowych był ujemny. Przy przyjęciu do Kliniki w styczniu i marcu 2010 roku zmiany skórne miały podobną lokalizację i nasilenie – obejmowały tułów i kończyny. Były to zlewne, nieregularnego kształtu ogniska rumieniowo-obrzękowe i pokrzywkowate (ryc. 1A.–1B.). Błony śluzowe były wolne od zmian chorobowych. Badanie fizykalne nie wykazywało istotnych nieprawi-

idłowości. Temperatura ciała była prawidłowa. W styczniu i marcu 2010 roku w badaniach dodatkowych z odchyłami od normy stwierdzono zwiększone wartości w dobowym profilu glikemii we krwi (do 18,2 mmol/l), natomiast w marcu 2010 roku przejściowe zwiększenie stężenia aminotransaminaz asparaginianowej (AspAT) 52 IU/l, kontrola 20 IU/l (norma: 10–42 IU/l) i alaninowej (AlAT) 91 IU/l, kontrola 46 IU/l (norma: 10–40 IU/l). Do leczenia wprowadzono ogólnie kortykosteroidy (sól sodowa fosforanu deksametazonu dożylnie od 12 mg dziennie, następnie metyloprednizolon doustnie). Zewnętrznie zastosowano maść chłodzącą z hydrokortyzonem. Obserwowano stopniowe ustępowanie zmian skórnych w ciągu kilku dni z pozostawieniem dyskretnych przebarwień i złuszczenia. Kortykosteroidoterapię prowadzono w stopniowo zmniejszanych dawkach przez 3 tygodnie. Pacjentkę pouczono o konieczności informowania lekarza o uczuleniu na loratadynę i zakazie stosowania jej preparatów.

OMÓWIENIE

Skórne reakcje nadwrażliwości na leki przeciwhistaminowe są rzadko rozpoznawane. Często ustalenie rozpoznania jest trudne, ponieważ działania niepożądane mogą być podobne lub identyczne jak schorzenie, z powodu którego jest prowadzone leczenie. I tak, u osób z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką opisywano paradoksalne zaostrzenie wysiewów bąbli pokrzywkowych po lekach przeciwhistaminowych [11, 17]. Wysiewy pokrzywki były indukowane przez leki z jednej grupy chemicznej oraz leki przeciwhistaminowe o różnej budowie chemicznej (pochodne piperidyny: hydroksyzyna, cetyryzyna; piperazyny: feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, bepotastyna, ebastyna, rupatadyna; inne: chlorfeniramina, mekwitazyna, azelastyna, loratadyna) [18–21]. Mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Możliwe są reakcje krzyżowe między lekami zarówno przed procesem, jak i po procesie ich metabolizacji (struktury chemiczne pochodnych piperidyny i piperazyny są podobne). Jednak tylko w kilku przypadkach donoszono o reakcji mediowanej przez przeciwciała IgE, na co wskazywał charakterystyczny wywiad i dodatni test śródskórny z wywołującymi lekami: difenhydraminą [22], mizolastyną [12], loratadyną [23] i cetyryzyną [24]. W pozostałych doniesieniach nie potwierdzono udziału IgE, chociaż zmiany pokrzywkowe obserwowano zwykle w ciągu 1–4 godzin po doustnym zażyciu leku lub 48 godzin po podaniu dośpójkowym [21]. Sugeruje się więc, że chorzy mogą być wrażliwi na efekt toksyczny, prozapalny leku, który przyczynia się do nieswoistej aktywacji komórek

tucznych. Zdaniem niektórych autorów u pacjentów z pokrzywką, którzy korzystnie reagują na leki antyleukotrienowe, zaostrzenie wysiewów po zastosowaniu preparatów przeciwhistaminowych może być związane z faktem, że histamina nie jest u nich głównym mediatorem powstawania bąbli pokrzywkowych [17], natomiast u pacjentów z pokrzywką nasilającą się po lekach przeciwhistaminowych i po montelukasie przyczyną może być wpływ tych leków na konformację receptorów histaminowych H1 i leukotrienowych do formy aktywnej zamiast do nieaktywnej [18]. Może to wynikać z faktu, że leki przeciwhistaminowe zawierają w swej budowie grupę etylaminową i tym samym przypominają histaminę. U przedstawionej chorej zmiany skórne miały charakter rumieniowo-obrzękowy i przypominały pokrzywkę. Wysiew wystąpił po 2–4 dniach od wprowadzenia loratadyny, a poszczególne wykwity utrzymywały się dłużej niż 24 godziny, ustępując stopniowo dopiero po kilku dniach. Zmianom skórnym towarzyszyły następujące nasilone dolegliwości subiektywne: świąd, pieczenie i tkliwość w obrębie wykwitów. Przebieg kliniczny odpowiadał więc reakcji typu opóźnionego w szerokim spektrum manifestacji klinicznych. Udział mechanizmów typu opóźnionego potwierdzono w części opisanych przypadków reakcji skórnych po lekach przeciwhistaminowych, takich jak systemowe kontaktowe zapalenie skóry [9, 10], osutki plamisto-grudkowe [2–4], rumień trwałe [5, 6] oraz rumień wielopostaciowy [14]. W testach płatkowych uzyskiwano dodatnie reakcje także z pochodnymi o podobnej budowie chemicznej jak lek, który był przyczyną zmian skórnych (pochodne piperazyny) [25]. U przedstawionej pacjentki nie przeprowadzono testów skórnych, ponieważ wystąpienie zmian chorobowych przy powtórnym podaniu loratadyny potwierdziło jej rolę jako czynnika etiologicznego. Ponieważ obecnie na rynku dostępnych jest wiele preparatów loratadyny i innych leków przeciwhistaminowych o różnych nazwach handlowych, chorzy powinni być szczególnie dokładnie informowani o zakazie stosowania leku, który był przyczyną reakcji alergicznej. Wydaje się, że w związku ze zwiększeniem częstości stosowania antyhistaminików (dostępne bez recepty) należy się liczyć z możliwością częstszego występowania powikłań dermatologicznych. W części przypadków, ze względu na rozległość i nasilenie zmian skórnych, chorzy mogą wymagać leczenia ogólnego kortykosteroidami w warunkach szpitalnych.

