



# Ημέρες Παθολογίας 2023

"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"

## Δερματολογικές Εκδηλώσεις Συστηματικών Νοσημάτων: Φαρμακευτικά Εξανθήματα

Μιχάλης Μακρής

Διευθυντής ΕΣΥ, Υπεύθυνος Μονάδας Αλλεργιολογίας "Δ. Καλογερομήτρος",  
Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Visiting Scientist, Allergy Center, Charite Universitatmedizin, Berlin, Germany

## Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων (COI)

- Συμμετοχή σε **Συμβουλευτικές Επιτροπές Εμπειρογνομόνων (advisory board)** των φαρμακευτικών εταιρειών  
Astra Zeneca, Abbvie, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda
  - **Honorarium (τιμητικές αμοιβές)** ως προσκεκλημένος ομιλητής από τις φαρμακευτικές εταιρείες  
Astra Zeneca, Chiesi, Elpen, GSK, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi
  - **Κάλυψη εξόδων συμμετοχής (εγγραφής, ταξιδίου και διαμονής) σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια** από τις φαρμακευτικές εταιρείες  
Elpen, Novartis, La Roche Posay, Pfizer, Sanofi
- **ΔΕΝ έχω καμία σύγκρουση συμφερόντων στην παρούσα συμμετοχή**

# Το εξάνθημα στη φαρμακευτική αγωγή

- Συχνότερη μορφή εκδήλωσης της φαρμακευτικής αλλεργίας
- Συνηθέστερη αιτία διακοπής της θεραπείας
  - 35% του συνόλου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα φάρμακα
- 2-3% των νοσηλευομένων ασθενών εμφανίζει φαρμακευτικό εξάνθημα
- 1-2/1000 σοβαρό φαρμακευτικό εξάνθημα (Severe Cutaneous Adverse Reaction)

Mockenhaupt M. Epidemiology of adverse drug reactions. Chem Immunol Allergy 2012

Menniti-Ippolito G, et al. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Lancet 2000

