

Ewa Czarnobilska¹, Krzysztof Czarnobilski², Aleksander Obtulowicz¹,
Krystyna Obtulowicz¹

¹Zakład Alergologii Klinicznej Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych CM UJ w Krakowie

²Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala ZOZ MSWiA w Krakowie

Choroby alergiczne wieku podeszłego. Część II. Alergiczne choroby skóry, alergia na leki

Allergic diseases of the elderly. Part II. Allergic diseases of the skin, allergy to medicines

Abstract

The skin of elderly people undergoes changes in the thickness, the proportions of epidermal layers, which results from impaired keratin production, and decreased content of fat and water in the epidermis. Moreover, increased exposition to noxious environmental factors due to civilization and technical progress favors the damage of the protective barrier of the skin. This enhances the penetration of allergens into the skin and take-over by residing antigen presenting cells. Asteatotic eczema, stasis dermatitis and photoallergic dermatitis are frequent problems in elder people. This increases the risk of the induction of allergic reaction, and subsequently predisposes to eczematous reactions in spite of the weaker reactivity of the senile immunological system.

Allergic reactions to drugs appear more frequently in elderly people due to simultaneous use of numerous drugs. 80% of all allergic reactions to drugs are eczema, urticaria and purpura. The diagnosis of drug allergy is based on skin tests and provocation tests with increasing doses of incriminated drug. In case of anaphylactic reactions, skin tests and oral provocation are contraindicated and basophile activation test is carried out instead. Elder people often require therapy with medicines, to which they are allergic. In such cases, when no alternative therapy is available, so-called drug desensitization may be the option.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 2: 57–65

key words: *allergic skin diseases, adverse drug reactions, drug allergy, aging, senescence*

Alergiczne choroby skóry u osób w podeszłym wieku

Podstawowe objawy chorób alergicznych skóry, takie jak jej suchość i świąd, pojawiają się u osób w podeszłym wieku i są często związane z samym procesem starzenia się skóry. U starszych ludzi suchość skóry wynika z zaburzenia produkcji keratyny oraz obniżenia zawartości kwasów tłuszczowych i wody

w naskórku [1, 2]. Dodatkowo związana z cywilizacją i postępowaniem technologicznym wzmożona ekspozycja na niekorzystne czynniki środowiskowe sprzyja dalszemu uszkodzeniu skórnej bariery ochronnej [3]. Skóra staje się sucha (*xerosis senilis*) u około 75% osób powyżej 65. roku życia. Zwykle największe nasilenie suchości skóry obserwuje się na twarzy, podudziach, przedramionach i grzbietach rąk. Objawy nadmiernej suchości naskórka mogą także dotyczyć owłosionej skóry głowy, przyjmując postać różnie nasilonego złuszczenia łupieżowatego [4]. Suchość skóry nasila się pod wpływem niekorzystnych warunków atmosferycznych, nadmiernej ekspozycji na detergenty, częstych gorących i długich kąpiei. Sucha

Adres do korespondencji:
dr n. med. Ewa Czarnobilska
Zakład Alergologii Klinicznej
Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych CM UJ
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel./faks: (12) 424 88 98, 501 953 440
e-mail: ekluska@mp.pl

Tabela 1. Dermatozy alergiczne wieku starczego
Table 1. Allergic dermatosis in elderly

Wyprysk atopowy — <i>atopic eczema</i>
Wyprysk z podrażnienia — <i>asteatotic eczema, eczema cracquelee</i>
Wyprysk zastoinowy — <i>stasis eczema, eczema cruris</i>
Wyprysk pieniążkowy — <i>nummular eczema</i>
Wyprysk z nadwrażliwości na światło — <i>photosensitive eczema</i>

skóra łatwo ulega podrażnieniu, wykazuje skłonność do wyprysku, a uszkodzenia mechaniczne w następstwie drapania mogą doprowadzić do wtórnej infekcji bakteryjnej, grzybiczej lub wirusowej. Bardzo częstym objawem obserwowanym u pacjentów w podeszłym wieku z suchą skórą jest świąd starczy (*pruritus senilis*), który znacznie obniża jakość życia. Odczuwanie świądu jest prawdopodobnie spowodowane pobudzeniem receptorów bólowych. Wywołuje to odruch drapania, co prowadzi do dalszego mechanicznego uszkodzenia naskórka, powstawania przeczosów i nadżerek. Wtórny świąd skóry u osób w podeszłym wieku może być też głównym objawem urojeniowej choroby pasyżniczej skóry, towarzyszyć schorzeniom nerek, wątroby, tarczycy, trzustki, chorobom układu krwiotwórczego oraz nowotworom narządów wewnętrznych [2, 5–7]. Uszkodzenie skórnej bariery ochronnej sprzyja nie tylko rozwojowi infekcji bakteryjnych, grzybiczych czy wirusowych, ale także pozwala alergenom przenikać do tkanki podskórnej i do komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*), prowadząc do reakcji alergicznych [8, 9]. Najczęstsze dermatozy alergiczne wieku podeszłego przedstawiono w tabeli 1.

