

Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα

Π. Γ. ΚΩΣΤΑΚΗΣ

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα είναι η μοναδική δερματολογική νοσολογική οντότητα που πάντοτε προκαλείται από φάρμακα ή διάφορες χημικές ουσίες. Είναι το μονό αμιγώς φαρμακευτικό εξάνθημα του δέρματος. Η πρώτη παρατήρηση έγινε από τον Broque¹ και ενοχοποιούσε την αντιπυρίνη. Κλινικά, ο ασθενής παρουσιάζει στο δέρμα μία ή περισσότερες κλινικές βλάβες, που μπορεί να παίρνουν τη μορφή ερυθματώδους πλάκας ή πομφόλυγας και που υποχωρώντας αφήνουν μελάγχρωση. Υποτροπές του εξανθήματος στο ίδιο σημείο (-α) μετά από κάθε νέα λήψη του φαρμάκου-αιτίου αποτελούν ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Ηλικία και φύλο

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα παρουσιάζεται σε κάθε ηλικία, αλλά οι ηλικίες 20-40 ετών συγκεντρώνουν τους περισσότερους ασθενείς²⁻⁴. Ελαφρά υπεροχή στην προσβολή των ανδρών αναφέρεται σε κάποιες σειρές ασθενών²⁻⁵, αλλά η πραγματική σχέση μεταξύ των δύο φύλων είναι ακαθόριστη.

Συχνότητα και γεωγραφική κατανομή

Η επίπτωση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος ποικίλλει ανάμεσα στις διάφορες χώρες. Είναι σχετικά μεγάλη στη Β. Ευρώπη, την Αφρική και την Ινδία, αλλά μικρή στη Γαλλία. Οι νέγροι πιστεύεται ότι είναι περισσότερο επιρρεπείς στο σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα². Στη Φιλανδία, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα είναι ο δεύτερος κατά σειρά συχνότητας τύπος φαρμακευτικής αντίδρασης και ευθύνεται για 21% των νοσηλειών για φαρμακευτικά εξανθήματα⁶.

Κλινικές απόψεις

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα και στους βλεννογόνους^{2,7}. Συνήθως, τα άκρα προσβάλλονται περισσότερο από ό,τι ο κορμός και οι πιο συχνές θέσεις προσβολής είναι το πρόσωπο, οι βραχίονες και η περιοχή των γεννητικών οργάνων. Αρχικά, παρουσιάζεται μεμονωμένη δερματική βλάβη, ενώ νέες βλάβες εμφανίζονται σε κάθε νέα υποτροπή, αναζωπυρώνοντας και όλες τις παλαιότερες.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν λιγότερες από 5 βλάβες. Περιστατικά με μεγάλες και πολυάριθμες βλάβες μπορεί να παρουσιάζουν κατάληψη από το εξάνθημα σημαντικού τμήματος της σωματικής επιφάνειας⁸.

Προσβολή των βλεννογόνων μπορεί να παρουσιάζεται ή μόνη ή μαζί με προσβολή του δέρματος σε 30-50% των περιπτώσεων. Τα χείλη και οι βλεννογόνοι των γεννητικών οργάνων (κυρίως του πέους) είναι οι πιο συνηθισμένες θέσεις προσβολής. Το οξύ σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα

στους βλεννογόνους παίρνει την κλινική μορφή καλώς αφοριζομένων διαβρώσεων, που συχνά περιβάλλονται από ρόδινη άλω.

