

# Reakcja krzyżowa między minocykliną i doksycykliną – opis przypadku

## Cross-reactivity between minocycline and doxycycline – a case report

OLGA BRANICKA, RADOŚLAW GAWLIK, BARBARA ROGALA, JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Streszczenie

Choroba z Lyme jest najczęstszą chorobą przenoszoną przez kleszcze, wywołaną przez bakterie należące do grupy krętków. W zależności od postaci choroby, występowania nawrotów i stosowanego schematu leczenia, leczenie może być długotrwałe. Podczas terapii stosowane są antybiotyki z różnych grup. W niektórych przypadkach stosuje się leczenie tym samym antybiotykiem lub daną grupą antybiotyków. Reakcja nadwrażliwości w grupie tetracyklinowej jest bardzo mało znana i opisana. W tym artykule opisujemy przypadek pacjenta uczulonego na minocyklinę, u którego stwierdzono nadwrażliwość krzyżową na doksycyklinę. Omówiono występowanie reakcji nadwrażliwości na tetracykliny i występowanie reakcji krzyżowej. Ponadto rozważono możliwość indukcji tolerancji na antybiotyki, które powodują reakcje nadwrażliwości.

**Słowa kluczowe:** reakcja krzyżowa, nadwrażliwość na leki, minocyklina, doksycyklina, tetracykliny, borelioza

### Summary

Lyme disease is the most common tick-borne disease caused by bacteria belonging to the group of spirochetes. Depending on the form of the disease, the occurrence of relapses and the therapy regimen used, the treatment may be long-term. During the therapy, antibiotics from various groups are used. In some cases, treatment with the same antibiotic or a given group of antibiotics is used. The descriptions of tetracycline group hypersensitivity reaction are very limited. In this article, we report the case of the patient allergic to minocycline in whom cross-reactive hypersensitivity to doxycycline was found. The occurrence of hypersensitivity reactions to tetracyclines and the occurrence of cross-reactivity was discussed. Moreover, the possibility of inducing tolerance to antibiotics that cause hypersensitivity reactions was considered.

**Keywords:** cross-reactivity, hypersensitivity to drugs, minocycline, doxycycline, tetracyclines, borreliosis

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (4): 211-213

www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Olga Branicka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

tel/fax: 32 789 4641; e-mail: o.branicka@gmail.com

### Wykaz skrótów:

**IDSA** - *The Infections Diseases Society of America*

**ILADS** - *The International Lyme and Associated Diseases Society*

**DRESS** - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

### WSTĘP

Reakcje nadwrażliwości na leki należą do niekorzystnych działań preparatów farmaceutycznych, w tym substancji czynnych i pomocniczych, o obrazie klinicznym przypominającym alergię. Reaktywność krzyżowa wynika z podobieństwa strukturalnego, wspólnych szlaków metabolicznych oraz mechanizmów farmakologicznych [1].

Borelioza z Lyme wywoływana przez krętki z rodzaju *Borrelia* jest przenoszona na człowieka przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Podstawowym celem leczenia jest wyeliminowanie zakażenia krętkami za pomocą antybiotyków. W zależności od stadium choroby i rodzaju objawów wykorzystywane są różne grupy antybiotyków. Proponowane są dwa schematy leczenia: IDSA (*The Infections Diseases*

*Society of America*) - najczęściej stosowany przez polskich lekarzy oraz ILADS (*The International Lyme and Associated Diseases Society*). Zgodnie ze schematem IDSA wczesną boreliozę z rumieniem wędrującym leczy się formami doustnymi doksycykliny, amoksycykliny lub azytromycyny. W przypadku nietolerowania powyższych antybiotyków alternatywnie można stosować cefuroksym. Wczesne formy zapalenia stawów leczy się również doksycykliną lub amoksycykliną doustnie bądź dożylnie przez dłuższy czas. W leczeniu późnych form boreliozy takich jak zapalenie stawów z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (neuroborelioza obwodowa) lub przewlekła neuroborelioza mają zastosowanie antybiotyki dożylnie jak ceftriaksom lub alternatywnie penicylina krystaliczna i cefotaksym [2]. Schemat ILADS zaleca agresywną antybiotykoterapię - przyjmowa-