Wyprysk atopowy

Obraz zmian skórnych w wyprysku atopowym charakteryzuje się dużą różnorodnością i jest zależny od wieku chorego. U osób dorosłych dominują zmiany grudkowo-złuszczające ze znaczną lichenizacją, zlokalizowane głównie na tułowie i rękach. W związku z silnym świądem często obserwuje się linijne przeczsoy, nadżerki, krwiste strupy. Zmiany mają charakter przewlekły, zwykle nieostro ograniczone. Wyprysk atopowy u osób w podeszłym wieku może ujawnić się po raz pierwszy lub, co częściej się obserwuje, może być następstwem wcześniejszych faz choroby [5, 10, 11].

Wyprysk z podrażnienia

Wraz z wiekiem postępująca suchość naskórka może predysponować do powstawania pęknięć skóry, głów-

nie podudzi. Zmiany te są drobne, płytkie o nieregularnych kształtach. Zaakcentowany jest wzmożony fizjologiczny rysunek skóry. Uważa się, że za ich powstanie odpowiedzialny jest niedobór lipidów w warstwie rogowej wraz z obniżoną zdolnością wiązania i zatrzymywania wody w naskórku. Do wyprysku z podrażnienia predysponują zarówno czynniki wewnętrzne, jak i zewnętrzne, między innymi zbyt częste mycie, leki odwadniające, niska wilgotność powietrza, centralne ogrzewanie czy niedoczynność tarczycy [5, 12].

Wyprysk zastoinowy

U podłoża powstania zmian wypryskowych leży niewydolność żylna. Zmiany te są umiejscowione głównie na dystalnych wewnętrznych powierzchniach podudzi i są związane z zastojem żylnym i żyłakami. Wypryski o charakterze rumieniowo-grudkowo-złuszczającym początkowo pojawiają się nad obszarami zastój żylnego i mają tendencję do obwodowego szerzenia się. Mają charakter przewlekły i utrzymują się przez wiele lat. Często towarzyszy im obrzęk podudzi oraz zmiany zabarwienia skóry, wynikające z odkładania się hemosyderyny w obrębie ognisk wyprysku. Z powodu towarzyszącego świądu, licznych zadrapań oraz nakładających się cech niewydolności żylnego obserwuje się u tych pacjentów skłonność do owrzodzeń podudzi. Wymienione formy wyprysku są pierwotnie niealergiczne, a cechy wtórnej alergizacji często ujawniają się jako forma nadwrażliwości na stosowane leczenie miejscowe [10, 12].

Wyprysk pieniążkowy

Objawia się jako silnie swędzące pojedyncze lub mnogie owalne zmiany grudkowo-pęcherzykowe na rumieniowym podłożu. Wykwity początkowo są dość dobrze odgraniczone, ale w formie przewlekłej granice się zacierają. Zmiany te zazwyczaj występują na wyprostnych powierzchniach kończyn, rzadko na tułowie. Ich etiologia nie jest dokładnie poznana, ale w części przypadków wyprysk ten jest związany z nadwrażliwością komórkową na alergeny bakteryjne, zwłaszcza paciorkowcowe [5, 10, 12].

Wyprysk z nadwrażliwości na światło

Jest rzadką formą wyprysku wywołaną działaniem zewnątrzpochodnych czynników uczulających (antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, rośliny i preparaty zawierające filtry przeciwsłoneczne) i promieniowania UV. Zmiany mające charakter wyprysku pojawiają tylko u części chorych po upływie 24–48 godzin od ekspozycji na alergizujący czynnik i promienie. Nie obserwuje się zależności od dawki substancji chemicznej i promieniowania. Początkowo zmiany mają charakter wyprysku kontaktowego, ograniczonego do skóry ekspozowanej na działanie UV, ale wykazują skłonność do zajmowania obszarów odległych, nienarażonych na promieniowanie. Uważa się, że w powstaniu wyprysku bierze udział I lub IV typ reakcji alergicznej, a promieniowanie pierwotnie uaktywnia hapten lub ułatwia prezentację alergenu. W przypadku reakcji fotoalergicznego, zwłaszcza u mężczyzn po 60. roku życia, w 1/3 przypadków obserwuje się ryzyko rozwoju utrwalenia nadwrażliwości na światło, mimo zaprzestania kontaktu z substancją światłouczulającą. U chorych tych rozpoznaje się zespół przewlekłego zapalenia skóry z nadwrażliwością na światło (CAD, *chronic actinic dermatitis*). W połowie przypadków towarzyszy mu alergia typu kontaktowego na metale, barwniki naturalne i sztuczne substancje zapachowe. Klinicznie zmiany mają charakter zlewnych ognisk wypryskowych z tendencją do lichenizacji i znacznego świądu. Początkowo dotyczą skóry odsoniętej, karku, twarzy, grzbietów dłoni i przedramion [13–15].

