

Reakcje opóźnione w alergii na leki – diagnostyka przyczynowa

Delayed reactions in drug allergy – diagnosis of drug causality

MARTA JAWORSKA, KATARZYNA PIOTROWICZ-WÓJCIK, IWONA POPIOŁEK, GRZEGORZ PORĘBSKI

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Streszczenie

W artykule podsumowano najważniejsze praktyczne zagadnienia dotyczące tytułowego tematu oraz wskazano obszary wymagające dalszych badań lub takie, w których obecne podejście do stosowanych metod i kolejne kroki diagnostyczne może być dyskusyjne. Omówiono rolę testów śródskórnych i płatkowych, testów *in vitro* oraz testów prowokacyjnych w diagnostyce przyczynowej opóźnionych reakcji polekowych, ze szczególnym uwzględnieniem populacji dziecięcej i ciężkich skórnych reakcji polekowych.

Słowa kluczowe: *alergia na leki, nadwrażliwość na leki, reakcje opóźnione, testy skórne, test prowokacyjny, testy in vitro*

Summary

In the paper we summarized the most important practical issues in the current *state of the art* in the field and we also pinpointed the areas which require further investigation or where the current approach to consecutive diagnostic steps and methods is disputable. We discussed the role of intradermal and patch tests, *in vitro* assays and provocation tests in assessment of drug causality in delayed reactions with a special regard to pediatric population and severe cutaneous adverse drug reactions.

Keywords: *drug allergy, drug hypersensitivity, delayed reactions, skin tests, provocation test, in vitro tests*

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (1): 8-11

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
tel.: +48 12 423 11 22;
e-mail: g.porebski@uj.edu.pl

Wprowadzenie

Alergia na leki wciąż stanowi istotny problem medyczny ze względu na częstość występowania i potencjalne poważne konsekwencje zdrowotne [1]. Alergiczne reakcje polekowe zwykle wymagają współpracy lekarzy różnych specjalności, a najczęstszym zadaniem alergologów jest ustalenie związku przyczynowego pomiędzy ekspozycją na podejrzany lek a obserwowanymi objawami nadwrażliwości. Wraz ze wzrastającą ilością danych klinicznych i eksperymentalnych ewoluują poglądy dotyczące wyboru optymalnej ścieżki diagnostycznej i sposobu postępowania u poszczególnych pacjentów z podejrzeniem alergii na leki [2]. W niniejszej pracy opisujemy zagadnienia związane z diagnostyką i postępowaniem w opóźnionych alergicznych reakcjach polekowych.

Polekowe reakcje opóźnione, klinicznie określane jako nie-natychmiastowe, mogą rozwinąć się już po upływie 1-6 godzin od zażycia leku, ale zwykle ujawniają się dopiero po kilku dniach leczenia [2-4]. Występują one jako reakcje łagodne, niezagrażające życiu, takie jak osutki plamisto-grudkowe czy rumień trwały oraz ciężkie reakcje zagrażające życiu, do których należą zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna epidermoliza naskórka (*Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN*), polekowe reakcje z eozynofilią i objawami ogólnymi (*drug reaction/rush with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*),

ostra uogólniona osutka krostkowa (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP*) [5]. Opóźnione polekowe reakcje alergiczne mediowane są immunologicznie przy udziale limfocytów T. Obok najlepiej poznanego mechanizmu, w którym lek odgrywa rolę haptenu/prohaptenu, w ostatnich latach zaproponowano model farmako-immunologiczny oraz model modyfikacji przez lek zestawu peptydów potencjalnie prowadzących do aktywacji komórek T [2]. Zaobserwowano również związek pomiędzy niektórymi allelami HLA klasy I a ciężkimi reakcjami nadwrażliwości na określone leki (np. HLA B*5701 w nadwrażliwości na abakawir) [3].