nie równoczesne kilku antybiotyków doustnie w dawkach wyższych niż standardowe. Terapia jest stosowana do czasu ustąpienia objawów, a następnie jeszcze przez okres 2-4 miesięcy celem wyeliminowania form przetrwalnikowych. Do antybiotyków, które między innymi są podawane, należą amoksycylina, azytromycyna, doksycyklina, cefuroksym, klarytromycyna oraz tetracyklina. W przypadku boreliozowego zapalenia opon mózgowych, zapalenia stawów lub boreliozy przewlekłej, nawrotowej stosuje się formy dożylnie takie jak ceftriaksone, cefotaksym, penicylina [3].

Minocyklina jest półsyntetyczną tetracykliną, powszechnie stosowaną w leczeniu ciężkiego trądziku pospolitego, trądziku różowatego u dorosłych i dzieci od 12. roku życia. Ponadto ze względu na penetrację do ośrodkowego układu nerwowego wykorzystywana jest również w leczeniu neuroboreliozy. Minocyklina wykazuje działanie przeciwpalnicze oraz neuromodulacyjne. Trwają badania nad zastosowaniem minocykliny w stanach zapalnych mózgu, w depresji lub glejozie. Podejmowane są próby wykorzystania właściwości neuroprotektoryjnych w stwardnieniu rozsianym, chorobie Alzheimera, stwardnieniu zanikowym bocznym i płasawicy Huntingтона.

Minocyklina może powodować łagodne działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty, zawroty głowy oraz objawy skórne, na przykład rumień trwały. W literaturze opisano przypadki reakcji natychmiastowej na minocyklinę [4], jednak dane dotyczące reaktywności krzyżowej wśród leków należących do grupy tetracyklin są nieliczne i niejednoznaczne [5].

W opisanym przypadku pacjentka z neuroboreliozą leczona była minocykliną początkowo bez objawów nadwrażliwości. Po odstawieniu leku i ponownym zastosowaniu rozwinął się pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny. Dodatni test skóry z doksycyliną został wykonany podczas planowej diagnostyki, sugerując uczulenie na inny antybiotyk z grupy tetracyklin.

## OPIS PRZYPADKU

49-letnia pacjentka z rozpoznaną neuroboreliozą była leczona zgodnie ze schematem ILADS od 2013 r. do stycznia 2016 r. Początkowo przyjmowała regularnie minocyklinę z dobrą tolerancją. Po dwóch miesiącach zażyła ponownie dwie tabletki minocykliny (100 mg) i po około 20 minutach zaczął się rozwijać pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny. Pojawił się uogólniony obrzęk, pokrzywka, bóle brzucha, wymioty, nudności, duszność, zaburzenia widzenia, świąd rąk i stóp. W szpitalnym oddziale ratunkowym otrzymała hydrokortyzon, deksametazon i fenazolinę. Po 5-6 godzinach obserwacji pacjentka została wypisana ze szpitala na własną prośbę. Zmiany skórne ustąpiły w ciągu 2 dni, natomiast obrzęk do tygodnia. W październiku 2016 r. pacjentka była hospitalizowana na oddziale alergologii w celu diagnostyki nadwrażliwości na leki. Przeprowadzono testy skórne w celu znalezienia bezpiecznych alternatywnych leków stosowanych w leczeniu neuroboreliozy. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w leczeniu boreliozy stosuje się: doksycylinę, amoksycylinę, azytromycynę, cefuroksym, ceftriaksone, dlatego w programie diagnostycznym uwzględniono powyższe antybiotyki. Wykonano testy punktowe i śródskórne z amoksycyliną, cefuroksysem, ceftriaksone, cefamandolem oraz doustną prowokację amoksycyliną (1000 mg), cefuroksysem (1000 mg) i azytromycyną (500 mg), uzyskując