Diagnostyka chorób skóry

W diagnostyce należy uwzględnić wywiad środowiskowy (ekspozycja na alergeny naturalne i chemiczne, w tym leki zarówno stosowane zewnętrznie na skórę, jak i ogólne) osobniczy i rodzinny w kierunku chorób atopowych. W dodatkowych badaniach alergologicznych wykonuje się testy skórne punktowe (u osób starszych często są przeciwwskazania do ich wykonania, np. leczenie beta-adrenolitykami) lub oznaczenia stężenia swoistej IgE, a w alergii kontaktowej testy skórne płatkowe. Przy interpretacji dodatkowych badań alergologicznych należy pamiętać, że odczynowość alergiczna skóry u osób w podeszłym wieku maleje: rozmiary dodatnich testów skórnych ze specyficznymi alergenami są mniejsze o 50% w stosunku do tych wykonywanych u osób młodszych [16, 17].

Leczenie

Niezależnie od formy wyprysku podstawową metodą postępowania jest odpowiednie natłuszczenie

poprzez stosowanie emolientów, zawierających fizjologiczne lipidy, ceramidy, substancje nawilżające, wiążące wodę w naskórku (mocznik, kwas piroolidynokarboksylowy, gliceryna, kwas hialuronowy i mlekowy, glikol propylenowy, sorbitol) oraz substancje uszczelniające barierę wodną i zapobiegające dehydratacji (ceramidy, skwalen, triglicerydy, fosfolipidy, kwasy tłuszczowe, woski, oleje pochodzenia zwierzęcego i roślinnego). Emolienty wywierają działanie przeciwzapalne, antymitotyczne, jak również przeciwświądowe. Czas działania emolientów na skórę utrzymuje się do około 4 godzin, dlatego istnieje konieczność odpowiednio częstej aplikacji tych preparatów.

Świąd starczy

Ze względu na złożoną etiologię świądu u osób w podeszłym wieku stosuje się zarówno swoiste, jak i nieswoiste metody leczenia. Ważne jest ograniczenie suchości skóry, oraz wprowadzenie leków o działaniu przeciwświądowym. Zewnętrznie najczęściej stosuje się krotamiton, miejscowe środki przeciwhistaminowe i znieczulające. Do redukcji świądu często używa się również miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych (GKS) ze względu na ich działanie przeciwzapalne i przeciwproliferacyjne. U osób w podeszłym wieku często zachodzi potrzeba łączenia leczenia przeciwświądowego miejscowego z ogólnym. W przypadku świądu histaminozależnego proponuje się włączenie leków przeciwhistaminowych drugiej i pierwszej generacji. W leczeniu świądu stosuje się również antagonistów receptorów opioidowych i serotoninowych. W przypadkach świądu opornego na opisywane leczenie metodą z wyboru jest fototerapia [7, 16–18].

Atopowe zapalenie skóry

Postępowanie terapeutyczne zależy od stopnia nasilenia zmian skórnych. Jako leczenie podstawowe wskazane jest systematyczne natłuszczenie, nawilżanie skóry oraz unikanie substancji drażniących. U każdego chorego można stosować leki przeciwhistaminowe i sedatywne. W leczeniu miejscowym zaleca się GKS o najniższej skutecznej mocy w terapii przerywanej. Na te obszary skóry, gdzie steroidy nie są rekomendowane, zaleca się działające immunomodulująco inhibitory kalcyneuryny. W opornych postaciach atopowego zapalenia skóry stosuje się fototerapię, cyklosporynę A, metotreksat, azatioprynę, jak również GKS systemowo. W przypadkach towarzyszącemu atopowemu zapaleniu skóry, szczególnie często u osób starszych, bakteryjnego, wirusowego

czy grzybiczego nadkażenia skóry zaleca się systemowo antybiotyki z grupy makrolidów, chinolonów lub cefalosporyn, acyklowir oraz ketokonazol. W alternatywnym leczeniu atopowego zapalenia skóry u osób w podeszłym wieku rzadko stosuje się leki antyleukotrienowe, terapię monoklonalną anti-IgE czy immunoterapię swoistą.

Wyprysk kontaktowy alergiczny

Zmiany wypryskowe leczy się równocześnie objawowo, jak i przyczynowo. Zaleca się tłuste emolienty w celu nawilżenia zmienionych chorobowo obszarów skóry. W nasilonych zmianach wskazane jest stosowanie miejscowych GKS o łagodnej lub umiarkowanej sile działania. W okresie leczenia objawowego należy unikać stosowania detergentów oraz częstych kąpieeli nasilających suchość skóry. Podstawą leczenia przyczynowego wyprysku żylakowatego są preparaty uszczelniające i zwiększające napięcie żył, a tym samym zmniejszające zastój żylny.