# φαρμακευτική "αλλεργία"



Αναίτια στέρηση  
σημαντικών φαρμάκων

Αυξημένο κόστος  
εναλλακτικής θεραπείας

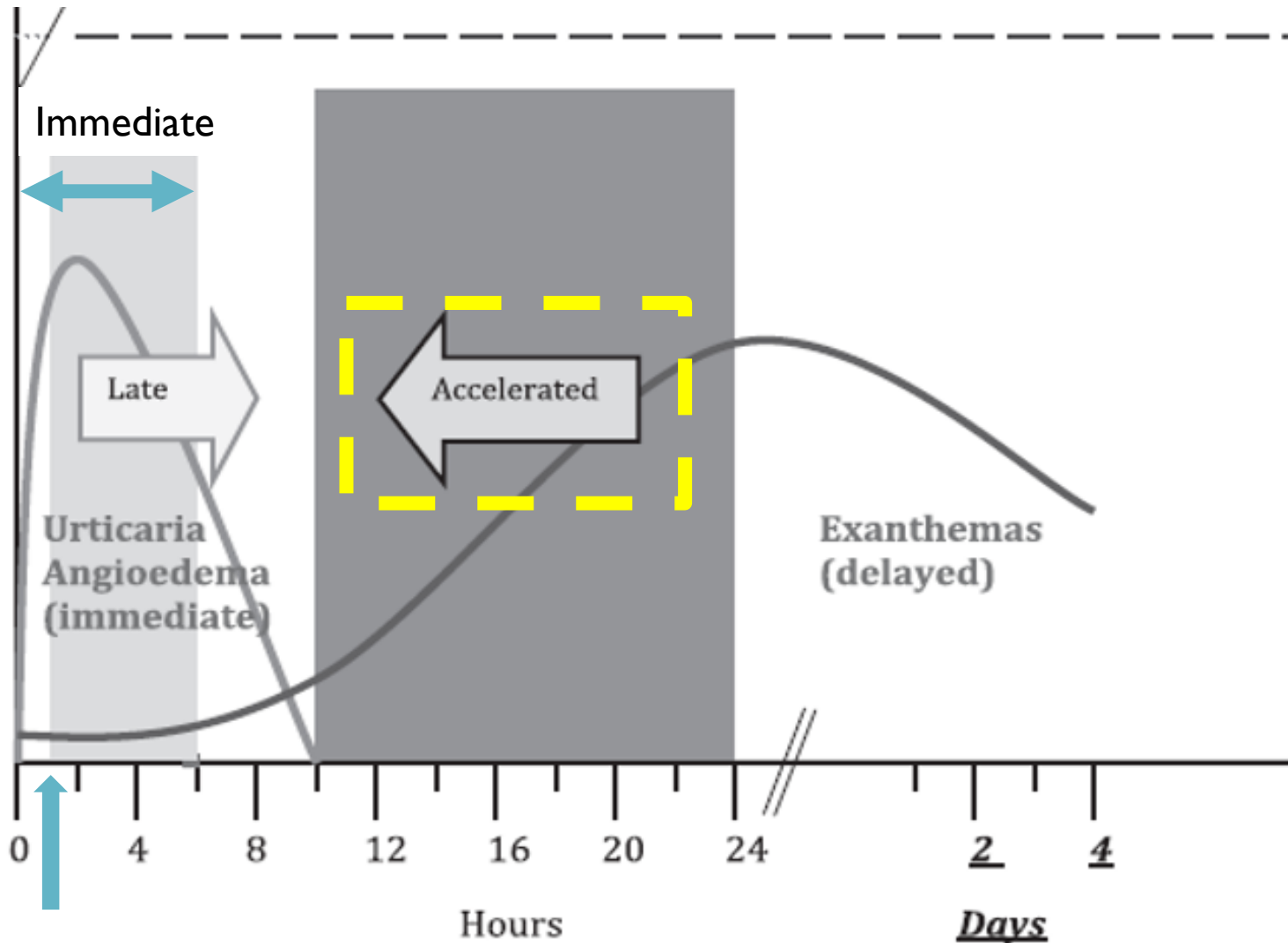
Ανάπτυξη αντοχής  
στα αντιβιοτικά

# Κλινική ταξινόμηση αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα

Άμεσες < 1-6 ώρες

Μη  
άμεσες/επιβραδυνόμενες  
> 6 ώρες

Non-immediate



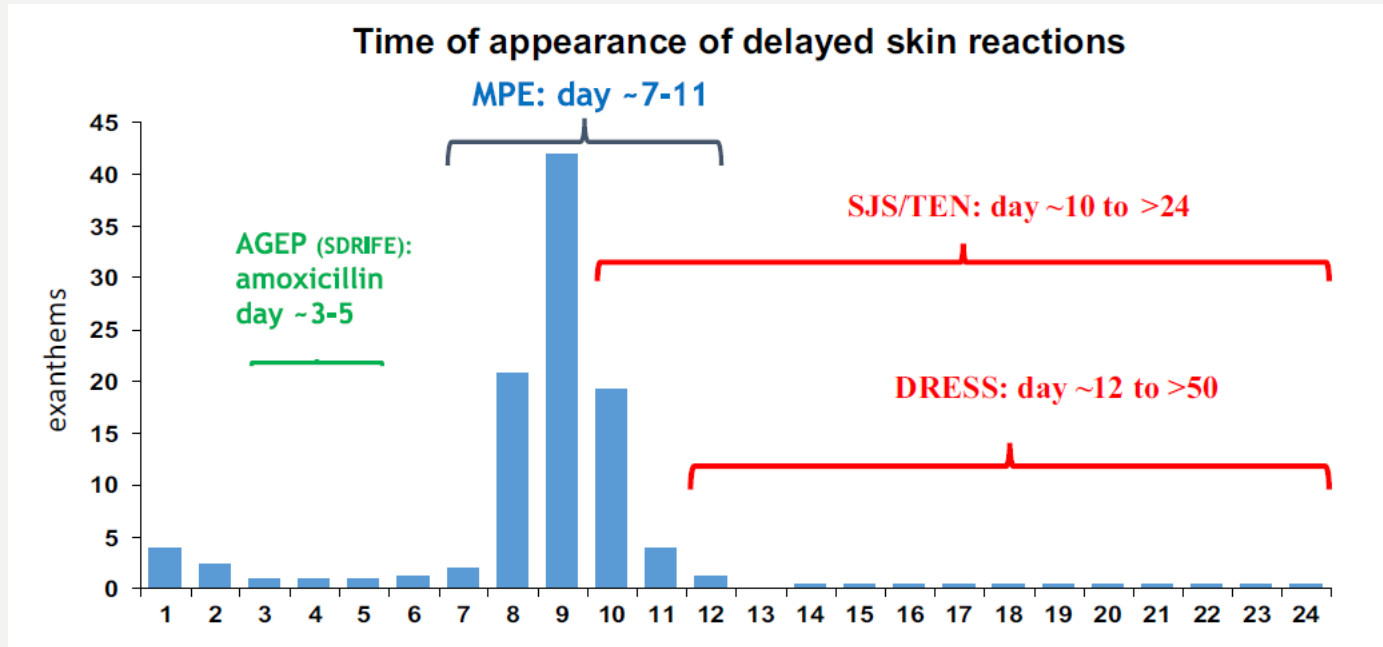
## TIME OF REACTION

From  
therapy initiation (non-immediate)  
OR  
last administered dose (immediate)?

