

Rumień trwały – zjawiska patogenetyczne i różnorodność obrazu klinicznego

Fixed drug eruption – pathogenesis and diversity of clinical manifestations

Emilia Tekely, Grażyna Kądziała-Wypyska, Grażyna Chodorowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

Przeł Dermatol 2012, 99, 252–258

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
rumień trwały, patogenezę, odmiany kliniczne.

KEY WORDS:
fixed drug eruption, pathogenesis, clinical variants.

Rumień trwały (*erythema fixum*) jest reakcją polekową, w przebiegu której umiejscowiony w obrębie skóry i błony śluzowej, wyraźnie odgraniczony rumień nawraca w tym samym miejscu po każdej ekspozycji na lek źle tolerowany przez pacjenta. Zmiany utrzymują się przez kilka dni i cofają, pozostawiając przebarwienie pozapalne. Rumień trwały mogą wywoływać różne grupy leków, w tym leki przeciwhistaminowe. Lista czynników wywołujących jest odmienna w różnych krajach. Możliwe są także reakcje krzyżowe pomiędzy lekami o podobnej budowie chemicznej. Patogeneza choroby nie jest całkowicie poznana, sugeruje się udział cytotoksycznej odpowiedzi komórkowej skierowanej przeciw keratynocytom. Uważa się, że główną rolę w kolejnych nawrotach choroby odgrywają obecne w naskórku limfocyty T pamięci CD8+, aktywowane ponownie w razie kolejnej reekspozycji na wywołujący lek. W pracy przedstawiono współczesne dane dotyczące patogenetyki oraz różnorodności obrazu klinicznego *erythema fixum* oraz postępowania leczniczego.

ABSTRACT

Fixed drug eruption (FDE) is a distinctive type of drug-induced cutaneous reactions characterized by recurrence at the same site of the skin or mucous membrane after exposure to the responsible agent. Erythematous-oedematous macules appearing after drug exposure are present for several days, and disappear with residual hyperpigmentation. Various groups of drugs, including H1-antihistaminic, can be the cause of FDE, but offending agents vary from country to country. Moreover, cross-reactions may occur with structurally similar drugs. Although the exact pathogenesis remains not sufficiently elucidated, cell-mediated cytotoxic reaction against the epidermal keratinocytes is strongly suggested. Epidermal CD8+ memory T cells present in lesional skin are believed to contribute to immunological memory, being reactivated on re-challenge. This review presents the current knowledge on the role of the cell-mediated immune response in the pathogenesis of fixed drug eruption, and clinical variants and management are also discussed.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Emilia Tekely
Katedra i Klinika
Dermatologii,
Wenerologii i Dermatologii
Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie
ul. Radziwiłłowska 13
20-080 Lublin
e-mail: EmiliaTekely@wp.pl

WPROWADZENIE

Rumień trwały (ang. *fixed drug eruption* – FDE) jest reakcją polekową, w przebiegu której zlokalizowany w obrębie skóry lub błony śluzowej, wyraźnie odgraniczony rumień nawraca w tym samym miejscu po każdej ekspozycji na źle tolerowany przez pacjenta lek [1, 2]. Polekowy charakter zmian skórnych był sugerowany już w pierwszych opisywanych przypadkach. Burns, który w 1889 roku opisał po raz pierwszy charakterystyczny rumień, obserwował go po zastosowaniu antypiryny [według 3, 4].

Plama rumieniowo-obrzękowa pojawia się po 1–2 tygodniach od pierwszej ekspozycji na lek, zazwyczaj utrzymuje się kilka dni i ustępuje z pozostawieniem trwałego lub długo utrzymującego się brązowego, brązowo-fioletowego przebarwienia pozapalnego. Liczba wykwitów może się zwiększać po powtórnych ekspozycjach na wywołujący lek, a czas potrzebny do wystąpienia zmian na skórze może się skrócić nawet do 24 godzin [5, 6].