Wyprysk pieniążkowy

Ze względu na podejrzenie udziału alergenów bakterii i ich toksyn w patogenie wyprysku pieniążkowego, w jego leczeniu zaleca się połączenie miejscowej terapii GKS z miejscową lub częściej ogólną antybiotykoterapią [2, 5, 19].

Alergia na leki u osób w podeszłym wieku

W związku z typową dla podeszłego wieku polipragmatyzacją częściej obserwuje się w tej grupie wiekowej niepożądane reakcje polekowe — reakcje alergiczne, pseudoalergiczne i toksyczne. Wszystkie dane dotyczące częstości występowania niepożądanych reakcji polekowych są szacunkowe, ponieważ nigdzie dokładnie nie monitoruje się tego zjawiska. Szacuje się, że niepożądane działania leków stanowią przyczynę około 5% przyjęć do szpitala i występują u 10–20% hospitalizowanych pacjentów [20, 21]. Spośród wszystkich niepożądanych reakcji polekowych podłoże alergiczne ma 6–10% z nich, a u osób starszych odsetek ten jest wyższy i wynosi około 25%. Reakcje alergiczne na leki to nieprzewidywalne, niepożądane zmiany występujące u predysponowanych osób, których w patogenie rolę odgrywa układ immunologiczny. Leki oraz ich metabolity zapoczątkowują reakcję alergiczną jako hapteny, rzadziej pełne antygeny, choć mogą indukować reakcje immunologiczne w mechanizmie bezpośrednim. Są one wywoływane przez antybiotyki, sulfonamidy, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciwdrgawkowe, enzymy, hormony, szczepionki. Gdy do reakcji dochodzi na

drodze nieimmunologicznej, a obraz kliniczny przypomina reakcje alergiczne, można mówić o nadwrażliwości niealergicznej. Są to reakcje nietolerancji, pseudoalergii, idiosynkrazji. Wywoływane są przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, radiologiczne środki kontrastowe, mannitol, opiaty, środki miejscowo znieczulające, dekstran.

Czynniki ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej na lek

Reakcje nadwrażliwości na lek najczęściej występują u chorych powyżej 50. roku życia, a 63–70% pacjentów podejrzanych o wystąpienie reakcji alergicznej na lek stanowią kobiety [22]. Pewne fenotypy predysponują do wystąpienia reakcji alergicznych na leki, na przykład HLA-DR4 sprzyja występowaniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) po hydralazynie, HLA-B8 i HLA-DR3 neuropatii po podaniu złota u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a HLA-B7, HLA-DR2, HLA-DR3 predysponuje do alergii na insulinę. Tak zwani wolni acetylatorzy mają większe ryzyko wystąpienia polekowego SLE po prokainamidzie, pęcherzycy po d-penicylaminie i kaptoprylu oraz różnych reakcji skórnych po sulfonamidach [22]. Reakcje alergiczne łatwiej wywołują leki wielkocząsteczkowe oraz leki zdolne do zachowywania się jak hapteny. Najwyższe ryzyko uczulenia występuje przy miejscowym stosowaniu leku na skórę, a najrzadziej uczulają leki podane drogą doustną. Rozwojowi uczulenia sprzyjają: długotrwałe, częste stosowanie leku, niedostateczne oczyszczenie leku i obecność dodatkowych substancji używanych w procesach technologicznych. Osobniczy wywiad atopowy nie zwiększa ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych na leki, ale przebieg reakcji anafilaktycznych jest cięższy u osób atopowych niż u osób nieatopowych. Zagrożająca życiu anafilaksja istotnie częściej występuje u pacjentów stosujących leki betasympatykolytyczne, po spożyciu kwasu acetylosalicylowego lub po zastosowaniu innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, penicylin, podczas iniekcji z powodu immunoterapii swoistej oraz po podaniu dożylnych środków kontrastowych [23].

Objawy alergii na leki

Klinicznie alergia na leki może występować pod postacią reakcji narządowych lub ogólnoustrojowych, takich jak anafilaksja, gorączka, choroba posurowicza, czy też złożonych zespołów, typu wysypki z eozynofilią i objawami systemowymi (*DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Reakcje

Tabela 2. Mechanizmy reakcji alergicznych według Gella i Coombsa i ich objawy
Table 2. Mechanisms of allergic reactions according to Gell and Coombs classification

Typ reakcji	Mechanizm	Objawy
I	Reakcje IgE-zależne	Pokrzywka, obrzęk, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny
II	Reakcje cytotoksyczne zależne od IgG, IgM	Niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość
III	Reakcje zależne od kompleksów immunologicznych	Gorączka, choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek
IV	Reakcje opóźnione zależne od limfocytów T	Wyprysk kontaktowy, wykwity pęcherzowe, wysypki krostkowe i plamisto-grudkowe

mogą mieć przebieg natychmiastowy i pojawiać się 10–30 minut od podania leku pod postacią ostrej pokrzywki, obrzęku, duszności czy wstrząsu anafilaktycznego. Leki mogą powodować też reakcje opóźnione (kilka godzin po podaniu) lub późne (po 3–7 dniach). Objawy alergii na leki związane są ze wszystkimi 4 mechanizmami immunologicznymi według Gella i Coombsa (tab. 2).