Testy skórne

Wstępne rozpoznanie opóźnionej alergicznej reakcji polekowej opiera się na objawach klinicznych, ale testy skórne mogą potwierdzić diagnozę i wskazać lek sprawczy, szczególnie w sytuacji, gdy pacjent stosował kilka leków równocześnie [6]. Przyjmuje się, że testy powinny być przeprowadzone minimum 4 do 6 tygodni po reakcji, aby uniknąć zarówno fałszywie pozytywnych, jak i fałszywie negatywnych wyników oraz nawrotu objawów systemowych, chociaż dane uzasadniające takie podejście są skąpe [2].

W testach śródskórnych na zgęciowej powierzchni przedramienia wstrzykuje się 0,02-0,05 ml roztworu leku badanego i przeprowadza odczyt po 24 i 48 godzinach [2].

Największe niedrażniące stężenia leków opisane zostały w wytycznych w odniesieniu do obserwacji reakcji natychmiastowych [7], ale nie ma pewności, że są one odpowiednie w reakcjach opóźnionych. Szczególnie w przypadku niektórych leków (fluorochinolony, wankomycyna) niskie stężenia mogą wywołać nieswoistą reakcję natychmiastową mediowaną przez receptor MRGPRX2 [8, 9], ale mogą nie być wystarczające do indukcji opóźnionej reakcji skórnej. W przypadkach, gdy dostępna jest rozpuszczalna sterylina forma leku, testy śródskórne z opóźnionym odczytem mogą wykazywać wyższą czułość niż testy płatkowe [6, 10].

Testy płatkowe są nakładane w okolicy międzyłopatkowej, a w przypadku rumienia trwałego w miejscu wystąpienia reakcji, co zwiększa czułość testu [11]. Niektóre leki, szczególnie te wywołujące alergię kontaktową (np. neomycyna i glikokortykosteroidy), są dostępne w postaci gotowych do użycia komercyjnych zestawów testowych. Większość leków jednak przygotowywana jest w ośrodkach prowadzących taką diagnostykę w stężeniach 20-30% substancji czynnej w wazelinie [11, 12]. Ponieważ trudno określić stabilność takich mieszanek, zaleca się ich przygotowywanie tuż przed planowanym wykonaniem testów. Prostem i potencjalnie użytecznym rozwiązaniem są testy płatkowe z lekami w postaci natywnej, ale precyzyjne określenie ich wartości diagnostycznej wymaga dalszych badań [2]. Dalsze informacje o zastosowaniu testów skórnych w diagnostyce łagodnych opóźnionych reakcji polekowych przedstawiono w tabeli I.

Testy *in vitro*

Testy *in vitro* są częścią szerszej strategii diagnostycznej zmierzającej do wykrycia leku sprawczego, uzupełniają tradycyjną diagnostykę *in vivo* u pacjentów z ujemnymi lub niejednoznacznymi wynikami testów skórnych, przy przeciwwskazaniach do testów prowokacji oraz w identyfikacji krzyżowych reakcji pomiędzy lekami tej samej grupy [13]. Najwięcej danych dotyczy testu transformacji limfocytów (*lymphocyte transformation test*, LTT), w którym ilość tymidyny znakowanej radioizotopem trytu i wbudowanej w jądra proliferujących limfocytów T jest miarą swoistej odpowiedzi na testowany lek. Czułość i swoistość tego testu określono odpowiednio na 56% i 94% [14], ale warto-

ści te różnią się w zależności od fenotypu badanej reakcji. Czułość LTT jest zwykle większa w łagodnych reakcjach polekowych, takich jak osutka plamisto-grudkowa, a mała w zespole Stevensa-Johnsona [15]. Należy brać pod uwagę, że niektóre leki, np. metotreksat, mogą nieswoiście indukować proliferację w LTT, co skutkuje fałszywie dodatnim wynikiem testu [16, 17]. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