Częstość występowania FDE wśród pacjentów dermatologicznych na świecie wynosi od 2,5% do około 22% i jest wyraźnie wyższa w krajach rozwijających się [3]. W Finlandii FDE stanowi 16% wszystkich skórnych reakcji polekowych [6]. Rzeczywista zapadalność różni się w poszczególnych krajach. Różnice epidemiologiczne w dużej mierze wynikają z dostępności poszczególnych grup leków (zwłaszcza sprzedawanych bez recepty) w różnych regionach geograficznych, najczęściej występujących tam chorób i preferowanych metod ich leczenia, warunków społecznych i ekonomicznych, czynników kulturowych, zwłaszcza popularności „medycyny ludowej”, a także struktury wiekowej populacji [3, 6].

Warto podkreślić, że w ostatnich latach lista leków powodujących najczęściej FDE ciągle się zmienia. W piśmiennictwie stale pojawiają się doniesienia o nowych, powszechnie stosowanych lekach

lub preparatach łatwo dostępnych bez recepty, które powodują FDE (tab. I). Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych po zastosowaniu leków, które są chemicznie podobne [7–9]. W grupie leków przeciwdrgawkowych obserwuje się reakcje krzyżowe pomiędzy fenylobutazonem i oksyfenbutazonem, wśród anestetyków miejscowych pomiędzy lidokainą, mepiwakainą, propipokainą i bupiwakainą, w grupie leków przeciwgrzybiczych pomiędzy flukonazolem i itrakonazolem (lecz nie ketokonazolem), a w grupie leków przeciwhistaminowych pomiędzy hydroksyzyną, cetyryzyną i lewocetyryzyną [8, 10, 11].

Wystąpienie zmian jest możliwe zarówno u małych dzieci, jak i u osób w podeszłym wieku, najczęściej jednak obserwuje się je między 20. a 40. rokiem życia [3, 6]. Nie stwierdzono wyraźnego związku występowania FDE z płcią, chociaż niektóre postaci można częściej obserwować u mężczyzn [12]. Wydaje się, że istnieje genetyczna predyspozycja do pojawiania się FDE związana z obecnością antygeny HLA-B22 i HLA-CW-1 [6, 13–15].

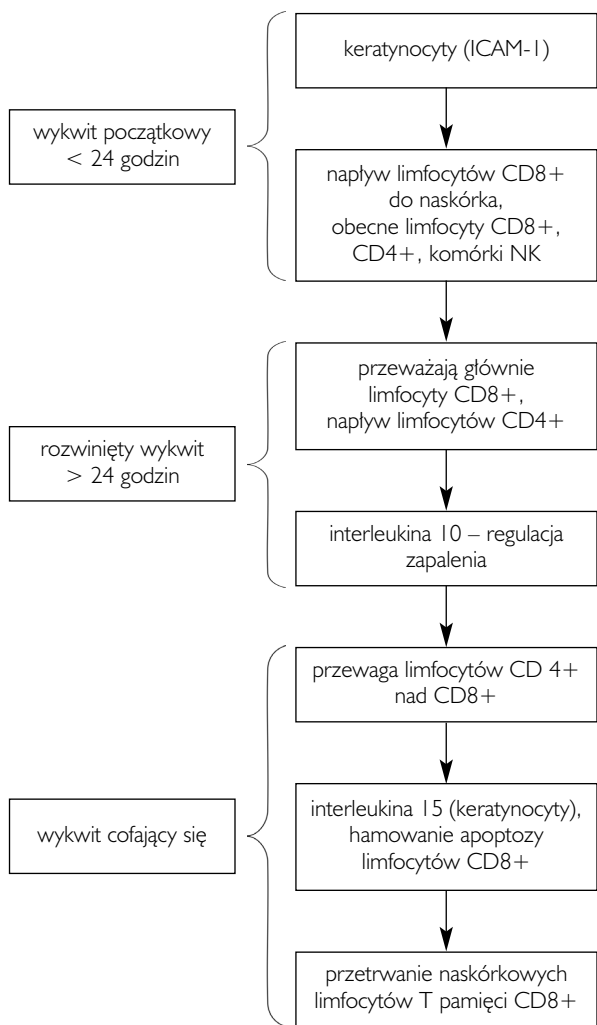
PATOGENEZA

Patogeneza FDE nie jest do końca poznana [3, 5, 11]. Wcześniej sugerowano udział cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [15]. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują natomiast na zasadniczą rolę mechanizmów komórkowych w rozwoju FDE [1, 11, 16]. Uważa się, że lek jako hapten może się wiązać z białkami keratynocytów dolnej części naskórka i być rozpoznawany przez komórki prezentujące antygen, co zapoczątkowuje uszkodzenie komórek warstwy podstawnej i rozwój procesu zapalnego [15]. Dalsza interakcja pomiędzy keratynocytami a limfocytami T ma największe znaczenie w ewolucji i wygasaniu wykwitów (ryc. 1.). Miejscowym bodźcem do akty-