Οι βλάβες, από το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, εμφανίζονται σε 5 λεπτά μέχρι 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, με εντοπισμένο κνησμό ή αίσθημα καύσου και ακολουθούνται από την εμφάνιση μέσα σε 1-8 ώρες στρογγυλών ή ωοειδών, λίγο επηρμένων, ερυθρών ή ερυθροϊωδών πλάκων, μεγέθους λίγων εκατοστομέτρων. Φυσαλι-

Οι βλάβες, από το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, εμφανίζονται σε 5 λεπτά μέχρι 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, με εντοπισμένο κνησμό ή αίσθημα καύσου και ακολουθούνται από την εμφάνιση μέσα σε 1-8 ώρες στρογγυλών ή ωοειδών, λίγο επηρμένων, ερυθρών ή ερυθροϊωδών πλάκων, μεγέθους λίγων εκατοστομέτρων

λίδες και πομφόλυγες αναπτύσσονται πάνω στις πλάκες σε 30% των περιπτώσεων³, ενώ σε άλλες περιπτώσεις οι βλάβες παρουσιάζουν εκζεματική μορφή και απολέπιση. Οι βλάβες υποχωρούν σε 1-3 εβδομάδες και συνήθως καταλείπουν σαφώς αφοριζόμενη υπερμελαγχρωματική κηλίδα. Εάν το φάρμακο-αίτιο δοθεί πάλι, θα προκαλέσει φλεγμονώδη συμπτώματα στις περιοχές της προηγούμενης προσβολής, με πιθανότατα την εμφάνιση και νέων βλαβών¹⁶.

Συστηματικές εκδηλώσεις δεν είναι συχνές, Πυρετός, που μερικές φορές συνοδεύεται από γενική κακουχία και διάρροια, συνοδεύει τις γενικευμένες πομφολυγώδεις κλινικές μορφές σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος και σε 10-20% τις εντοπισμένες μορφές, ενώ δεν αναφέρεται σχέση με άλλο συστηματικό ή οργανικό νόσημα⁷.

Ενοχοποιούμενες ομάδες φαρμάκων

Περισσότερες από 70 ουσίες θεωρούνται υπεύθυνες για την πρόκληση σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος. Έτσι, βαρβιτουρικά, παράγωγα πυραζολόνης, φαινακετίνη, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, αντισυλληπτικά, φαινολοφθαλείνη, καρβαμαζεπίνη, δαψόνη, μετρονιδαζόλη, κωδεΐνη, ασπιρίνη και παρακεταμόλη^{2-5,8,13} είναι στην πρώτη θέση των φαρμάκων-αιτιών.

Σημειώνονται όμως εντυπωσιακές διαφορές στην κατάταξη από χώρα σε χώρα, που μάλλον αντανακλούν τοπικές συνταγογραφικές συνήθειες. Πάντως, σε πρόσφατη μελέτη, τα παράγωγα πυραζολόνης ενοχοποιούνται για 42% και τα βαρβιτουρικά για 26% των περιπτώσεων σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος⁸.

Είναι ακόμη δυνατόν, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα να προκληθεί και από ορισμένες τροφές (τομάτες, φακές)¹⁶. Διασταυρούμενη αντίδραση δεν είναι ασυνήθιστη ανάμεσα σε φάρμακα της ίδιας κατηγορίας (π.χ. τετρακυκλίνες και παράγωγα πυραζολόνης). Ενίοτε, στο ίδιο άτομο, παρατηρείται πολλαπλή απαντητικότητα σε χημικώς μη συγγενή φάρμακα¹⁷.

Διαφορική διάγνωση

Η κλινική εικόνα και το ιστορικό κατευθύνουν εύκολα στη διάγνωση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος.

Ποικιλόμορφες υπερχρωματικές κηλίδες που διαδέχονται πλάκες ερυθματώδεις ή/και φυσαλλιδό-πομφόλυγες είναι συνηθισμένο χαρακτηριστικό των φωτοτοξικών αντιδράσεων, στις οποίες ενοχοποιείται η επίδραση του φωτός σε περιοχές που ήλθαν σε επαφή με συγκεκριμένα φυτά (π.χ. φλαμουριά, μάραθο, άνηθο κ.ά.) ή με αρώματα ή κολλώνιες που περιέχουν περγαμόντο³. Η υπέρμετρη μελάγχρωση που προκαλούν μερικές φορές μερικά φάρμακα (π.χ. οι φαινοθειαζίνες) δεν εμφανίζει ούτε τα σαφή όρια και το περίγραμμα που χαρακτηρίζουν το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, ούτε το ιστορικό προηγούμενης φλεγμονώδους προσβολής στην ίδια θέση³.