Uważa się, że wraz z wiekiem zwiększa się nasilenie alergicznych odczynów polekowych. U osób starszych, mimo zmniejszenia reaktywności układu immunologicznego, dochodzi do zaburzenia metabolizmu leków (haptenów) w wątrobie oraz ich wydalania przez nerki. Sprzyja temu stosowanie polipragmazji wywołującej liczne interakcje lekowe. Zmiany skórne, szczególnie o typie osutek, pokrzywki i plamicy, stanowią około 80% wszystkich polekowych odczynów alergicznych [24]. Do najczęstszych osutek polekowych u osób w podeszłym wieku należą: osutki plamisto-grudkowe, rumień trwały, rumień wielopostaciowy. Osutki plamisto-grudkowe uważane są za najczęstszą postać polekowych reakcji skórnych. Są najczęściej zgłaszanym objawem w przebiegu zakażeń układu oddechowego leczonych antybiotykami. Zmiany mają charakter plamisto-grudkowy, zwykle o symetrycznym układzie, głównie na tułowiu i kończynach, rzadziej na twarzy. Osutka ma tendencje do zlewania się, maceracji i sączenia w fałdach. Zmiany ustępują po kilku lub kilkunastu dniach po odstawieniu leku, z obfitym złuszczeniem naskórka i tendencją do pozostawiania pozapalnych przebarwień [5, 10, 17]. Natomiast odropodobne, rumieniowe, symetryczne zmiany powyżej łokci, kolan, na tułowiu i twarzy pojawiają się zwykle po kilku dniach od rozpoczęcia terapii beta-adrenolitykami, lekami przeciwbakteryjnymi, barbituranami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz lekami przeciwdrgawkowymi. Wysyp-

ce może towarzyszyć gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie wątroby, nerek, zmiany hematologiczne, bóle stawów. Część osutek występujących w przebiegu antybiotykoterapii ma charakter nieimmunologiczny i wiąże się ze współistniejącym zakażeniem wirusem EBV lub retrowirusami, a pacjenci ci dobrze tolerują kolejne podanie antybiotyku.

W przypadku występowania rumienia trwałego zmiany mają charakter pojedynczych lub rzadziej mnogich ognisk rumieniowo-obrzękowych, powstających po doustnym podaniu leku. Ogniska są dobrze odgraniczone, bez cech stanu zapalnego, w poziomie skóry, szybko zmieniają barwę z żywoczerwonej na brunatną. Charakterystyczną cechą rumienia trwałego jest nawrotowe pojawienie się identycznych zmian w miejscu utrzymujących się wielomiesięcznych przebarwień po ponownej ekspozycji na lek. Zjawisko to próbuje się tłumaczyć obecnością w skórze limfocytów T pamięci immunologicznej.

U pacjentów z rumieniem wielopostaciowym uważa się, że w 30% przypadków zmiany mogą mieć tło lekowe. Zwykle mają one charakter rozległych, często owalnych zmian rumieniowych, pęcherzowo-rumieniowych z częstym zajęciem twarzy i tułowia. Na słówkach stwierdza się występowanie nadżerki lub uwarstwionych krwotocznych strupów.

Większość polekowych zmian skórnych ma łagodny przebieg i samoistnie ustępuje po odstawieniu leku. Niemniej pewne cechy kliniczne zmian sygnalizują ciężki przebieg choroby. Są to zlewny rumień, plamica wyniosła, martwica skóry, oddzielanie naskórka, zajęcie błon śluzowych, obrzęk twarzy, języka, dołączenie się poważnych objawów ogólnoustrojowych. Na szczególną uwagę zasługują ciężkie postaci skórne reakcji polekowych: zespół Stevens-Johnsona i zespół Leylla. Ze względu na słabnącą z wiekiem zdolność komórek do uwalniania mediatorów

po specyficznej stymulacji alergenowej te formy skórnej reakcji polekowej w podeszłym wieku są rzadziej raportowane [5, 10, 17].