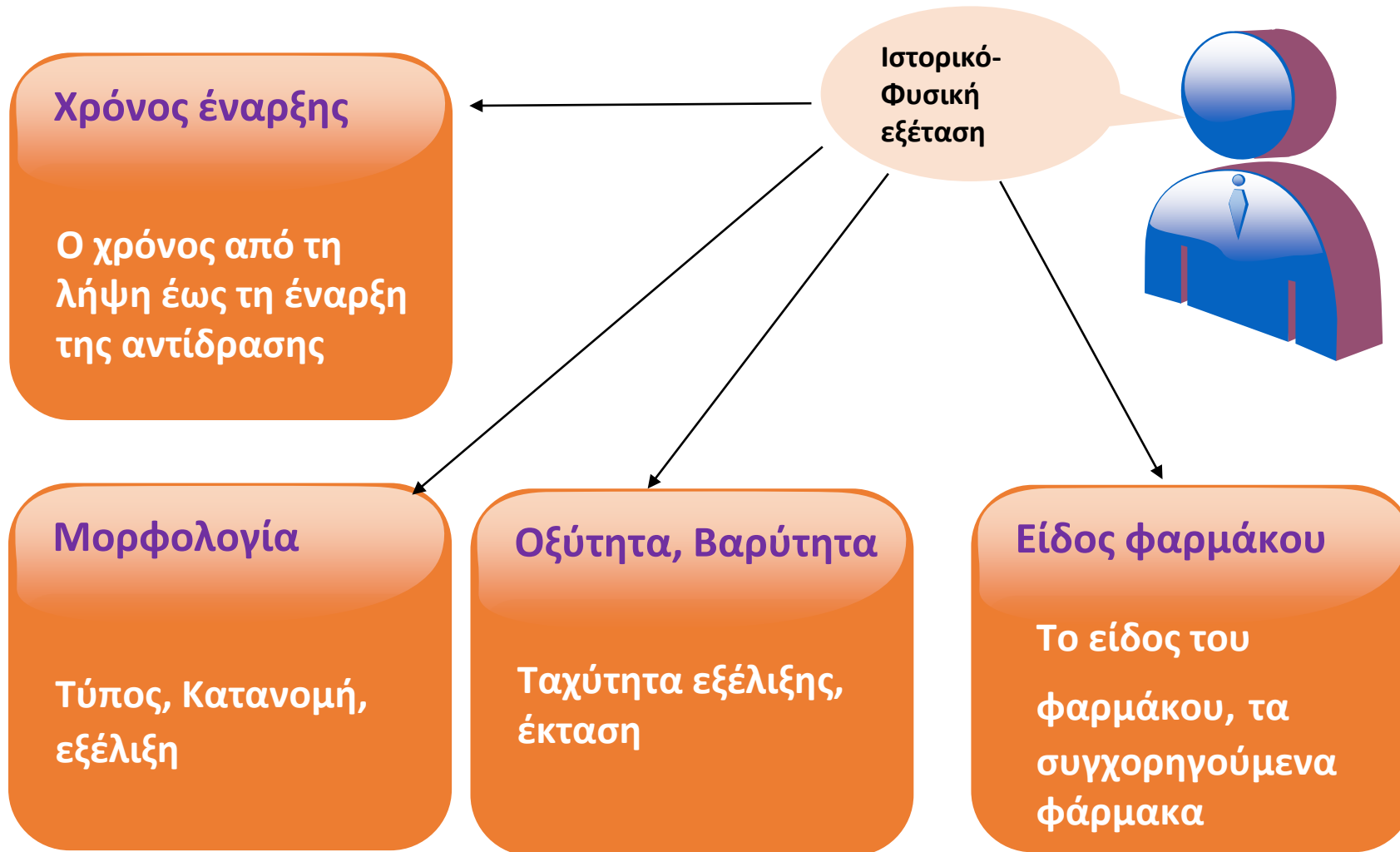


## TIME: NON-IMMEDIATE

Even after the stop of treatment...



# Τι πρέπει να εκτιμήσετε?

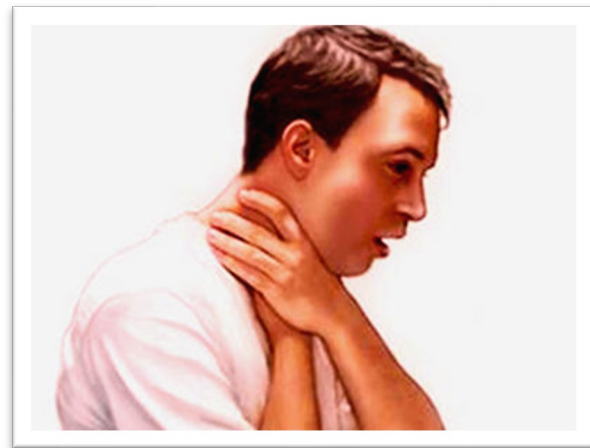
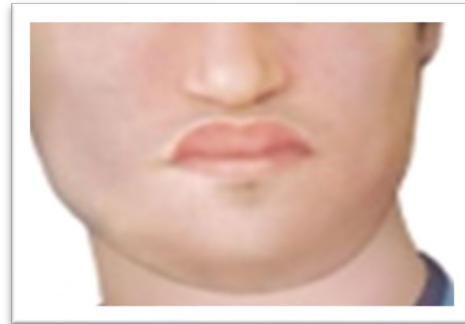




# Κλινικά σημεία κινδύνου



# Διαστρωμάτωση Βαρύτητας



Άμεσες  
αντιδράσεις

# Σημεία Κινδύνου σε αντιδράσεις «αμέσου τύπου»

- Αιφνίδιος κνησμός (ιδίως σε παλάμες-πέλματα, μασχάλες, γεννητικά όργανα...)
- Εκτεταμένοι πομφοί

A red circular graphic with a white dotted pattern, containing the text 'Άμεσες αντιδράσεις' in white.

Άμεσες  
αντιδράσεις



# Σημεία Κινδύνου σε αντιδράσεις «αμέσου τύπου»

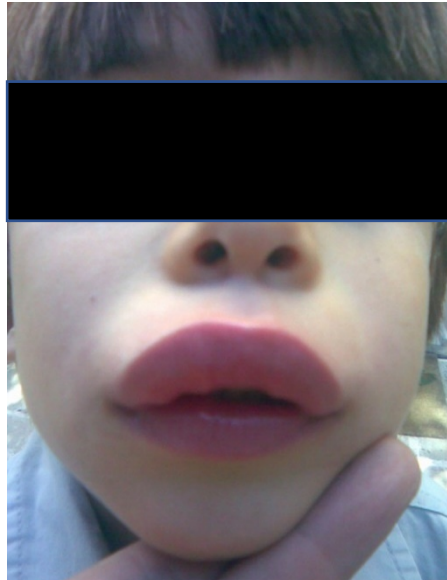
- Αιφνίδιος κνησμός (ιδίως σε παλάμες-πέλματα, μασχάλες, γεννητικά όργανα...)
- Εκτεταμένοι πομφοί
- Αγγειοοίδημα (ιδίως στοματοφάρυγγα-λάρυγγα)