W ostatnich latach opisano wiele testów bazujących, tak jak LTT, na hodowli komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) stymulowanych podejrzanym lekiem, ale wykorzystujących zamiast proliferacji inne punkty końcowe - odzwierciedlające efektorowe mechanizmy obserwowanych reakcji, np. wydzielane cytokiny (IL-4, IL-5 i IFN- γ) lub markery cytotoksyczności (granzym B i granulizyna) mierzone za pomocą klasycznej metody ELISA w nadsączu hodowli lub techniką ELISpot [18-21]. Testy *in vitro* wykazują dużą swoistość, jednak ich czułość jest zróżnicowana i zależna od testowanego leku oraz klinicznej manifestacji alergii polekowej [13, 21]. Dlatego wymagają one dalszej standaryzacji dla poszczególnych leków i poszczególnych fenotypów reakcji polekowych najlepiej w oparciu o wynik doustnej prowokacji [21] i obecnie nie są one szerzej używane w codziennej praktyce. Wartość predykcyjna testów *in vitro* nie jest na chwilę obecną wystarczająca, aby usprawiedliwić ponowne podanie leku podejrzanego po ujemnym teście bez nadzoru lekarskiego [22].

Test doustnej prowokacji

Testy doustnej prowokacji są uznawane za złoty standard diagnostyczny służący do wskazania leku sprawczego. Odstępuje się od nich, gdy uzyskano uprzednio dodatnie wyniki testów śródskórnych, płatkowych lub laboratoryjnych. W łagodnych opóźnionych reakcjach polekowych chorzy, w których pojedyncza dawka leku w teście prowokacji doustnej jest dobrze tolerowana, zwykle dobrze tolerują również ekspozycję na testowany lek wydłużoną do kilku (3-7) dni [2]. Jednak przy testowaniu antybiotyków wielodniowe testy prowokacji są przedmiotem dyskusji z uwagi na potencjalne ryzyko wywoływania antybiotykkooporności [2]. Istotnie, doustne testy prowokacji nie są wystandaryzowane i w różnych ośrodkach stosowane są różne protokoły [23], np. dotyczy to sposobu wykonania

Tabela I. Zastosowanie testów płatkowych, testów śródskórnych oraz testu prowokacji doustnej w diagnostyce opóźnionych łagodnych reakcji polekowych [2]

	Testy płatkowe*	Testy śródskórne**	Test prowokacji doustnej
Osutka plamisto-grudkowa	Przydatne (dodatnie w 10-40%)	Potencjalnie przydatne	Po ujemnych testach skórnych, wartość predykcyjna wyniku ujemnego 90%
Uogólniony wyprysk kontaktowy	Przydatne	Potencjalnie przydatne	Po ujemnych testach skórnych, wartość predykcyjna wyniku ujemnego nieznana
Rumień trwały	Przydatne, aplikacja w miejscu pierwotnej reakcji (dodatnie do 40%)	Brak danych	Pełna dawka, po ujemnych testach skórnych, wartość predykcyjna wyniku ujemnego nieznana

* pierwszy odczyt po 48 godzinach, kolejne odczyty po 72 godzinach i 96 godzinach oraz po 7 dniach - jeśli pierwszy odczyt ujemny

** pierwszy odczyt po 24 godzinach, kolejny odczyt po 48 godzinach - jeśli pierwszy odczyt ujemny

testu prowokacji w pierwszym dniu: stopniowana prowokacja podzielona na 7-8 dawek [24] lub ograniczona do jednej pojedynczej dawki [25]. Odnośnie postępowania w łagodnych osutkach podczas leczenia antybiotykiem, pojawiają się również opinie, że można w takiej sytuacji podjąć próbę nieprzerywania leczenia [26]. W przypadku ciężkich skórnych reakcji polekowych testy prowokacyjne są przeciwwskazane, ale określenie „reakcja łagodna” nadal wymaga zdefiniowania i doprecyzowania kryteriów [4].