negatywne wyniki, co wskazuje na prawdopodobną dobrą tolerancję danych leków. Ponieważ pacjentka była skutecznie leczona minocykliną, przeprowadzono diagnostykę nadwrażliwości na inny antybiotyk należący do tej samej grupy co minocyklina, a mianowicie doksycylinę. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa zaplanowano wykonanie punktowego testu skórno z lekiem nierozcieńczonym oraz testów śródskórnych do rozcieńczenia 2 mg/ml. Uzyskano dodatni wynik testu punktowego w stężeniu 20 mg/ml [6], nie kontynuowano więc diagnostyki. W związku z tym wydano chorej zalecenia niestosowania antybiotyków z grupy tetracyklin - doksycykliny, minocykliny, tetracykliny ze względu na możliwość występowania reakcji krzyżowej.

Obecnie pacjentka jest pod stałą opieką naszej Kliniki. Pacjentka dobrze toleruje wybrane przez nas leki alternatywne. W przypadku braku kontroli objawów neuroboreliozy za pomocą alternatywnych antybiotyków, pozostaje możliwość przeprowadzenia próby wywołania tolerancji na minocyklinę - tzw. desensytyzacji zgodnie ze schematami proponowanymi dla innych antybiotyków. Wytyczne *American Joint Task Force on Drug Allergy* podkreślają możliwość indukcji określonej tolerancji poprzez stopniowe zwiększanie dawki antybiotyków lub innych leków, nie powodując reakcji nadwrażliwości. Wskazaniem do desensytyzacji jest brak bezpiecznego leku zastępczego [6].

## DYSKUSJA

Grupa antybiotyków tetracyklinowych obejmuje tetracyklinę, doksycylinę, minocyklinę, i rolitetracyklinę. W Polsce jako preparaty tabletkowe wykorzystywane są jedynie doksycyklina i tetracyklina, natomiast minocyklina nie ma oficjalnej rejestracji w Polsce. Pozostałe leki z tej grupy - chlorotetracyklina i oksytetracyklina dostępne są w formie maści i kremów. Reakcje IgE-zależne w grupie tetracyklinowej są rzadkie [5]. W piśmiennictwie przedstawiono jedynie kilka opisów przypadków nadwrażliwości na tetracykliny. Nadwrażliwość w grupie tetracyklin jest związana z modyfikacją podstawowej struktury - czterech sześciopierścieniowych pierścieni złożonych z atomów węgla. Opisano reakcję anafilaktyczną po podaniu doustnym minocykliny [4] i chlorowodoru tetracykliny [7]. Minocyklina jest stosunkowo częstą przyczyną ciężkich reakcji w mechanizmach niezależnych od IgE takich jak polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), hiperpigmentacja lub autoimmunizacja [8]. W badaniu Lebrun-Vignes i wsp. przeprowadzonym we Francji porównywano działania niepożądane i reakcje nadwrażliwości w grupie tetracyklin. Najbardziej szkodliwe reakcje takie jak zaburzenia autoimmunologiczne, DRESS oraz inne reakcje nadwrażliwości dotyczyły minocykliny. Były one poważniejsze i występowały częściej niż w przypadku doksycykliny [8].

Doksycyklina różni się od tetracykliny grupami -OH i -H w pozycji 5 oraz -CH<sub>3</sub> i -H w pozycji 6. Minocyklina natomiast różni się grupą -H w pozycji 6 i -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> w pozycji 7. Wydaje się, że odmienność budowy jest na tyle znacząca, że może zapobiec reaktywności krzyżowej w odniesieniu do ustalonego typu leków [9]. Istnieją jednak dane na temat reaktywności krzyżowej w tej grupie antybiotyków w odniesieniu do nadwrażliwości niezwiązanej z natychmiastową reakcją. Przeprowadzono badanie z udziałem 16 pacjentów, u których rozwinął się rumień trwały po zastosowaniu tetracykliny. Pacjenci otrzymywali doksycylinę