Άμεσες  
αντιδράσεις



# Αγγειοοίδημα



# Ένταση ανοσιακής απάντησης και βαρύτητα βλαβών



Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα

↓  
Αραιό



↓  
Πυκνό



↓  
Μαζικό, συρρέον



25% προσβολή ήπατος

Επιβραδυνόμενες  
αντιδράσεις

# Μορφολογία φαρμακευτικού εξανθήματος – σύνδρομα

Κηλιδοβλατιδώδες



Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (MPE)  
Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)

Φλυκταινώδες



Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)

Φυσαλιδώδες



Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)  
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)

Επιβραδυνόμενες  
αντιδράσεις







AGEP



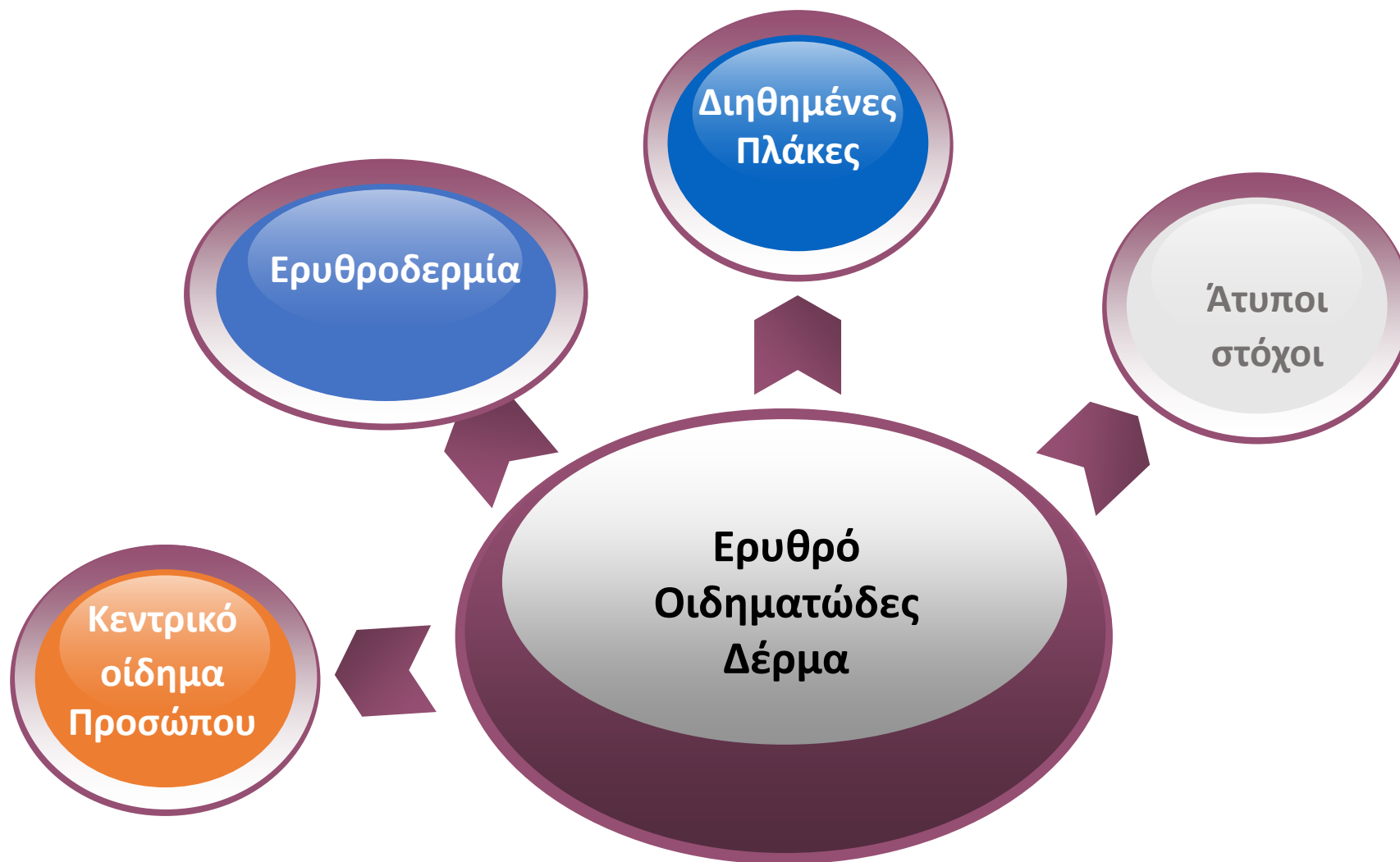
Palpable purpura



DRESS



# “Προάγγελοι” DRESS, SJS, TEN



# Κεντρικό οίδημα προσώπου (Διάχυτη ερυθρηματώδης διόγκωση)



DRESS



SJS



TEN



Ερύθημα- οίδημα προσώπου και  
«σκάσιμο χειλιών»



