

Przypadek osutki plamisto-grudkowej po doksycyklinie *A case of maculopapular eruption due to doxycycline*

Mariola Pawlaczyk¹, Marzena Dworacka², Katarzyna Korzeniowska³, Anna Jabłecka³

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Skóry, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Farmakologii Klinicznej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Niepożądane reakcje leków stanowią ciągle istotny problem zdrowotny, a wystąpienie zmian skórnych może ułatwić ich rozpoznanie. Antybiotyki są grupą leków często powodujących skórne niepożądane reakcje polekowe. Najczęściej występującą manifestacją kliniczną skórnych niepożądanych reakcji polekowych są osutki plamisto-grudkowe. **Opis przypadku.** Przedstawiamy przypadek 37-letniego mężczyzny, u którego rozpoznano osutkę plamisto-grudkową. Zmiany skórne wystąpiły w trakcie leczenia infekcji górnych dróg oddechowych doksycykliną i uogólniały się. Po przerwaniu terapii doksycykliną i leczeniu ogólnym prednizonem osutka ustąpiła. **Wnioski.** Wzrastająca liczba osób obciążonych alergią oraz wpływ czynników środowiskowych zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań skórnych, o czym lekarze powinni szczegółowo informować chorych. (*Farm Współ* 2011; 4: 147-150)

Słowa kluczowe: osutka, doksycyklina, przebieg kliniczny

Summary

Background. Adverse drug reactions present the very important health problem and an appearance of skin rash may be helpful in the diagnosis. Antibiotics are one of the groups of drugs often responsible for skin adverse drug reactions. The most common clinical manifestation of skin adverse reactions are maculopapular eruptions. **Case report.** A case of 37-year-old man with maculopapular eruption is presented. The skin lesions developed during the treatment of upper respiratory tract infection with doxycycline and spread rapidly all over the body. After the discontinuation of doxycycline therapy and systemic treatment with prednisone the eruption disappeared. **Results.** The increasing number of allergic patients together with the influence of environmental factors may have potentially increased the possibility of adverse skin reactions and the patients should be informed about it. (*Farm Współ* 2011; 4: 147-150)

Keywords: exanthema, doxycycline, clinical course

Wstęp

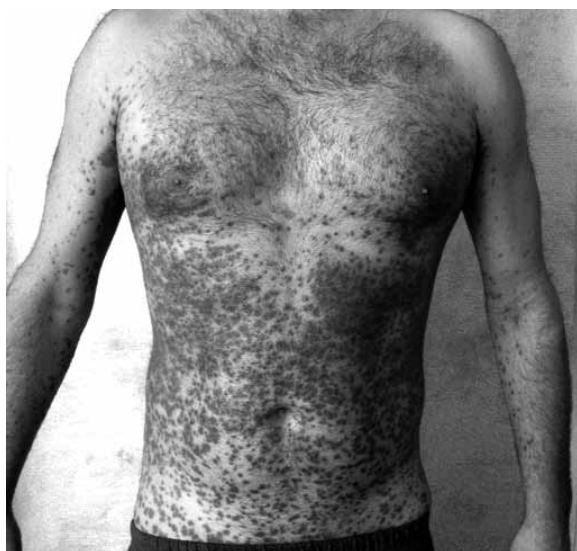
Niepożądane reakcje leków stanowią ciągle istotny problem zdrowotny i ekonomiczny, przy czym kluczowe znaczenie dla chorych ma szybkie i prawidłowo postawione rozpoznanie, odstawienie leku sprawczego i dalsze leczenie. Wystąpienie zmian skórnych może ułatwić rozpoznanie niepożądanych działań leków,

a skóra, jako narząd docelowy, bardzo często zaangażowana jest w te reakcje [1-3]. Antybiotyki, obok niesteroidowych leków przeciwzapalnych, są grupą leków bardzo często powodujących skórne niepożądane reakcje polekowe [3,4]. W Polsce 18% zgłoszeń o niepożądanych działaniach leków w roku 2000 było efektem stosowania antybiotyków [5]. Skórne reakcje polekowe były częstą przyczyną konsultacji

dermatologicznych w jednym ze szpitali w Singapurze, a antybiotyki odpowiadały za około 30% wszystkich niepożądanych działań leków w analizowanym materiale [6]. Obserwacje autorów norweskich wskazały na antybiotykoterapię jako przyczynę wystąpienia reakcji niepożądanych u 53% spośród 206 chorych [7].