Tabela I. Leki wywołujące rumień trwały polekowy [3, 21, 32, 35]

Table I. Drugs causing fixed drug eruption [3, 21, 32, 35]

Leki przeciwbakteryjne	trimetoprim + sulfametoksazol, tetracykliny, ampicylina, amoksycylina, cefalosporyny, rifampicyna, fluorochinolony, erytromycyna, klarytromycyna, metronidazol, leki przeciwmalaryczne
Niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nienarkotyczne leki przeciwbólowe	pirazolony, fenylobutazon, oksyfenbutazon, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen, piroksykam, acetaminofen, celekoksyb
Leki przeciwgrzybicze	flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, terbinafina
Leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina
Leki przeciwhistaminowe	hydroksyzyna, difenhydramina, cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna
Leki przeciwplytkowe	tiklopidyna
Leki przeciwnowotworowe	dakarbazyna, doksorubicyna, prokarbazyna
Inne	allopurynol, oksazepam, fenobarbital, alkaloidy, opium, kodeina, pseudoefedryna, toksyna botulinowa, omeprazol, interferon β 1b, lidokaina, papaweryna



Rycina 1. Ewolucja nacieku komórkowego w rumieniu trwałym
 Figure 1. Evolution of cellular infiltration in fixed drug eruption

wacji limfocytów T jest indukowana lekiem, zależna od TNF- α , ekspresja przez keratynocyty cząsteczki ICAM-1 [15, 17]. Gwałtowna i silna ekspresja ICAM-1 na keratynocytach i komórkach śródbłonna naczyń może wystąpić już 1,5 godziny po prowokacji lekiem [18] i powoduje ona napływ limfocytów T CD8+ do naskórka. Wykazano, że w rozwiniętym, aktywnym wykwicie FDE (> 24 godzin) limfocyty T CD8+ mają znaczną przewagę ilościową nad limfocytami CD4+ [1, 19]. Limfocyty CD8+ stwierdzano zarówno w skórze właściwej, jak i naskórku, co sugeruje, że śródskórkowe limfocyty T CD8+ w zmianach są końcowymi komórkami efektorowymi w uszkodzeniu naskórka. Wyniki badań wskazują, że w rozwiniętych zmianach skórnych już po 24 godzinach uruchamiają się mechanizmy dążące do przywrócenia równowagi homeostatycznej. Obserwuje się migrację licznych limfocytów T CD4+, co powoduje zmniejszenie przewagi ilościowej limfocytów T CD8+ w naskórku [19]. Wykazano, że limfocyty T CD4+ oraz CD25+, których liczba w dojrzałych wykwitach