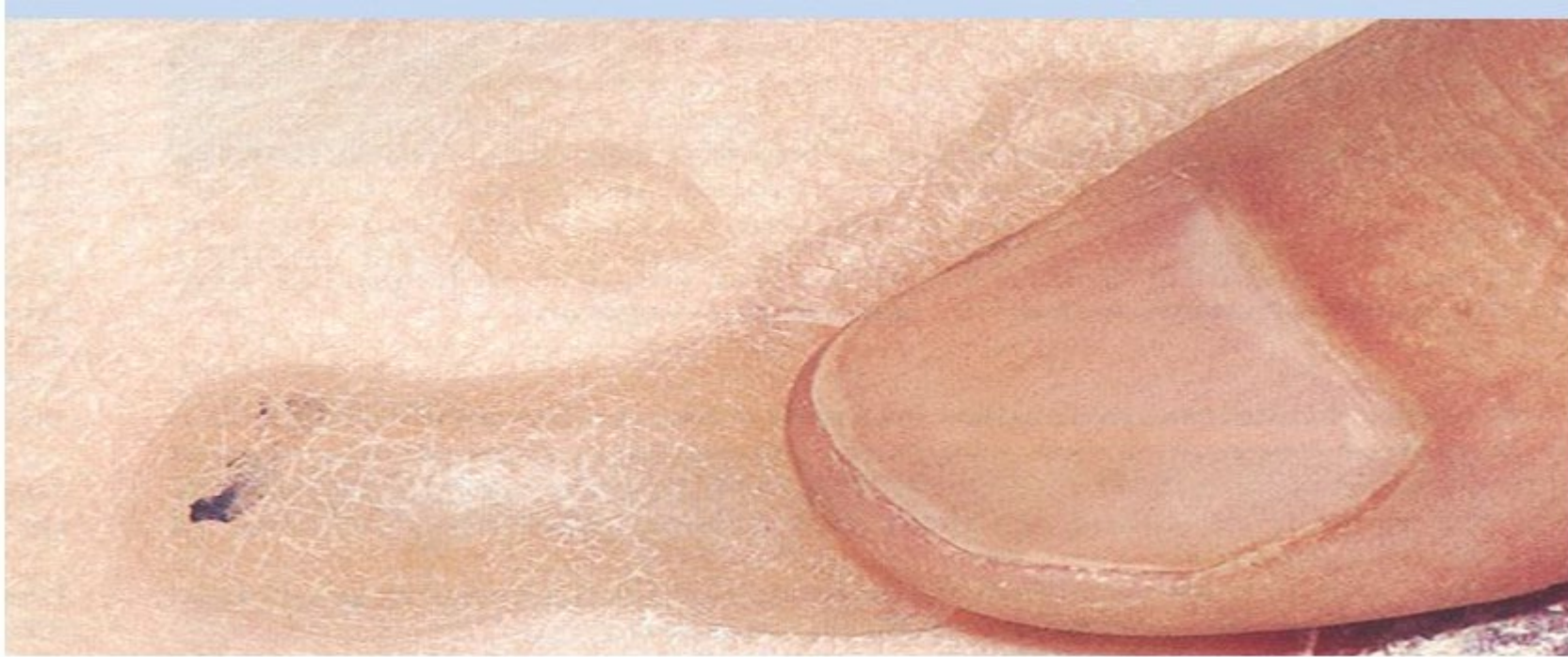
5 μέρες μετά έντονο ερύθημα και  
αιμορραγία από το χείλη  
SJS

# «Προάγγελοι» DRESS, SJS, TEN





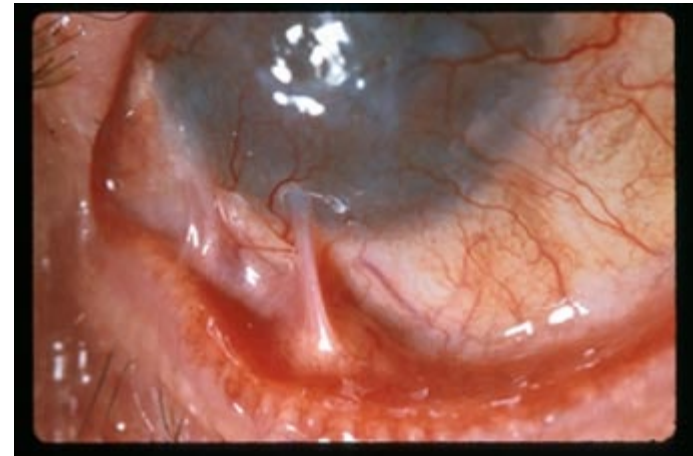
# Σημείο Nikolski



# Συμμετοχή βλεννογόνων



DRESS



SJS



«Προάγγελοι» DRESS, AGEP, SJS, TEN  
συχνά δύσκολο να διακριθούν από την υποκείμενη νόσο



# Εργαστηριακά

Ηωσινοφιλία  
( $>1000 / \text{mm}^3$ )