Zespół Stevens-Johnsona jest wariantem rumienia wielopostaciowego z zajęciem śluzówek jamy ustnej oraz narządów płciowych. Choroba ma przebieg gwałtowny, towarzyszy jej wysoka gorączka i bóle stawów. U 90% chorych występują zmiany spojówkowe [10, 19]. Zespół Leylla, czyli toksyczna nekroliza naskórka, uważany jest za najcięższą formę skórnej reakcji polekowej. Początkowo zmiany mają charakter wykwitów plamisto-rumieniowych, szybko zajmujących rozległe powierzchnie skóry i śluzówek. Wraz z progresją choroby w obrębie zmian obserwuje się tendencję do samoistnego tworzenia pęcherzy i rozległego spękania naskórka i nabłonka. W patogeniezu postuluje się zjawisko uogólnionej apoptozy keratynocytów, która prowadzi do oddzielania dużych płatów naskórka. Prawie w 100% czynnikiem powodującym powstawanie tych zmian są leki. Śmiertelność w zespole Leylla szacuje się na około 50% [25]. Inną częstą skórą reakcją polekową jest ostra pokrzywka, która tylko w 10% jest alergiczna i występuje najczęściej po penicylinach, obcogatunkowych białkach i pyrazolonach. Obraz pokrzywek pseudoalergicznym, które mogą występować po kwasie acetylosalicylowym i innych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, środkach kontrastowych, mannitolu, lekach miejscowo znieczulających, opioidach, jest identyczny jak reakcji alergicznych [26]. Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) u osób starszych może prowadzić do obrzęku naczynioruchowego, który często ujawnia się dopiero po długotrwałej terapii. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę to, że u osób w podeszłym wieku obrzęk naczynioruchowy może rozwinąć się również z powodu nabytego niedoboru C1 inhibitora dopełniacza w przebiegu chorób nowotworowych. Występuje on najczęściej u pacjentów z gruczolakorakiem jelita grubego oraz w chorobach rozrostowych układu limfatycznego z autoprzeciwciałami anty C1 inhibitor, należącymi do monoklonalnych paraprotein. Zmniejszona aktywność składowej C1q dopełniacza z obniżonym stężeniem inhibitora C1 esterazy i CH50 u osób w podeszłym wieku powinno budzić podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej.

Polekowe reakcje ogólnoustrojowe

Najczęstszą ogólnoustrojową reakcją polekową jest wstrząs anafilaktyczny. Ponieważ do uwolnienia mediatorów z komórek tucznych i bazofilów może dojść

na drodze zależnej i niezależnej od IgE, w piśmiennictwie coraz częściej używa się określenia „anafilaksja”, które obejmuje reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne. Anafilaksję najczęściej wywołują penicyliny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, roztwory koloidowe, radiologiczne środki kontrastowe oraz leki zwiotczające mięśnie. Siedemdziesiąt pięć procent wszystkich wstrząsów w Stanach Zjednoczonych ma miejsce po penicylinach. Rocznie notuje się około 500 zgonów z tego powodu. Częstość występowania wstrząsu po penicylinach ocenia się na 0,015–0,4% leczonych [20]. Zespół DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) to polekowy odczyn z wysypką, eozynofilią i objawami układowymi. Objawy tego zespołu pojawiają się w charakterystycznej kolejności: gorączka, zmiany skórne i zajęcie narządów wewnętrznych (*pneumonitis, myocarditis, pericarditis, nephritis, hepatitis*). Śmiertelność w tym zespole dochodzi do 10%. Jego występowanie opisywano po przyjmowaniu sulfonamidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, allopurinolu, dapsonu i leków przeciwdrgawkowych (karbamazepina, fenytoina). W przypadku tych ostatnich nazywany jest także zespołem nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe i związany z wrodzonym niedoborem hydrolazy epoksydowej [26, 27].

Diagnostyka alergii na leki

Nadwrażliwość na leki najczęściej jest rozpoznawana na podstawie wywiadu. Dlatego bardzo szczegółowo zebrane informacje powinny dotyczyć:

- początku, przebiegu, czasu trwania i umiejscowienia objawów alergicznych;
- związku czasowego między wystąpieniem objawów a przyjęciem danego leku;
- wcześniejszej ekspozycji na podejrzany lek;
- informacji na temat wszystkich stosowanych ostatnio leków;
- czynników ryzyka, atopii, innych chorób, ewentualnego wcześniejszego wystąpienia polekowych reakcji alergicznych.

Potencjalnie każdy lek może wywołać reakcję alergiczną. Z drugiej strony ten sam lek może wywoływać różne objawy, a jednocześnie różne leki mogą powodować takie same reakcje. Diagnostowanie tylko na podstawie badania podmiotowego może być bardzo trudne i obciążone dużym odsetkiem fałszywie dodatnich rozpoznań. Prawie u 2/3 pacjentów kierowanych do specjalisty z podejrzeniem alergii na leki jej się nie stwierdza [28].