zaczyna przeważać, pełnią funkcję regulującą zapalenie poprzez uwalnianie interleukiny 10 (IL-10), co prowadzi do spontanicznego cofania się wykwitu [1]. Przewaga limfocytów T CD4+ nad limfocytami CD8+ wydaje się wyraźną cechą rozwiniętych wykwitów FDE [19]. Dodatkowo istnieje odwrotna zależność pomiędzy liczbą limfocytów T CD4+ w naskórku i rozległością jego uszkodzenia [19]. Wykazano ponadto obecność limfocytów T regulatorowych (Treg) jako specjalnej subpopulacji limfocytów CD4+. Stwierdzono, że limfocyty Treg obficie występują w rozwiniętych w pełni wykwitach FDE i spełniają funkcję supresorową poprzez hamowanie aktywacji limfocytów CD8+ i ograniczenie dalszej migracji patogennych limfocytów T [19]. Napływ do naskórka limfocytów CD4+, w szczególności limfocytów Treg, podczas ewolucji wykwitów jest wyrazem kontroli potencjalnie uszkodzającej reakcji immunologicznej mediowanej przez śródskórkowe limfocyty T CD8+ [19]. Wiadomo, że aktywowane limfocyty T są w końcowej fazie zapalenia usuwane poprzez apoptozę [1]. Przetrwanie populacji limfocytów T pamięci w ognisku zapalnym wymaga więc wysokiego poziomu czynników przetrwania, które zapobiegają śmierci komórek indukowanej przez aktywację (ang. *activation induced apoptosis*). Wykazano, że IL-15 uwalniana przez keratynocyty jest potężną cytokiną immunoregulującą, która może zapobiec apoptozie mediowanej przez Fas, oraz że jej wpływ jest ograniczony głównie do komórek CD122+ [19]. Aktywowane śródskórkowe limfocyty T wykazujące ekspresję CD122 mogą przeżyć w mikrośrodowisku tkankowym zawierającym IL-15 na skutek zahamowania apoptozy [19]. Potwierdzono, że keratynocyty obecne zarówno w wykwitach nieaktywnych, jak i w rozwijających się syntetyzują i uwalniają IL-15 po stymulacji przez IFN- γ produkowany przez śródskórkowe limfocyty CD8+ [19]. Stwierdzono immunoreaktywność IL-15 w bezpośrednim sąsiedztwie komórek CD122+ w warstwie podstawnej [19]. Ta interakcja typu receptor/ligand (IL-15/CD122) może być głównym czynnikiem warunkującym przeżycie limfocytów T CD8+ w zmienionym naskórku. Wykazano, że IL-15 ma zdolność indukowania na tych limfocytach CD8+ markerów NK (CD 56). Sugeruje się, że indukcja antygenów NK na śródskórkowych limfocytach CD8+ może być mediowana tylko przez IL-15 lub we współpracy z IL-2 i IL-4, które są uwalniane w czasie ewolucji wykwitów FDE [19]. Tak więc w swoistym środowisku cytokin uwalnianych przez limfocyty T w rozwijającym się wykwicie apoptoza aktywowanych śródskórkowych limfocytów T może zostać zahamowana poprzez ekspresję cząsteczki CD122, co z kolei może spowodować nabycie przez limfocyty T fenotypu komórek NK [19].

Ten ciąg zdarzeń może ułatwić długotrwałe przetrwanie w wykwitach śródskórkowych limfocytów T pamięci bez stymulacji antygenowej [19]. W procesach patofizjologicznych zachodzących w FDE szczególnie interesujący wydaje się mechanizm prowadzący do kolejnych nawrotów zmian. Ostatnio uważa się, że w patogenezie FDE uczestniczą efektorowe limfocyty T pamięci CD8+, CD45RA+, CD11a+, CD11b+, rezydujące w naskórku po pierwotnej ekspozycji na lek [19]. Wykazano, że w okresie remisji pozostają one w stanie aktywacji, wykazując ekspresję białka CD69+ [20]. W następstwie ponownej ekspozycji na lek naskórkowe limfocyty T CD8+ gwałtownie uwalniają znaczne ilości IFN- γ , co powoduje szybki rozwój uszkodzenia naskórka [19]. Naskórkowe limfocyty T CD8+ pozostałe w zmienionej skórze są uważane za głównych uczestników pamięci immunologicznej i zostają reaktywowane pod wpływem ponownej ekspozycji na lek wywołujący [19].

OBRAZ KLINICZNY

Rumień trwały pojawia się zwykle jako pojedyncza, wyraźnie odgraniczona, owalna lub okrągła rumieniowo-obrzękowa plama, której purpurowe zabarwienie po kilku dniach stopniowo blednie i ustępuje z pozostawieniem przebarwienia pozapalnego. W części środkowej wykwitu można niekiedy zaobserwować pęcherz lub nadżerki.