Ciężkie skórne reakcje polekowe (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs)

Wymienione we wstępie SJS/TEN, DRESS i AGEP należą do ciężkich zagrażających życiu reakcji polekowych - SCARs. Do leków, które najczęściej indukują SJS/TEN i DRESS, należą leki przeciwpadaczkowe (lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina), sulfonamidy, abakawir, oksykamy, allopurinol [27]. Natomiast AGEP może rozwinąć się po leczeniu m.in. beta-laktamami, makrolidami, diltiazemem, terbinafiną [27]. Testy prowokacyjne zarówno z lekiem sprawczym, jak i lekami reagującymi krzyżowo są w SCARs przeciwwskazane. Testy *in vitro* mają znaczenie pomocnicze, ale wykazano, że połączenie kilku celowanych testów laboratoryjnych zwiększa czułość diagnostyki w SJS/TEN do 80% przy zachowanej wysokiej swoistości (95%) [18, 21]. Testy skórne, przede wszystkim płatkowe są najbardziej użyteczne w DRESS i AGEP, zaś w SJS/TEN ich czułość mała, a w przypadku allopurinolu i jego metabolitu oksypurinolu wynosi nawet 0% [2]. Dalsze informacje o zastosowaniu testów skórnych w diagnostyce SCARs przedstawiono w tabeli II.

Populacja pediatryczna

U dzieci pospolitym problemem z kręgu opóźnionych reakcji polekowych jest osutka skórna w trakcie leczenia beta-laktamami [28]. Zwykle jest ona wynikiem infekcji będącej powodem włączenia antybiotyku, a testy prowokacyjne z lekiem są ujemne [29]. Z drugiej strony, w praktyce również duża liczba pacjentów traktowana jest jako uczulona na beta-laktamy bez należytej diagnostyki alergologicznej przeprowadzanej w celu potwierdzenia lub wykluczenia alergii. Ostatecznie zarówno lekarze, jak

i pacjenci (rodzice) odmawiają ponownego zastosowania leków, które wywołały podejrzane objawy, z obawy przed wystąpieniem podobnej lub bardziej nasilonej reakcji [4].

Biorąc pod uwagę wyżej opisane ograniczenia czułości i standaryzacji testów skórnych oraz ich bolesność (testy śródskórne) - co ma szczególne znaczenie u dzieci, wiele ośrodków w przypadku łagodnych reakcji decyduje się na przeprowadzenie testu doustnej prowokacji bez wcześniejszego wykonania testów skórnych, nie obserwując przy tym poważnych działań niepożądanych [23]. Chociaż postępowanie takie jest nadal dyskusyjne, wydaje się, że liczba jego zwolenników wśród pediatrów - alergologów rośnie [28]. Prowokacje takie powinny być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel w ośrodku zapewniającym szybkie leczenie reakcji alergicznych, a dalsze wielośrodkowe badania są potrzebne, by ostatecznie ocenić bezpieczeństwo i przydatność tego postępowania [23].

Innym zagadnieniem odnoszącym się do populacji dziecięcej jest brak walidacji procedur diagnostycznych, takich jak testy skórne i laboratoryjne (np. LTT) w tej grupie wiekowej. Dane o ich przydatności są niejednokrotnie jedynie ekstrapolacją danych uzyskanych w grupach pacjentów dorosłych, co należy brać pod uwagę przy interpretacji wyników testów. To kolejny obszar wymagający dalszych badań.

Przyszłe kierunki badań

Ograniczeniem wielu dotychczas opublikowanych prac w dziedzinie alergii na leki jest mała liczebność grup chorych objętych badaniem, heterogenne objawy obserwowanych reakcji polekowych i różnorodność leków, które je wywołały. Eksperci są zgodni, że przyszłe zalecenia postępowania w polekowych reakcjach alergicznych powinny opierać się na wynikach badań przeprowadzonych w dużych grupach chorych bardzo dobrze zdefiniowanych pod względem leku sprawczego i fenotypu reakcji z uwzględnieniem czasu, który upłynął od ekspozycji [2, 13].