⇒ Αρκετές φλεγμονώδεις διηθήσεις, ειδικά στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας, καταλείπουν μελάγχρωση κατά την αποδρομή τους (τυπικά ο ομαλός λειχήνας και ο ερυθριματώδης λίκος). Η ιστοπαθολογική εικόνα θα συμβάλει στη διαφορική διάγνωση. Εξάλλου, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα χρειάζεται σπανιότερα να διαφοροδιαγνωσθεί από έμμορφες κηλιδώδεις βλάβες του τύπου του έμμορφου ερυθρήματος (είτε του δακτυλιοειδούς είτε του φυγόκεντρου), από τη φυματιώδη λήπρα (συνήθως διηθημένη αναισθητική πολυκυκλική πλάκα με επηρμένο όχθο και σχετικά υποχρωματικό κέντρο), από τη σκληροδερμία κατά πλάκας ή morphea (ιδίως την επιπολής ερυθριματώδη ποικιλία της).

Σπανιότατα, τίθεται ζήτημα διάκρισης από την αργυρίαση, το μελαγχρωματικό λειχήνα, το έμμορφο δυσχρωματικό ερύθημα και το σπίλο του Becker. Σε εντόπιση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος στο πέος, πρέπει να έχουμε κατά νου την ψωρίαση, τη βαλανίτιδα του Zoon και τη μη ειδική ερεθιστική δερματίτιδα.

Τέλος, το γενικευμένο πομφολυγώδες σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα συγχέεται ενίοτε με το σύνδρομο Stevens-Johnson ή την τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Το ιστορικό φυσαλλιδίων σε περιγεγραμμένες συγκεκριμένες θέσεις, η καλή γενική κατάσταση, η απουσία διαβρώσεων στους βλεννογόνους, καθώς και η έλλειψη βλαβών που θυμίζουν πολύμορφο ερύθημα, ενισχύουν σαφώς τη διάγνωση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος³.

Εργαστηριακά ευρήματα

Ήπια προς μέτρια λευκοκυττάρωση, που μερικές φορές συνοδεύεται από ηωσινοφιλία και υπεργαμμασφαιριναιμία, είναι τα μοναδικά ευρήματα⁷ από το αίμα. Η ιστολογική εξέταση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος δεν είναι ειδική: στη διάρκεια της οξείας φάσεως το άνω τμήμα του χορίου είναι οιδηματώδες και ελαφρώς διηθημένο, κυρίως από μονοκύτταρα. Τα περισσότερα ευρήματα εμφανίζονται στην επιδερμίδα, όπου παρατηρείται εξωκύτωση, εμφάνιση δυσκερατωσικών κυττάρων και εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στιβάδας, που μπορεί να οδηγήσει μέχρι την αποκόλληση της επιδερμίδας από το χόριο. Τέλος, μακροφάγα με στοιχεία μελανίνης εμφανίζονται στο τελικό στάδιο, ενώ ο άμεσος ανοσοφθορισμός είναι αρνητικός ή μη ειδικός^{7,9}.

Δοκιμασίες για την εξακρίβωση του υπεύθυνου φαρμάκου

Η δοκιμαστική χορήγηση του πιθανού φαρμάκου-αιτίου από το στόμα (oral challenge) θεωρείται ακίνδυνη και αποτελεί την καλύτερη απόδειξη της υπευθυνότητάς του στην εμφάνιση σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος³⁻⁸. Η πιθανότητα να προκληθεί με τη δοκιμασία αυτή η δυννητικώς επικίνδυ-

νη για τη ζωή γενικευμένη πομφολυγώδης μορφή σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος είναι πολύ μικρή. Δόσεις ισοδύναμες με το ένα τέταρτο ή το μισό της θεραπευτικής δόσης είναι συχνά ικανές να προκαλέσουν το εξάνθημα. Εάν η δοκιμασία είναι αρνητική μετά από 24 ώρες, μπορεί να χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση. Το ποσοστό θετικού αποτελέσματος με τη δοκιμασία πρόκλησης από το στόμα φτάνει το 95% των περιπτώσεων³⁻⁸.