Kolejna ekspozycja na lek będący czynnikiem sprawczym powoduje ponowne pojawienie się wykwitu rumieniowo-obrzękowego w tej samej lokalizacji jako zmiany pojedynczej bądź mnogiej [3, 6, 20]. Rumień trwały lokalizuje się najczęściej na skórze tułowia, dystalnych częściach kończyn górnych i dolnych, zwłaszcza na dłoniach i stopach oraz na narządach płciowych [3, 5, 6, 12, 13, 20, 21]. Może także nierzadko występować na twarzy, czerwieni wargowej oraz na błonie śluzowej jamy ustnej [12]. Opisywano również występowanie FDE w miejscach wcześniejszych urazów skóry: oparzeń, ukąszeń przez owady, w miejscach szczepień BCG, przekłutych płatków usznych i przeszczepu skóry [3, 15, 17, 22–24]. Zwykle nie ma objawów subiektywnych, zdarzają się jednak przypadki, w których pojawienie się wykwitów na skórze jest poprzedzone uczuciem świądu, pieczenia, a nawet bólu [3, 5, 6, 20]. Oprócz typowego obrazu chorobowego możliwe są rzadkie obrazy kliniczne FDE, które mogą stwarzać trudności diagnostyczne.

Postać uogólniona (ang. *generalized FDE*) z licznymi rozszanymi wykwitami rumieniowo-obrzętkowymi, często dwubarwnymi, może wykazywać duże podobieństwo do rumienia wielopostaciowego [5, 25].

Postać uogólniona pęcherzowa charakteryzuje się występowaniem ostro odgraniczonych ciemnoczerwonych plam z pęcherzami różnej wielkości w środkowej części wykwitów, zajmujących niekiedy znaczną powierzchnię ciała [3]. Wykwity pojawiają się na skórze nagle, a ich liczba i wielkość może wzrastać w ciągu kilku dni, nawet po zaprzestaniu przyjmowania leku wywołującego [3]. Częste w tej postaci jest zajęcie błon śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych oraz okolicy krocza [3, 9, 26]. Kolejne nawroty mają zwykle coraz cięższy przebieg. Ze względu na cechy morfologiczne wykwitów i ich lokalizację odmiana ta wymaga różnicowania z pemfigoidem oraz ciężkimi reakcjami polekowymi – zespołem Stevensa-Johnsona lub toksyczną nekrolizą naskórka [3, 26]. Wystąpienie tej rzadkiej postaci FDE opisywano po leczeniu rifampicyną, metronidazolem, paracetamolem, erytromycyną oraz ibuprofenem [3, 9, 26].

Postać śluzówkowa cechuje się brakiem zmian chorobowych na skórze. Lokalizacja zmian ograniczona jest wyłącznie do błony śluzowej narządów płciowych, okolicy krocza oraz jamy ustnej, języka, czerwieni wargowej [3]. Tę odmianę częściej rozpoznaje się u mężczyzn. Na błonach śluzowych, często w obrębie wykwitów rumieniowo-obrzętkowych, widoczne są nadżerki lub pęcherze. Do leków mogących wywołać tę postać FDE należą zwłaszcza: kotrimoksazol, oksyfenbutazon, tetracykliny i ampicylina [3].

Postać indukowana drogą seksualną jest rzadką odmianą umiejscowioną na narządach płciowych u mężczyzn nadwrażliwych na leki przyjmowane ogólnie przez ich partnerki seksualne [27, 28].

Postać genitalna opisywana jest jako swędzące, rumieniowo-obrzętkowe plamy u mężczyzn najczęściej umiejscowione na żołędzi oraz trzonie prącia i worku mosznowym [21, 29]. U kobiet zmiany mają cechy obustronnego, symetrycznego, rumieniowo-nadżerkowego zapalenia sromu i obejmują niekiedy również wewnętrzną powierzchnię ud oraz okolice odbytu [29]. Warto pamiętać, że w genitalnej postaci FDE obraz histopatologiczny jest często niecharakterystyczny, co znacznie utrudnia rozpoznanie [29]. U dużej grupy pacjentów z postacią genitalną wskazuje się na ibuprofen, paracetamol oraz inhibitory cyklooksygenazy 2 jako leki wywołujące [21, 29].

Postać linijna (ang. *linear FDE*) opisywana jest sporadycznie. Przypomina liniźnie ułożone wykwity w liszaju płaskim i być może stanowi odczyn izomorficzny w miejscu poprzedzającego urazu skóry [17, 23, 30].