Najczęściej występującą manifestacją kliniczną skórnych niepożądanych reakcji polekowych są osutki plamisto-grudkowe określane także jako osutki odro- podobne czy różyczkopodobne [8,9].

Przedstawiamy przypadek osutki plamisto-grudkowej, która wystąpiła po leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych doksycyliną.



Fotografia 1. Liczne plamy rumieniowe i żywoczerwone grudki z tendencją do zlewania się, zajmujące tułów i kończyny

Opis przypadku

Mężczyzna 37-letni przyjęty został do Oddziału Dermatologicznego ZOZ MSWiA w Poznaniu im. Prof. Ludwika Bierkowskiego w lutym 2008 roku z powodu gorączki, złego samopoczucia i uogólniających się zmian skórnych. Choroba rozpoczęła się 8 dni przed przyjęciem do szpitala bólem gardła i gorączką do 38,2 °C. W drugim dniu objawów chorobowych, po konsultacji przez lekarza rodzinnego chory rozpoczął antybiotykoterapię doksycyliną w dawce dobowej 200 mg. Po 4 dniach na skórze wystąpiły pierwsze zmiany skórne, które zaczęły uogólniać się w ciągu następnego

dni. Po przyjęciu do Oddziału chory gorączkował do 38,7 °C, na skórze występowały liczne plamy rumieniowe o żywoczerwonym zabarwieniu i czerwone grudki zajmujące tułów i kończyny, układające się symetrycznie (fot. 1.), część wykwitów obejmowała także szyję (fot. 2.).



Fotografia 2. Zmiany skórne o charakterze osutki plamisto-grudkowej przechodzące na szyję

Przeprowadzona w dniu przyjęcia konsultacja laryngologiczna wykazała przewlekłe ropne zapalenie migdałków podniebiennych. Chory czuł się źle, zgłaszał pieczenie skóry. Nie stwierdzono zmian na błonach śluzowych ani powiększenia obwodowych węzłów chłonnych. Pacjent nie chorował na żadne choroby ogólnoustrojowe i nie stosował na stałe leków, a wywiad osobniczy w kierunku chorób skóry i alergicznych był negatywny. Chory był już wcześniej leczony doksycyliną, nie pamiętał jednak dokładnej daty. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej w surowicy (57 U/l przy wartościach referencyjnych do 40 U/l). W Oddziale zaprzestano leczenia doksycyliną. Zgodnie z zaleceniami laryngologa, włączono roksytromycynę w dawce 150 mg 2 razy dziennie oraz prednizon w dawce 50 mg na dobę. Do nawilżania skóry stosowano krem eucerynowo-borny. Po 4 dniach od rozpoczęcia kortykosteroidoterapii systemowej nie obserwowano nowych wykwitów, temperatura ciała uległa normalizacji, stan ogólny chorego poprawił się. Po 7 dniach wykwity skórne

zmieniły barwę z żywoczerwonej na różową a grudki stopniowo zaczęły się wchłaniać. Zakończono leczenie roksytromycyną, obniżono dawkę dobową prednizonu do 40 mg i chorego wypisano z Oddziału do leczenia ambulatoryjnego. W czasie wizyty kontrolnej po następnym 10 dniach obserwowano dalsze błędnie zmiany skórnych i złuszczenie naskórka, zalecono stopniowe obniżanie dawki dobowej prednizonu. Po trzech tygodniach od dnia wypisu ze szpitala na skórze pozostały bladoróżowe plamy i złuszczenie naskórka. Zakończono obserwację zalecając bezwzględnie unikanie leczenia doksycykliną.