Wywiad musi być uzupełniony szczegółowym badaniem lekarskim z uwzględnieniem wszystkich układów i uzupełniony podstawowymi badaniami labo-

ratoryjnymi (morfologia z eozynofilią, biochemia, stężenia IgG, IgM, stężenia krążących kompleksów [CIC, *circulating immune complexes*], składników dopełniacza, badanie moczu), obrazowymi i EKG. W diagnostyce reakcji IgE-zależnych oznacza się stężenie sIgE dla leku podejrzanego o wywołanie reakcji alergicznej, a także można posłużyć testami skórnymi punktowymi oraz testami śródskórnymi. Dodatni wynik tych testów z użyciem rozcieńczeń niewywołujących podrażnień jest dowodem na obecność przeciwciał IgE skierowanych przeciwko lekowi i zwiększonego ryzyka wystąpienia natychmiastowej alergicznej reakcji [21]. W diagnostyce reakcji opóźnionych należy wykonać testy skórne płatkowe. Testy skórne należy wykonywać, gdy istnieje potrzeba zastosowania leku, po którym pacjent miał reakcję alergiczną. Złotym standardem w diagnostyce alergii na leki są próby prowokacyjne ze wzrastającymi dawkami leków. Chociaż imitują naturalną ekspozycję na lek, to jednak mogą być zbyt mało czułe i potencjalnie niebezpieczne. W reakcjach anafilaktycznych po lekach (dowodem przebytej anafilaksji jest wzrost stężenia beta-tryptazy w surowicy w 1–4 godzin po reakcji) są one przeciwwskazane. Ich wadą jest także niemożność rozróżnienia reakcji alergicznych od pseudoalergicznych [29]. Alternatywą prowokacyjnych testów diagnostycznych w alergiach na leki jest test aktywacji bazofilów (BAT, *basophil activation test*), który polega na oznaczaniu ekspresji powierzchniowych markerów aktywacji bazofilów (CD63 i CD203c) po antygenowo-swoistej stymulacji alergenem za pomocą cytometrii przepływowej. Przydatność testu aktywacji bazofilów została potwierdzona szczególnie dla tych leków, które najczęściej wywołują reakcje alergiczne IgE-zależne, to jest antybiotyki beta-laktamowe, leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym pyrazolony (metamizol), oraz w przypadku rzadkich alergii na cyklosporynę [30], omeprazol [31], heparynę [32], hialuronidazę [33] czy chlorheksydynę [34]. Zaletą cytometrycznej analizy bazofilów w reakcjach alergicznych na leki jest możliwość jednoczesnego testowania kilku rodzajów leków przy użyciu niewielkich ilości krwi. Ze względu na swoją niezwykle wysoką czułość i swoistość testy te sprawdzają się doskonale jako pomocnicze narzędzie diagnostyczne w niejasnych sytuacjach, jak na przykład wywiad sugerujący alergię IgE-zależną przy ujemnych testach skórnym i niskim poziomie alergenowo-swoistych IgE, rozbieżności między testami skórnymi a poziomem alergenowo-swoistych swoistych IgE. Chociaż metoda wymaga użycia specjalistycznego sprzętu i jest dość kosztowna, to jest jednak dobrym narzędziem dia-

gnostycznym w przypadku chorych, u których wykonanie testów skórnym czy prowokacyjnych wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań [35], a szczególnie wywołania wstrząsu anafilaktycznego u predysponowanych pacjentów [36, 37].

Innym badaniem *in vitro* dla potwierdzenia alergii na leki jest test transformacji limfocytów, który mierzy odpowiedź proliferacyjną limfocytów T na stymulację antygenem. Uczulone limfocyty ulegają blastogenezie, produkują IL-2, po czym następuje ich proliferacja. Wykonanie tego testu wymaga wykwalifikowanego personelu i specjalnej aparatury, a jego przydatność dalszej weryfikacji [38].

Postępowanie

W przypadku podejrzenia reakcji alergicznej na lek należy natychmiast przerwać jego podawanie. W przypadku zmian skórnym o łagodniejszym charakterze zaleca się postępowanie objawowe — maści steroidowe o średniej sile działania, leki odczulające. W okresie ustępowania zmian skórnym zaleca się preparaty nawilżające i natłuszczające. Większość tych reakcji ma łagodny przebieg i zwykle ustępuje w ciągu tygodnia po odstawieniu leku. W przypadku polekowych zmian skórnym o poważnym rokowaniu leczeniem z wyboru są preparaty o działaniu immunosupresyjnym, takie jak kortykosteroidy, endoksan, cyklosporyna, często konieczna bywa także plazmafereza. W razie potrzeby wskazana jest jednoczasowa terapia wyrównująca niedobory wodno-elektrolitowe. Jako leczenie zewnętrzne zaleca się kąpiele z dodatkiem środków odkażających i opatrunki zapobiegające epidermolizie [5, 10, 16, 17, 39]. Natomiast ciężkie reakcje polekowe, takie jak wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, wymagają natychmiastowego leczenia szpitalnego. Niezmiernie ważne jest poinformowanie pacjenta o konieczności unikania leku, który wywołał reakcję nadwrażliwości oraz często innych z tej samej grupy. W przypadku konieczności stosowania leków lub preparatów diagnostycznych (np. preparaty kontrastowe, środki stosowane w znieczuleniu) u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku alergii na dany lek, można go podać w odpowiednim zabezpieczeniu farmakologicznym i anestezjologicznym. Zaleca się podanie GKS 12 i 6–7 godzin przed zabiegiem w iniekcji domięśniowej lub doustnie, a godzinę przed zabiegiem GKS dożylnie i leki przeciwhistaminowe (blokery receptorów H_1 i H_2), głównie w celu prewencji reakcji anafilaktycznej, tak często występującej po podaniu radiologicznych środków kontra-