Οι επιδερμικές δοκιμασίες (patch-tests) είναι συχνά θετικές σε διάστημα 30 λεπτών μέχρι 18 ωρών μετά τη δοκιμασία¹¹, όχι όμως πάντα¹⁸. Το ποσοστό των θετικών αντιδράσεων ανέρχεται ως το 75%, όταν χρησιμοποιούνται έκδοχα που αυξάνουν τη διαπερατότητα του φαρμάκου στο δέρμα¹¹. Η διαγνωστική σημασία in vitro δοκιμασιών, ακόμη, δεν έχει αξιολογηθεί οριστικά. Έτσι, λεμφοκύτταρα από ασθενείς με σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα παρουσιάζουν βλαστική μεταμόρφωση (blastic transformation), όταν προστίθεται στο καλλιεργητικό μέσο το πιθανό φάρμακο-αίτιο και ορός από τον άρρωστο¹².

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Σήμερα, πιστεύεται ότι το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα εκφράζει ανοσιακού τύπου αντίδραση σε φάρμακα, όπως προκύπτει από την ύπαρξη «ανοσιακής μνήμης», η οποία σαφώς αποδεικνύεται από το ότι δεν εμφανίζεται σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα σε επανειλημμένες επαναχορηγήσεις του φαρμάκου-αιτίου. Παρόλα αυτά, η εξήγηση παραμένει σκοτεινή. Έχει επιχειρηθεί αυτομεταμόσχευση τμήματος υγιούς δέρματος σε περιοχές δέρματος που εμφανίζονταν το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα. Το ερώτημα όμως, εάν η «μνήμη» για την πιθανή ανοσιακή αντίδραση εστιάζεται στην επιδερμίδα ή μόνο στο χόριο, παραμένει^{7,10}. Αυτοραδιογραφικές μελέτες απέτυχαν να ανιχνεύσουν υπολείμματα φαρμάκου σε περιοχές δέρματος που είχαν προσβληθεί από το εξάνθημα. Πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές μελέτες⁹ έδειξαν ότι κύτταρα CD4+ και CD8+ (T-βοηθητικά και T-κατασταλτικά, καθώς και κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα) ανιχνεύονται στην υποεπιδερμική διήθηση. Τα κύτταρα CD8+ παρουσιάζονται πιο έντονα στην εξωκύτωση από μονοκύτταρα (λεμφοειδή στοιχεία), ενώ σε μερικές βλάβες τα κερατινοκύτταρα εκφράζουν τα αντιγόνα επιφανείας HLA-DR. Αλλά η πιο εντυπωσιακή παρατήρηση είναι ο εντοπισμός μιας σαφέστατα πυκνής σειράς κυττάρων CD8+, πάνω από τη βασική στιβάδα της επιδερμίδας σε δέρμα από βλάβη, 3 εβδομάδες μετά την υποχώρηση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος. Αυτά τα κύτταρα ίσως είναι τα υπεύθυνα για τη λειτουργία της «ανοσιακής μνήμης». Προηγούμενες μελέτες εμπλέκουν εκτός από τα T-λεμφοκύτταρα και άλλους διαλυτούς παράγοντες του ορού στην παθογένεια της νόσου.

Έτσι, ορός που λαμβάνεται από ασθενή στην οξεία φάση του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος

μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, κλινικά και ιστολογικά διαπιστούμενες, όταν ενεθεί στις δερματικές περιοχές που είχε εμφανισθεί το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο εάν ενεθεί σε φυσιολογικό δέρμα^{14,15}. Παρόλα αυτά, δεν έχουν προσδιορισθεί οι παράγοντες του ορού (μεταβολίτες του φαρμάκου, φλεγμονώδεις μεσοληβντές, λεμφοκίνες, ιντερφερόνες, tumour necrosis factor) που θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για τα παραπάνω¹⁹.