Omówienie

Doksycyklina jest antybiotykiem bardzo szeroko stosowanym w leczeniu trądziku, boreliozy, brucelozy, zakażeń chlamydialnych, stąd wiadomości na temat jej działań niepożądanych są ważne w codziennej praktyce lekarskiej. Antybiotyk należy do leków z reguły dobrze tolerowanych, może jednak wywoływać wiele poważnych działań niepożądanych. Wśród objawów ubocznych występujących w czasie leczenia doksycykliną wymienia się przede wszystkim zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. W wielu pracach doświadczalnych na zwierzętach oraz badaniach klinicznych wykazano potencjalne działanie uszkodzające leku na błonę śluzową przelyku. Ryzyko tego powikłania można zminimalizować, przyjmując antybiotyk z odpowiednio dużą ilością płynu. Doksycyklina tworzy stałe związki kompleksowe z wapniem we wszystkich tkankach kościotwórczych, stąd stosowanie jej w okresie formowania zębów i kośćca może spowodować przebarwienie oraz uszkodzenie zębów i szkliva lub opóźnienie rozwoju kośćca, dlatego antybiotyk jest zwykle przeciwwskazany u kobiet ciężarnych i karmiących piersią oraz u dzieci do 8. roku życia

Wśród innych działań niepożądanych doksycykliny wymienia się: reakcje fototoksyczne, zwiększoną podatność na próchnicę i uszkodzenia paznokci (onycholysis) [8,9].

W piśmiennictwie opisywane są również reakcje skórne, w tym zespół DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [10]. Modrzyński i wsp. opisali natomiast przypadek zespołu Stevens-Johnsona wywołany podaniem doksycykliny [11].

Skórne niepożądane reakcje polekowe zaliczane są do dermatoz, wymagających ścisłej obserwacji i intensywnego leczenia ze względu na możliwość

rozwoju ciężkich skórnych reakcji niepożądanych zagrażających życiu [12]. Osutki płamisto-grudkowe w niektórych przypadkach mogą zapoczątkowywać tego typu reakcje, stąd tak ważne ich prawidłowe wczesne rozpoznanie i odstawienie leku sprawczego. W opisanym powyżej przypadku, obok zakończenia leczenia doksycykliną, wprowadzono także systemową kortykosteroidoterapię ze względu na rozległość zmian, ich uogólnianie się i utrzymującą się gorączkę. Osutki płamisto-grudkowe najczęściej powodowane są przez antybiotyki beta-laktamowe, w naszym przypadku wystąpienie zmian skórnych było ściśle związane z leczeniem doksycykliną. Odstąpiono od wykonania badania histopatologicznego zmienionej chorobowo skóry, ze względu na wywiad wskazujący na pochodzenie osutki. Badanie histopatologiczne nie zawsze pozwala na rozpoznanie zmian charakterystycznych dla osutki płamisto-grudkowej, takich jak zwyrodnienie wodniczkowe warstwy podstawnej naskórka, nacieki zapalne zlokalizowane wokół naczyń z przewagą eozynofili oraz keratynocytów z cechami apoptozy i dyskeratozy. Decyduje o rozpoznaniu wywiad i obraz kliniczny oraz ewentualnie później wykonane badania dodatkowe. Nie ma testów laboratoryjnych typowych dla tych zmian skórnych. W etiopatogenezie osutek płamisto-grudkowych podkreśla się zaangażowanie układu immunologicznego i reakcji opóźnionej nadwrażliwości, typu IV według podziału Gella i Combsa [13,14]. Podkreśla się także istotną rolę czynników współistniejących, takich jak infekcje wirusowe, utajone ogniska zakażenia, predyspozycje genetyczne czy inne choroby ogólnoustrojowe [14]. Infekcję i przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych uznać można za kofaktor w wystąpieniu reakcji po doksycyklinie u prezentowanego mężczyzny. Istotne znaczenie dla zapobiegania wystąpienia reakcji niepożądanych ma unikanie ekspozycji na leki podejrzane o wywołanie zmian. Ważne są też badania diagnostyczne alergologiczne, choć często trudne do przeprowadzenia.