Piśmiennictwo

1. Lew B.L., Haw C.R., Lee M.H.: Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyzine. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 953-956.
2. Dalmau J., Serra-Baldrich E., Roé E., Lopez-Lozano H.E., Alomar A.: Skin reaction to hydroxyzine (Atarax(R)): patch test utility. *Contact Dermatitis* 2006, 54, 216-217.
3. Michel M., Domp Martin A., Louvet S., Szczurko C., Castel B., Leroy D.: Skin reactions to hydroxyzine. *Contact Dermatitis* 1997, 36, 147-149.
4. Brown V.L., Orton D.I.: Cutaneous adverse drug reaction to oral chlorphenamine detected with patch testing. *Contact Dermatitis* 2005, 52, 49-50.
5. Smola H., Kruppa A., Hunzelmann N., Krieg T., Scharfetter-Kochanek K.: Identification of dimenhydrinate as the causative agent in fixed drug eruption using patch-testing in previously affected skin. *Br J Dermatol* 1998, 138, 920-921.
6. Rodríguez-Jiménez B., Domínguez-Ortega J., González-García J.M., Kindelan-Recarte C.: Dimenhydrinate-induced fixed drug eruption in a patient who tolerated other antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009, 19, 334-335.
7. Mahajan V.K., Sharma N.L., Sharma V.C.: Fixed drug eruption: a novel side-effect of levocetirizine. *Int J Dermatol* 2005, 44, 796-798.
8. Pionetti C.H., Kien M.C., Alonso A.: Fixed drug eruption due to loratadine. *Allergol Immunopathol* 2003, 31, 291-293.
9. Cusano F., Ferrara G., Crisman G., Sarracco G., Zalaudek I., Argenziano G.: Clinicopathologic features of systemic contact dermatitis from ethylenediamine in cetirizine and levocetirizine. *Dermatology* 2006, 213, 353-355.
10. Ash S., Scheman A.J.: Systemic contact dermatitis to hydroxyzine. *Am J Contact Dermat* 1997, 8, 2-5.
11. Tella R., Gaig P., Bartra J., Garcia-Ortega P.: Urticaria to cetirizine. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002, 12, 136-137.
12. Weidinger S., Mempel M., Ollert M., Elser J., Rakoski J., Kohn F.M. i wsp.: Anaphylaxis to mizolastine. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114, 979-981.
13. Charles A., Lavaud F., Gallet A., Boulay-Malinovsky C., Mertes P.M., Malinovsky J.M.: Anaphylactic reaction to hydroxyzine in an anesthetized patient. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009, 41, 120-122.
14. Peña A.L., Henríquez Santana A., Gonzalez-Seco E., Cavanilles Bde V., Berges-Gimeno P., Alvarezcuesta E.: Exudative erythema multiforme induced by hydroxyzine. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 194-195.
15. Cunliffe N.A., Barnes A.J., Dunbar E.M.: Stevens-Johnson syndrome following astemizole therapy. *Postgrad Med J* 1995, 71, 383.
16. Sahagún Flores J.E., Soto Ortiz J.A., Tovar Méndez C.E., Cardenas Ochoa E.C., Hernandez Flores G.: Stevens-Johnson syndrome plus intrahepatic cholestasis caused by clindamycin or chlorpheniramine. *Dermatol Online J* 2009, 15, 12.
17. Catelain A., Freymond N., Queuille E., Nicolas JF.: Urticaria paradoxically aggravated by H1 antihistamines. *Ann Dermatol Venereol* 2004, 131, 451-453.
18. Tedeschi A.: Paradoxical exacerbation of chronic urticaria by H1-antihistamines and montelukast. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009, 41, 187-189.
19. Inomata N., Tatewaki S., Ikezawa Z.: Multiple H1-antihistamine-induced urticaria. *J Dermatol* 2009, 36, 224-227.
20. González de Olano D., Roán Roán J., de la Hoz Caballer B., Cuevas Augustin M., Hinojosa Macias M.: Urticaria induced by antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006, 16, 144-146.
21. Rodríguez del Río P., González-Gutiérrez M.L., Sánchez-López J., Nunez-Acevedo B., Bartolome-Alvarez J.M., Martínez-Cocera C.: Urticaria caused by antihistamines: report of 5 cases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009, 19, 317-320.

22. **Barranco P., López-Serrano M.C., Moreno-Ancillo A.:** Anaphylactic reaction due to diphenhydramine. *Allergy* 1998, 53, 814.
23. **Bonanni L., Parmiani S., Sturbini S.:** Glottis oedema due to loratadine. *Allergy* 2004, 59, 116-117.
24. **Caraffini S., Lapomarda V., Assalve D.:** Maculopapular eruption from cetirizine in an asthmatic patient. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1996, 50, 75-76.
25. **Cravo M., Gonçalo M., Figueiredo A.:** Fixed drug eruption to cetirizine with positive lesional patch tests to the three piperazine derivatives. *Int J Dermatol* 2007, 46, 760-762.

Otrzymano: 8 VII 2010 r.

Zaakceptowano: 19 VII 2010 r.