Postać bez przebarwień (ang. *non-pigmented FDE*) pojawia się w formie mnogich, symetrycznych wykwitów ustępujących bez pozostawienia typowych dla FDE przebarwień pozapalnych [3, 13, 29]. Zmiany w przebiegu tej odmiany mogą również

występować jako pojedyncze wykwity różnej wielkości, często umiejscowione w okolicy talii [13, 30]. Lekami związanymi z tą postacią FDE są: kotrimoksazol, naproksen wraz z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, pseudoefedryna, cymetydyna, acetaminofen iesomeprazol [31].

U osób ciemnoskórych opisywane są ponadto szczególne odmiany FDE, takie jak postać wypryskowata, odropodobna, płonicopodobna, a także z utratą barwnika w ognisku chorobowym i repigmentacją w okresie remisji [4, 32].

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY I IMMUNOPATOLOGICZNY

Obraz histopatologiczny FDE zalicza się do liszajowatych reakcji tkankowych (ang. *interface dermatitis*) [1, 33]. Najbardziej charakterystyczne zmiany zlokalizowane są w pobliżu granicy skórno-naskórkowej – w dolnej części naskórka oraz w górnej warstwie skóry właściwej [1]. W naskórku stwierdza się pojedyncze komórki dyskeratocytarne i apoptotyczne keratynocyty, zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy podstawnej z obecnością apoptotycznych ciałek Civatte'a oraz nietrzymanie barwnika [3, 5, 15, 23]. W postaci pęcherzowej można ponadto zaobserwować pęcherze podnaskórkowe [4]. W górnej części skóry właściwej oprócz ziaren melaniny i dużej liczby melanofagów widoczny jest obrzęk, poszerzone naczynia krwionośne i okołonaczyniowe nacieki zapalne składające się z limfocytów, neutrofilów, makrofagów oraz komórek tucznych. Limfocytowy naciek zapalny w aktywnej fazie FDE może zacierać granicę skórno-naskórkową [3–5, 23, 30, 33].

Warto zauważyć, że obraz histopatologiczny i skład nacieku limfocytarnego w FDE jest zmienny i zależy od czasu pobrania biopsji [19]. W wycinku pobranym do 24 godzin od pojawienia się rumienia stwierdza się heterogeny naciek limfocytowy: obecność limfocytów T CD4+, CD8+ oraz komórek NK. Po upływie doby w nacieku zaczynają przeważać limfocyty CD8+ wraz z markerami komórek NK. W wykwitach spoczynkowych dominuje homogenna populacja limfocytów z ekspresją CD8+, CD45RA, CLA, ale nie ma komórek NK [19] (ryc. 1.).

ROZPOZNANIE

Diagnostyka FDE opiera się na dokładnym wywiadzie chorobowym, z uwzględnieniem morfologicznych cech choroby oraz typowego, nawrotowego charakteru zmian skórnych – ustępowanie zmian po przerwaniu przyjmowania leku i ich nawrót po ponownym podaniu [4]. Należy stworzyć, wspólnie z pacjentem, szczegółową listę leków,

wzłaszcza preparatów dostępnych bez recepty, stosowanych doraźnie w różnych formach – doustnej, wziewnej, dożylniej, doodbytniczej lub miejscowej. Oprócz leków należy uwzględnić także barwniki pokarmowe oraz konserwanty i inne dodatki do żywności [4].

Trudności w identyfikacji czynnika wywołującego wynikają z faktu, że pacjenci zwykle przyjmują kilka leków, dlatego uwzględniając patofizjologię FDE, można rozważyć wykonanie prób prowokacyjnych z podejrzanym preparatem [3, 5, 6, 12, 14, 20, 34, 35]. Największe znaczenie diagnostyczne mają rzadko wykonywane testy prowokacji ogólnej polegające na doustnym podawaniu pacjentowi podejrzanego leku w zwiększających się dawkach. Początkowo pacjent otrzymuje 1/8 dawki, przy braku objawów w ciągu doby dawkę leku podwaja się aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej [4, 8, 17]. Pojawienie się rumienia, obrzęku lub pęcherzy z towarzyszącym uczuciem świądu bądź pieczenia w miejscu pierwotnej zmiany potwierdza identyfikację leku jako czynnika sprawczego [3, 6, 20].