i/lub minocyklinę w odpowiednich dawkach. Badanie wykazało wysoki stopień reaktywności krzyżowej między tetracykliną i doksycykliną, ale znacznie mniejszy pomiędzy tetracykliną i minocykliną [10]. Istnieją kazuistyczne doniesienia o pacjentach, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości wywołane minocykliną, którzy później tolerowali inne tetracykliny [4]. W piśmiennictwie brakuje informacji na temat reaktywności krzyżowej w natychmiastowych reakcjach. W prezentowanym przypadku wystąpił wstrząs anafilaktyczny bezpośrednio po spożyciu minocykliny, co wskazuje na natychmiastową reakcję nadwrażliwości. Zatem kliniczne objawy natychmiastowej reakcji nadwrażliwości na minocyklinę i dodatni test punktowy na doksycyklinę w przedstawionym przypadku mogą sugerować reaktywność krzyżową w mechanizmie natychmiastowym przynajmniej pomiędzy tymi dwoma członkami grupy antybiotyków tetracyklinowych. Warto również podkreślić, że chora początkowo tolerowała minocyklinę, a reakcja nadwrażliwości natychmiastowej rozwinęła się po kilkutygodniowej przerwie w stosowaniu tego leku. Powtarzane, wielokrotne stosowanie tego samego leku jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości [11]. Pa-

cjentka nie była narażona i nie chorowała na inne choroby infekcyjne mogące odgrywać rolę ko-faktorów. W przeciwieństwie do doksycykliny i tetracykliny, minocyklina jest metabolizowana do reaktywnych produktów pośrednich [7]. Zatem można uzyskać dodatnie wyniki testów skórnych z doksycykliną, natomiast minocyklina musi zostać metabolizowana, co sprawia, że wykonanie testów skórnych jest niezasadne.

Podsumowując, w opisanym przypadku nie przeprowadzono badania reaktywności krzyżowej o typie natychmiastowych antybiotyków z grupy tetracyklin w pełnym zakresie, podobnych danych nie ma też w piśmiennictwie. W prezentowanym przypadku u pacjentki wystąpiły objawy kliniczne nadwrażliwości na minocyklinę oraz uzyskano dodatni wynik testu skórniego punktowego z doksycykliną, co sugeruje reaktywność krzyżową. Racjonalne wydaje się, aby u pacjentów z wywiadem ciężkich reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego na minocyklinę (lub inną tetracyklinę) zalecić unikania wszystkich leków z grupy tetracyklin, o ile nie istnieje przekonujące wskazanie do stosowania tych leków. W tym przypadku podanie leku należy poprzedzić przeprowadzeniem diagnostyki.

## Piśmiennictwo

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
2. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci* 2017; 15: 14.
3. Sokalska-Jurkiewicz M. Borelioza. *Służ Zdr* 2007; 80-83: 41-4.
4. Jang JW, Bae YJ, Kim YG, et al. A case of Anaphylaxis to Oral Minocycline. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1231-3.
5. Sanchez-Borgez M, Thong B, Blanca M, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WHO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 18.
6. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug Allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
7. Ogita A, Takada K, Kwana S. Case of anaphylaxis due to tetracycline hydrochloride. *J Dermatol* 2010; 38: 597-9.
8. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, et al. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1333-41.
9. Bargman H. Lack of cross-sensitivity between tetracycline, doxycycline, and minocycline with regard to fixed drug sensitivity to tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 900-1.
10. Tham SN, Kwok YK, Chan HL. Cross-Reactivity in Fixed Drug Eruptions to Tetracyclines. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1134-5.
11. Kowalski ML, Bochenek G, Bodzenta-Łukaszyk A i wsp. Wprowadzenie do postępowania w nadwrażliwości na leki. Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 1: 3-9.