Άτυπα  
λεμφοκύτταρα

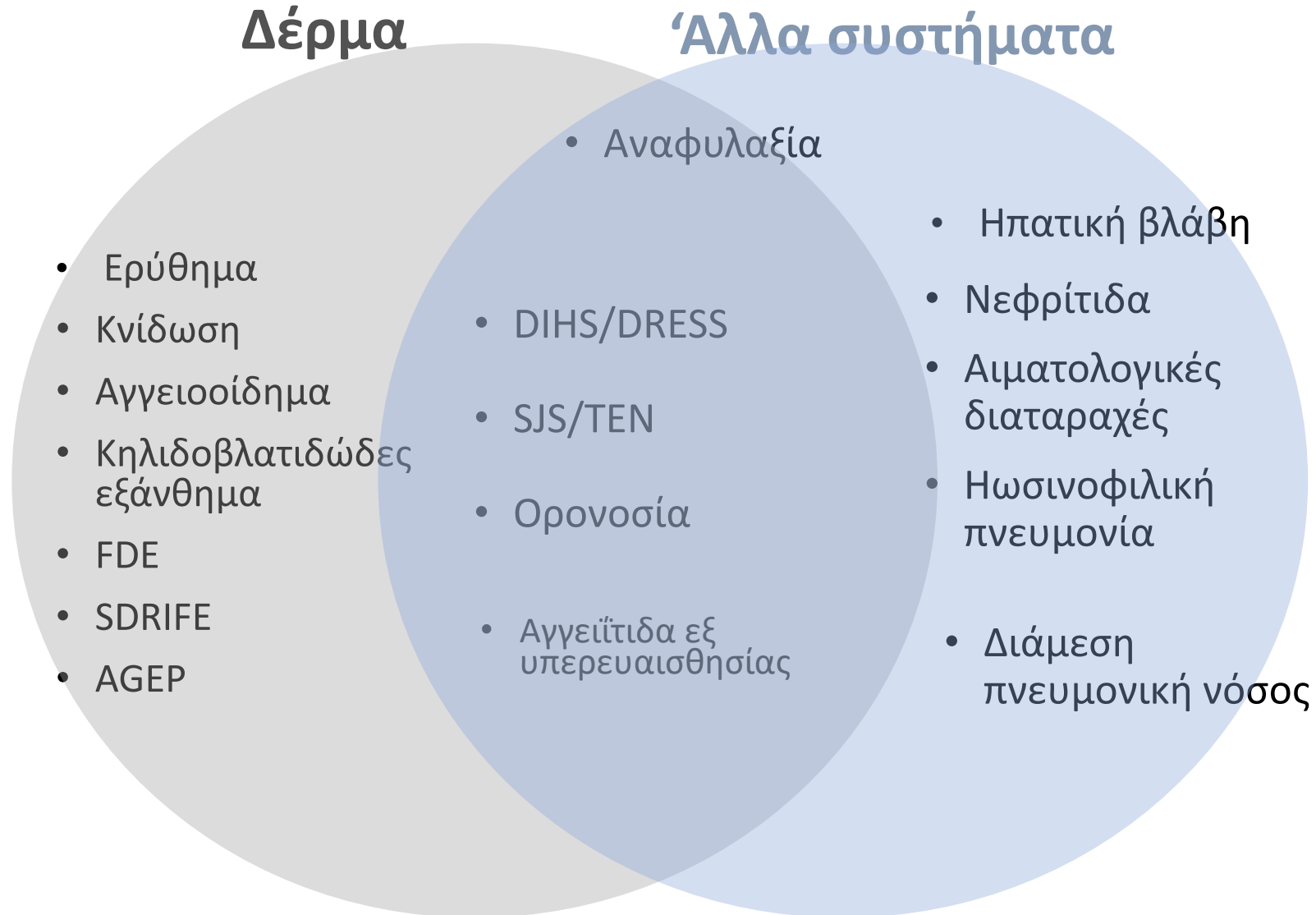
Κυτταροπενίες  
(Αναιμία,  
θρομβοπενία,  
λευκοπενία)

Παθολογικά  
ηπατικά ένζυμα

Παθολογική  
νεφρική  
λειτουργία






# Φαρμακευτική αλλεργία



# Risk assessment



EAACI POSITION PAPER

**Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper**

*Romano et al., Allergy 2020;75:1300-1315*

## Immediate reactions

- Palmo-plantar, genital, ear, and/or head itching
- Conjunctival redness
- Blood pressure drop symptoms (eg, dizziness, fainting, need to lie down)
- Cough
- Sneezing
- Wheezing
- Dyspnea
- Dysphonia
- Dysphagia

## Nonimmediate reactions

- Intense facial involvement
- Atypical target lesions
- Bullous lesions
- Widespread dark-red erythema
- Extensive pustulosis
- Painful skin
- Mucosal involvement
- Generalized lymphadenopathy
- Elevated liver enzymes
- Impaired renal function tests
- Fever > 38.5°C
- Alterations in blood cell counts (ie, anemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinophilia)
- Hypocomplementemia
- Hepatitis, nephritis, pneumonitis



# Risk assessment

---

## MILD

④ More or less widespread rash; <1-wk duration, without systemic involvement.

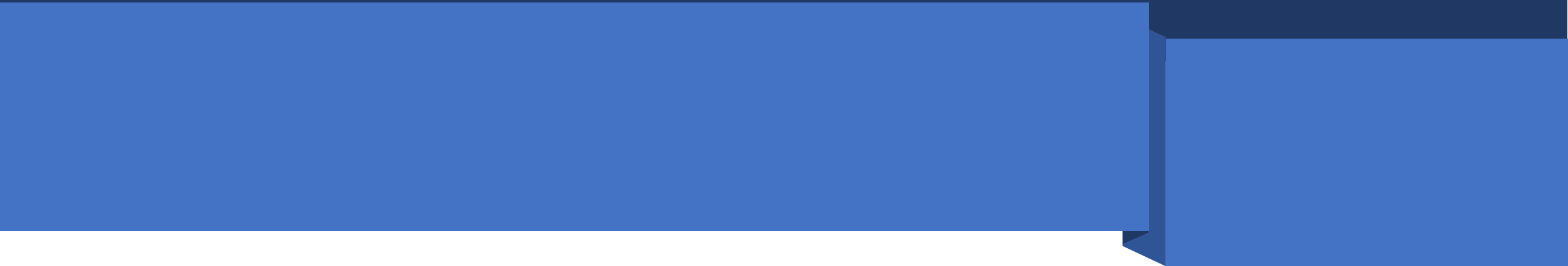
## MODERATE

⑤ More or less widespread rash; >1-wk duration, without systemic involvement.