Testy prowokacji ogólnej są metodą bardzo czułą i swoistą, ale obciążoną realną możliwością wywołania poważnych powikłań, w tym wystąpienia uogólnionych wykwitów pęcherzowych, a także reakcji anafilaktycznej [6, 11]. Znacznie częściej wykonywane są testy prowokacji miejscowej polegające na aplikacji w miejscu wcześniejszego FDE maści zawierającej 10-procentowe stężenie badanego leku w wazelinie białej lub 10-procentowego roztworu w etanolu [6, 18]. Wyniki odczytuje się co 24 godziny. Test prowokacji miejscowej uznaje się za metodę z wyboru w przypadku dzieci i pacjentów, którzy przebyli uogólnioną pęcherzową odmianę FDE. Metoda ta, całkowicie bezpieczna, ma jednak ograniczone znaczenie diagnostyczne z powodu małej czułości [3, 6, 18, 34].

Postać klasyczna FDE ze względu na typowe cechy morfologiczne oraz charakterystyczne dane z wywiadu zwykle nie sprawia trudności diagnostycznych, natomiast rzadsze, nietypowe odmiany FDE wymagają różnicowania z rumieniem wielopostaciowym, zespołem Stevensa-Johnsona lub toksyczną nekrolizą naskórka, pemfigoidem pęcherzowym i opryszczką [3, 20, 26].

LECZENIE

Podobnie jak w przypadku innych chorób polekowych, najważniejszym elementem postępowania jest odstawienie leku, który wywołał zmiany [3, 4].

Ponieważ identyfikacja leku wywołującego FDE nie zawsze jest możliwa, zaleca się odstawienie wszystkich leków, które nie są niezbędne i są przy-

mowane od niedawna. Ze względu na nawrotowy charakter choroby znaczącą rolę odgrywa edukacja pacjentów dotycząca leków i ich chemicznych pochodnych, których powinni unikać.

W przypadku leczenia aktywnych zmian o małym lub umiarkowanym nasileniu zwykle wystarczające jest zastosowanie miejscowe glikokortykosteroidów. Bardziej nasilone zmiany, w tym postać uogólniona oraz postać uogólniona pęcherzowa, ze względu na ciężki przebieg wymagają ogólnego zastosowania glikokortykosteroidów, najczęściej metyloprednizolonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. [4]. Towarzyszący FDE świąd skóry jest skutecznie kontrolowany przez podawane ogólnie leki przeciwhistaminowe.

PODSUMOWANIE

Różnorodność obrazów klinicznych FDE, zwłaszcza istnienie postaci nietypowych, może powodować istotne trudności diagnostyczne. Warto ponadto podkreślić, że pomimo postępu w rozumieniu procesów patofizjologicznych prowadzących do rozwoju FDE, wiele aspektów patogenetycznych tej choroby pozostaje nadal niewystarczająco poznanych.