Θεραπεία

Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται στις σοβαρές μορφές σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος, έστω και αν γενικά πιστεύεται ότι αποτυγχάνουν να προλάβουν μελλοδικές υποτροπές, όπως και σε μερικές περιπτώσεις ασθενών με γενικευμένο σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα⁸.

Πρόγνωση

Η μόνη επίπτωση από το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα στον ασθενή είναι η υπερμελάγχρωση του δέρματος στα σημεία που παρουσιάζεται και που διαρκεί πολύ χρόνο. Σπάνια αποτελεί δείκτη σοβαρής συστηματικής δυσανεξίας. Ακόμη και οι γενικευμένες κλινικές μορφές έχουν καλή πρόγνωση, αν και αναφέρονται σπάνιες μοιραίες περιπτώσεις³.

Βιβλιογραφία

1. Broque L. Eruption erythemato-pigmente fixe due a l' antipyrine. Ann Dermatol Syphil (Paris) 1894; 5:308-313.
2. Browne SG. Fixed eruption in deeply pigmented subjects: clinical observations on 350 patients. Br Med J 1964; 2:1041-1044.
3. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulfonamides. Acta Dermatovenereol (Stockholm) 1982; 52 (Suppl. 68).
4. Sehgal VN. Causes of fixed drug eruptions. Dermatologica 1984; 148:120-123.
5. Kanwar AJ, Bharijoi SC, Belhaj MS. Fixed drug eruptions in children: a series of 23 cases with provocative tests. Dermatologica 1986; 172:315-318.
6. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: causative agents and clinical types. Acta Dermatovenereol 1984; 64:320-324.
7. Korkij W, Solatani K. Fixed drug eruption, a brief review. Arch Dermatol 1984; 120:520-524.
8. Kauppinen K, Stubb S. Fixed drug eruptions: causative drugs and challenge tests. Br J Dermatol 1989; 119:575-578.
9. Hindsen M, Christensen OB, Gruic V, Lofberg H. Fixed drug eruption: an immunohistochemical investigation of the acute and healing phase. Br J Dermatol 1987; 115:331-340.
10. Ackroyd JF. Fixed drug eruptions. Br Med J 1985; 290:1533-1534.
11. Alanko K, Stubb S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. Br J Dermatol 1987; 116:461-467.
12. Gimenez-Camarasa JM, Garcia-Galderon P, De Moragas JM. Lymphocyte transformation test in fixed drug eruption. N Engl J Med 1975; 292:819-821.
13. Pasrisha JS. Drugs causing fixed eruptions. Br J Dermatol 1979; 100:183-185.
14. Pasrisha JS, Shulka SR. Independent lesions of fixed drug eruption, due to two unrelated drugs in the same patient. Br J Dermatol 1979; 101:361-362.
15. Wyatt E, Greaves M, Sondergaard J. Fixed drug eruption (phenolphthalein): evidence for a blood-borne mediator. Arch Dermatol 1972; 106:671-673.
16. Χατζής Ι, Νούτσος Κ, Χατζηδάκης Ε, Αναπιλιώτου Μ, Περίσσιος Α. Σταθερόν Φαρμακευτικόν ερύθημα εις την μητέρα και το παιδί της. Αρ Ιατρ Εταιρ 1976; 2:54-56.
17. Bharija S, Belhaj M. Fixed drug eruption on three independent sites induced by three chemically unrelated drugs. (Letter to the Editor) Dermatologica 1990; 181:3:237.
18. Dahl MV. Fixed drug eruption. In: Clinical Immunodermatology. 2nd ed. Year Book Med Publ, Chicago, London, Boca Raton, 1988:328.
19. Breathnach SM, Kate SI. Cell-mediated immunity in cutaneous disease. Hum Pathol 1986; 17:161-167.