## SEVERE

① Widespread rash that may become confluent and develop into erythroderma; >1-wk duration, with systemic involvement (eg, fever, eosinophilia); rarely, with minimal vesicles or pustules.

# Διαγνωστική προσπέλαση



# DIAGNOSIS

- ✓ History
- ✓ Skin tests, Patch tests
- ✓ In vitro tests
- ✓ Drug Provocation Test

Τύπος	Είδος ανοσιακής απάντησης	Παθοφυσιολογία	Κλινικά συμπτώματα	Χρονική εμφάνιση αντίδρασης
I	IgE	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεοφίλων	Αναφυλακτικό shock, Κνίδωση-ΑΟ, Βρογχόσπασμος	Εντός 1-6 ωρών από την έναρξη
II	IgG και συμπλήρωμα	Αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC)	κυτταροπενία	6-15 ημέρες από την έναρξη
III	IgM ή IgG και συμπλήρωμα ή FcR	Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων	Ορονοσία, Κνίδωση, Αγγειίτιδα	7-14 ημέρες για ορονοσία/κνίδωση 7-21 ημέρες για αγγειίτιδα
IVa	Th1 (IFN-γ)	Μονοκυτταρική φλεγμονή	Δερματίτιδα εξ' επαφής	1-21 ημέρες από την έναρξη
IVb	Th2 (IL4 και IL5)	Ηωσινοφιλική φλεγμονή	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (MPE) DRESS	1-10 ημέρες για το MPE 2-6 εβδομάδες για το DRESS
IVc	Κυτταροτοξικά T- κύτταρα (perforin, granzyme B, FasL)	Θάνατος κερατινοκυττάρων επαγόμενος από CD4 και CD8	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (MPE), SJS/TEN, Φλυκταινώδη-φυσαλλιδώδη εξανθήματα	1-2 ημέρες μετά την έναρξη για το FDE 4-28 μέρες για το SJS/TEN
IVd	T-κύτταρα (IL8/CXCL8)	Ουδετεροφιλική φλεγμονή	AGEP	Τυπικά 1-2 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής



Τύπος	Είδος ανοσιακής απάντησης	Παθοφυσιολογία	Κλινικά συμπτώματα	Χρονική εμφάνιση αντίδρασης	Αλλεργιολογικός Διαγνωστικός έλεγχος
I	IgE	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεοφίλων	Αναφυλακτικό shock, Κνίδωση-ΑΟ, Βρογχόσπασμος	Εντός 1-6 ωρών από την έναρξη	<b>SPTs, Ids, BAT, specific IgEs</b>
II	IgG και συμπλήρωμα	Αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC)	κυτταροπενία	6-15 ημέρες από την έναρξη	<b>Όχι</b>
III	IgM ή IgG και συμπλήρωμα ή FcR	Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων	Ορονοσία, Κνίδωση, Αγγειίτιδα	7-14 ημέρες για ορονοσία/κνίδωση 7-21 ημέρες για αγγειίτιδα	<b>Όχι τεκμηριωμένος</b>
IVa	Th1 (IFN-γ)	Μονοκυτταρική φλεγμονή	Δερματίτιδα εξ' επαφής	1-21 ημέρες από την έναρξη	<b>Patch tests</b>
IVb	Th2 (IL4 και IL5)	Ηωσινοφιλική φλεγμονή	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (MPE) DRESS	1-10 ημέρες για το MPE 2-6 εβδομάδες για το DRESS	<b>Patch tests, LTT, ELISpot</b>
IVc	Κυτταροτοξικά T- κύτταρα (perforin, granzyme B, FasL)	Θάνατος κερατινοκυττάρων επαγώμενος από CD4 και CD8	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (MPE), SJS/TEN, Φλυκταινώδη-φυσαλλιδώδη εξανθήματα	1-2 ημέρες μετά την έναρξη για το FDE 4-28 μέρες για το SJS/TEN	<b>Ids (late reading) Patch test LTT, ELISpot</b>
IVd	T-κύτταρα (IL8/CXCL8)	Ουδετεροφιλική φλεγμονή	AGEP	Τυπικά 1-2 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής	<b>Ids (late reading) Patch test LTT, ELISpot</b>

# SKIN TESTS



✓ Immediate

4 weeks

■ SPT, IDT

✓ Non-immediate

4 weeks

■ SPT, IDT : delayed reading  
■ Patch test

✓ DRESS

6 months

■ Patch test

# SKIN REACTIVITY DECREASES OVER TIME

## Skin tests and patch tests

### *Indications and timing for their performance*

Immediate-reading ST, namely skin prick tests (SPT) and intradermal tests (IDT), are indicated for evaluating subjects with immediate reactions, whereas delayed-reading ST and/or PT are recommended for assessing patients with nonimmediate reactions.<sup>21</sup>