Piśmiennictwo

- Choi H.J., Ku J.K., Kim M.Y., Kang H., Cho S.H., Kim H.O. i inni: Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2006, 154, 419-425.
- Patriarca G., Schiavino D., Buonomo A., Aruanno A., Altomonte G., Nucera E.: Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008, 4, 309-311.
- Sehgal V.N., Srivastava G.: Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol* 2006, 45, 897-908.
- Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Rumień trwały. [w:] *Skórne objawy nadwrażliwości na leki*. D. Jenerowicz, M. Czarnecka-Operacz, W. Silny (red.). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2009, 142-153.
- Rallis E., Rigopoulos D., Anyfantakis V., Kalogirou O., Christophidou E., Papadakis P. i inni: 'Dalmatian dog'-like skin eruption (two cases of multifocal fixed drug eruption induced by mefenamic acid). *JEADV* 2005, 19, 753-755.
- Rudzki E.: Rumień trwały i inne, rzadsze trwałe wykwity polekowe. *Alerg Astma Immunol* 2007, 12, 67-72.
- Takahama H.: A fixed drug eruption that developed cross-sensitivity amide local anaesthetics, including mepivacaine hydrochloride, lignocaine hydrochloride and propitocaine hydrochloride. *JEADV* 2008, 22, 1400-1401.
- Gupta R., Thami G.P.: Fixed drug eruption caused by itraconazole: reactivity and cross reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 521-522.
- Sehgal V.N., Khandpur S., Sardana K., Bajaj P.: Bullous fixed drug eruption (BFDE) following per-oral metronidazole. *JEADV* 2003, 17, 607-609.
- Mahajan V.K., Sharma N.L., Sharma V.T.: Fixed drug eruption: a novel side-effect of levocetirizine. *Int J Dermatol* 2005, 44, 796-798.
- 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.
- Noruka E.N., Ikeh V.O., Mbach A.U.: Fixed drug eruption in Nigeria. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1062-1065.
- Özkaya-Bayazit E., Bayazit H., Ozarmagan G.: Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *Eur J Dermatol* 2000, 4, 288-291.
- Özkaya-Bayazit E., Akar U.: Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfomethoxazole: evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 712-717.
- Tai Y.J., Tam M.: Fixed drug eruption with interferon-beta-1b. *Australas J Dermatol* 2005, 46, 154-157.
- Heikkilä H., Timonen K., Stubb S.: Fixed drug eruption due to fluconazole. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 883-884.
- Özkaya E.: Fixed drug eruption at sites of ear piercing. *Clin Exp Dermatol* 2007, 33, 345-346.
- Short K.A., Salisbury J.R., Fuller L.C.: Fixed drug eruption following metronidazole therapy and the use of topical provocation testing in diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 464-466.
- Mizukawa Y., Yamazaki Y., Shiohara T.: In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1230-1238.
- Shiohara T.: Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9, 316-321.
- Nussinovitch M., Prais D., Ben-Amitai D., Amir J., Volovitz B.: Fixed drug eruption in the genital area in 15 boys. *Pediatr Dermatol* 2002, 3, 216-219.
- Mizukawa Y., Shiohara T.: Trauma-localized fixed drug eruption: involvement of burn scars, insect bites and venipuncture sites. *Dermatology* 2002, 205, 159-161.
- Kim S.Y., Kang H., Kim H.O., Park Y.M.: Bullous fixed drug eruption localized to the skin graft sites. *JEADV* 2008, 22, 1503-1504.
- Cox N.H., Duffer P., Royle J.: Fixed drug eruption caused by lactose in an injected botulinum toxin preparation. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 263-264.
- Leivo T., Heikkilä H.: Naproxen-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2004, 151, 232.
- Akay B.N., Boyvat A., Şanlı H., Akyol A., Kundakçı N.: Fixed drug eruption induced by ibuprofen gel. *Asthma Allergy Immunol* 2010, 8, 117-119.
- Zawar V., George A.O., Ogunbiyi A.O.: Fixed drug reaction may be sexually induced. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1003-1004.
- Gruber F., Stasić A., Lenković M., Brajac I.: Postcoital fixed drug eruption in a man sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Exp Dermatol* 1997, 22, 144-145.
- Drummond C., Fischer G.: Vulval fixed drug eruption due to paracetamol. *Australas J Dermatol* 2009, 50, 118-120.
- Revuz J., Valeyrie-Allanore L.: Drug reactions. [w:] *Dermatology*. J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini (red.). Mosby Elsevier, Spain, 2008, 311.
- Morais P., Baudrier T., Mota A., Cunha A.P., Cadinha S., Barros A.M. i inni: Nonpigmented fixed drug eruption induced by esomeprazole. *Cutan Ocul Toxicol* 2010, 29, 217-220.
- Olasode O.A.: The many faces of fixed drug eruptions. *Dermatol Klin* 2011, 13, 5-8.
- James W.D., Berger T.G., Elston D.M.: Drug reactions. [w:] *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. W.D. James, T.G. Berger, D.M. Elston (red.). Saunders Elsevier, Canada, 2006, 127-128.

34. **Hamamoto Y., Ohmura A., Kinoshita E., Muto M.:** Fixed drug eruption due to clarithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26, 48-49.
35. **Breathnach S.M.:** Drug reactions. [w:] Rook's textbook of dermatology. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.). Blackwell Science Ltd., Turyn, 2004, 73.28-73.29.

Otrzymano: 16 II 2012 r.
Zaakceptowano: 10 IV 2012 r.