Odnośnie skórnych i laboratoryjnych testów diagnostycznych potrzebne są dalsze badania nad wpływem czasowego odstępu pomiędzy badaną reakcją a wykonaniem testu, a także nad połączeniami testów *in vitro*, które wykonywane równolegle pozwalałyby na osiągnięcie maksymalnej trafności diagnostycznej danego zestawu te-

Tabela II. Zastosowanie testów skórnych w diagnostyce przyczynowej SCARs [2]

	Testy płatkowe*	Testy śródskórne**	Testy punktowe
SJS/TEN	Mała czułość (<30%); można rozważyć	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane
DRESS	Przydatne (dodatknie w 32-64%), testować po 6 miesiącach od ustąpienia objawów DRESS	Ograniczone dane o bezpieczeństwie testu	Przydatność nieznaną (opisywano dodatnie odczyty po 24h)
AGEP	Przydatne (dodatknie do 58%)	Potencjalnie przydatne	Przydatność nieznaną

* pierwszy odczyt po 48 godzinach, kolejne odczyty po 72 godzinach i 96 godzinach oraz po 7 dniach - jeśli pierwszy odczyt ujemny

** pierwszy odczyt po 24 godzinach, kolejny odczyt po 48 godzinach - jeśli pierwszy odczyt ujemny

SJS/TEN – zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna epidermoliza naskórka

DRESS – polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi

AGEP – ostra uogólniona osutka krostkowa

stów. Kolejne kierunki badawcze to szersze uwzględnienie w testowaniu metabolitów leków oraz ich koniugatów z potencjalnymi nośnikami, walidacja protokołów testów prowokacyjnych, szczególnie w grupie pediatrycznej, długoterminowa obserwacja chorych pozwalająca ocenić naturalny przebieg alergii na leki i przyszłe rokowania w razie reekspozycji. Wreszcie zjawisko zależności pomię-

dzy określonym allelem HLA a indukcją reakcji nadwrażliwości przez dany lek (np. SJS/TEN po karbamazepinie u osób z HLA-B*15:02) otwiera pole badań nad genetycznymi czynnikami ryzyka opóźnionych reakcji polekowych i wpisuje się w koncepcję medycyny spersonalizowanej.

Piśmiennictwo

1. Schatz M, Fiocchi A, Jensen-Jarolim E, Ballas ZK. Controversies in drug allergy: Consensus documents from the world experts. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 82-3.
2. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 66-73.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
4. Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, et al. Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 40-5.
5. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019; 74: 14-27.
6. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
8. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519: 237-41.
9. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol* 2018; 9: 3027.
10. Gomes ER, Pichler WJ, Demoly P, et al. The drug ambassador project - the diversity of diagnostic procedures for drug allergy around Europe. *Allergy Clin Immunol Int* 2005; 17: 9-18.
11. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
12. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
13. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, et al. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 56-65.
14. Mayorga C, Dona I, Perez-Inestrosa E, et al. The value of in vitro tests to diminish drug challenges. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1222.
15. Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 461-70.
16. Hirata S, Hattori N, Kumagai K, et al. Lymphocyte transformation test is not helpful for the diagnosis of methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2009; 407: 25-9.
17. Johnston C, Russell AS, Aaron S. The effect of in vivo and in vitro methotrexate on lymphocyte proliferation as measured by the uptake of tritiated thymidine and tritiated guanosine. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 391-3.
18. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, et al. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome-alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1027-37.
19. Polak ME, Belgi G, McGuire C, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 539-49.
20. Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, et al. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2009; 64: 1269-78.
21. Porebski G. In Vitro Assays in Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Are They Still Research Tools or Diagnostic Tests Already? *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1737.
22. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103-34.
23. Graham F, Caubet JC. Diagnosis of drug causality in non-immediate drug hypersensitivity in children. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 655-8.
24. Chiriac A-M, Rerkpattanapipat T, Bousquet P-J, et al. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2017; 72: 552-61.
25. Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007; 62: 42-6.
26. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. "Treating through" decision and follow-up in antibiotic therapy-associated exanthemas. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1650-6.
27. Porębski G. Ciężkie skórne odczyny polekowe. (w) *Dermatologia w praktyce*. Czarna-Operacz M (red.). PZWL, Warszawa 2018: 71-109.
28. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI drug allergy interest group. *Allergy* 2016; 71: 149-61.
29. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 191-8.