Stosowanie leków ma na celu wykorzystanie ich efektu terapeutycznego. Jednak w przypadku każdej farmakoterapii należy się liczyć z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych, które są nieuniknioną konsekwencją stosowanych metod leczniczych.

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, niepożądany działaniem leku (adverse drug reactions – ADRs) określa się każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które

występuje podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach profilaktycznych, diagnostycznych oraz leczniczych.

Skórne reakcje to jedne z najczęstszych i najlepiej udokumentowanych reakcji polekowych. W niektórych krajach stanowią one nawet 60-70% rejestrowanych niepożądanych działań leku [13-15]. Skóra zajmuje szczególne miejsce w procesie diagnostycznym niepożądanych reakcji na leki. W piśmiennictwie określana jest jako ekran bądź narząd sygnałowy. Skórne reakcje polekowe charakteryzują się różnorodną symptomatologią, przy czym znamienne jest, iż różne morfologicznie odczyny mogą być wywołane działaniem tego samego leku, a różne leki mogą indukować identyczne objawy. Występowanie tego typu polekowych działań niepożądanych stanowi rosnący problem, i to zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy. Wzrastająca liczba osób obciążonych alergią w populacji ogólnej, niekorzystny wpływ czynników cywilizacyjnych oraz powszech-

nie stosowana polipragmazja zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań skórnych. Chorzy powinni być każdorazowo informowani przez lekarza o możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z prowadzoną farmakoterapią, w tym także powikłań skórnych, i świadomi konieczności szybkiego zgłoszenia się na wizytę w takich sytuacjach.

Adres do korespondencji:

Mariola Pawlaczyk
Zakład Profilaktyki Chorób Skóry, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-631 Poznań, ul. Dojazd 34
☎ (+48 61) 846 45 80
✉ mariolapawlaczyk@o2.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

- Roujeau JC, Stern RS, Wintroub B. Cutaneous Drug Reactions. [In:] Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 343-55.
- Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at the University Hospital Department of Dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006;86:523-7.
- Kacalak-Rzepka A, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S, Załuga E i wsp. Retrospektywna analiza niepożądanych skórnych reakcji polekowych u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Skóry i Wenerycznych Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1996-2006. *Ann Acad Med Stetinensis* 2008;54:52-8.
- Broniarczyk-Dyła G, Urysiak-Czubatka I. Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Post Dermatol Alergol* 2007;24:274-81.
- Arab A, Trojan M, Maciejczyk A. Niepożądane działania leków - niedoceniany problem. *Biuletyn Leków* 2001;10:1-5.
- Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J* 2010;51:767-74.
- Chalabianloo F, Berstad A, Schyott J, et al. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:506-13.
- Podlewska JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Wydanie 17. Warszawa: Split Trading Sp. z o.o.; 2005. s. 230.
- Pytrus T, Hutyra T, Krzesiek E, Iwańczak B, Iwańczak F. Opis przypadku Owrzodzenia przełyku po doksycylinie u dzieci - opis dwóch przypadków. *Prz Gastroenterol* 2009;4:321-5.
- Adisen G, Gurer MA, Erdem O. Severe drug hypersensitivity reaction DRESS syndrom to doxycycline. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:40-3.
- Modrzyński M, Wróbel B, Zawisza E. Przypadek zespołu Stevens-Johnsona wywołanego przez podanie doksycykliny. *Med Rodz* 2002;(5):169-71.
- Usatine RP, Sandy N. Dermatologic emergencies. *Am Fam Physician* 2010;82:773-80.
- Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco Dermatology (wyd. II polskie pod red. Wiesława Gliškiego). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2010. s. 474-6.
- Jenerowicz D, Czrnecka-Operacz M, Silny W. Skórne objawy nadwrażliwości na leki. Poznań: Wyd. Med. Termedia; 2009. s. 84-90.
- Safety of medicines – a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva: WHO; 2002.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
- Merk HF. Aspekty kliniczne alergii na leki. *Alergia* 2002;(1):26-32.