In immediate reactions, ST should be performed after a time interval of 3-6 weeks from the reaction (high/strong), which generally allows the resolution of clinical symptoms, as well as the clearance from the circulation of the incriminated drugs and anti-allergic medications. However,

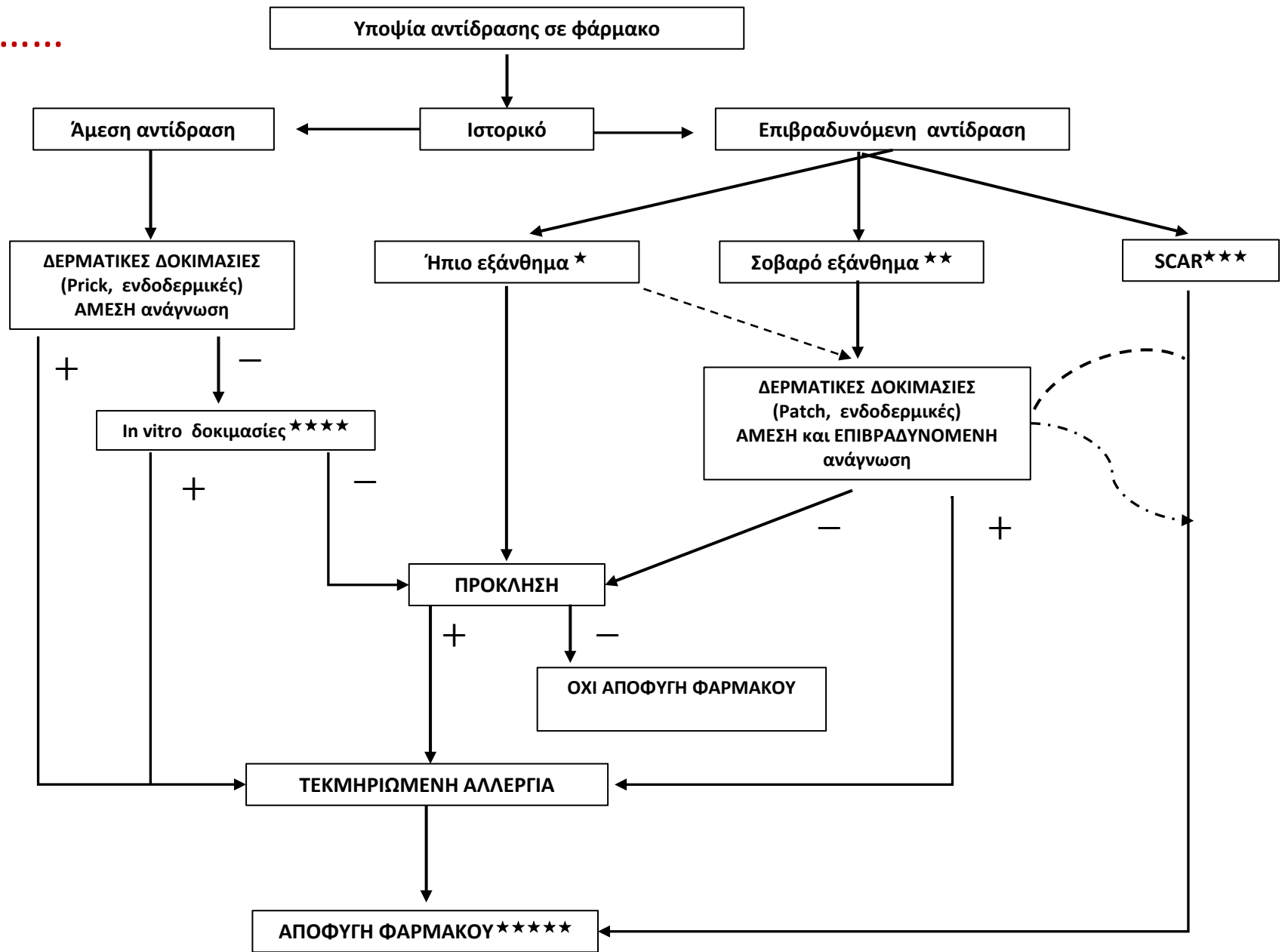
IgE-mediated skin reactivity to BL decreases with time;<sup>22</sup> therefore, it is recommended that ST should be performed as soon as possible after the aforementioned 3-6 weeks have elapsed (high/strong). Nevertheless, there is no upper limit where SPT may be considered inaccurate.

# TIMING IS CRITICAL FOR TESTING!

In nonimmediate reactions, it is recommended to perform ST at least 4 weeks after the disappearance of cutaneous adverse drug reactions (CADR) and discontinuation of systemic glucocorticoids or immunosuppressive drugs and, in the case of PT, 4 weeks after ultraviolet exposure on the skin area tested, and one week after discontinuation of topical glucocorticoids on the test site (high/strong).<sup>21,23</sup> In drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms

(DRESS), PT must be carried out at least 6 months after the disappearance of the CADR and after verification by quantitative real-time polymerase chain reaction on serum of the absence of reactivation of viruses of the herpes group (i.e., HHV6, HHV7, EBV, and human cytomegalovirus) (high/strong).<sup>24,25</sup>

# Αντί συμπερασμάτων.....





# Ημέρες Παθολογίας 2023

"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"

Ευχαριστώ για την προσοχή σας...  
[mmakris.allergy@gmail.com](mailto:mmakris.allergy@gmail.com)