stowych lub środków do znieczulenia ogólnego. Natomiast podawanie samych leków przeciwhistaminowych nie zapobiega wystąpieniu polekowego wstrząsu anafilaktycznego, a nawet może maskować jego pierwsze symptomy. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem alergii polekowej w znieczuleniu ogólnym nie należy stosować silnych histaminoliberatorów, do których należą: tiopental, pancuronium (pavulon) oraz atropina [40]. W sytuacji, gdy pacjent wymaga terapii lekiem, na który jest uczulony, i nie ma możliwości zastosowania alternatywnej terapii można przeprowadzić odczulanie [41]. Najczęściej ma to miejsce w przypadku alergii na penicyliny, trimetoprim-sulfametoksazol, insulinę, kwas acetylosalicylowy. Typowe wskazania do odczulania na penicyliny to bakteryjne zapalenia wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, kiła ośrodkowego układu nerwowego, listerioza. Odczulanie na trimetoprim-sulfametoksazol często przeprowadza się u pacjentów chorych na AIDS, natomiast odczulanie na kwas acetylosalicylowy może być konieczne u osób

z chorobą wieńcową lub reumatoidalnym zapaleniem stawów wymagających jego przewlekłego podawania [40, 41].

Podsumowanie

W procesie starzenia uszkodzenie skórnej bariery ochronnej ułatwia przenikanie alergenów, co zwiększa u osób w podeszłym wieku ryzyko rozwoju reakcji alergicznej ze skłonnością do wyprysku.

Do najczęstszych alergicznych chorób skóry u osób w podeszłym wieku należą: wyprysk atopowy, z podrażnienia, zastoinowy, pieniążkowaty oraz wyprysk z nadwrażliwości na światło. W związku z polipragmazją reakcje alergiczne na leki u osób starszych występują częściej niż u młodszych.

U osób w podeszłym wieku 80% wszystkich polekowych odczynów alergicznych stanowią zmiany skórne o typie osutek, pokrzywka i plamicy. Pacjenci w podeszłym wieku często wymagają terapii lekiem, na który są uczuleni, i jeżeli nie ma możliwości zastosowania terapii alternatywnej, należy przeprowadzić odczulanie.

Streszczenie

Skóra u osób w podeszłym wieku zmienia swoją grubość i proporcje warstw, co jest spowodowane zaburzeniami produkcji keratyny oraz obniżeniem zawartości kwasów tłuszczowych i wody w naskórku. Dodatkowo związana z cywilizacją i postępem technologicznym wzmożona ekspozycja na niekorzystne czynniki środowiskowe sprzyja dalszemu uszkodzeniu skórnej bariery ochronnej. Pozwala to alergenom przenikać do tkanki podskórnej i komórek prezentujących antygen, co zwiększa u osób w podeszłym wieku ryzyko rozwoju reakcji alergicznej ze skłonnością do wyprysku, mimo słabszej reaktywności układu immunologicznego. Do najczęstszych alergicznych chorób skóry u osób w podeszłym wieku należą: wyprysk atopowy, z podrażnienia, zastoinowy, pieniążkowaty oraz wyprysk z nadwrażliwości na światło.

W związku z polipragmazją reakcje alergiczne na leki u osób w podeszłym wieku występują częściej niż u osób młodszych. Zmiany skórne (osutek, pokrzywka, plamicy) stanowią 80% wszystkich polekowych odczynów alergicznych. W diagnostyce alergii na leki wykonuje się testy skórne oraz próby prowokacyjne ze zwiększaniem dawek leków. W polekowych reakcjach anafilaktycznych testy skórne i próby prowokacyjne są przeciwwskazane — wtedy wykonuje się test aktywacji bazofilów. Osoby w podeszłym wieku często wymagają terapii lekiem, na który są uczulone i kiedy nie ma możliwości zastosowania terapii alternatywnej, należy przeprowadzić odczulanie.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 2: 57–65

słowa kluczowe: choroby alergiczne skóry, alergia na leki, proces starzenia

Piśmiennictwo

1. Nowicki R. Żelazny I. Jak zapobiegać starzeniu się skóry? W: Nowicki R. (red.). Współczesna terapia dermatoz alergicznych. Firma AS Consulting Łódź, Gdańsk 2008; 281–288.
2. Wojas-Pelc A. Zmiany starcze i choroby skóry. W: Grodzicki T., Kocemba J., Skalska A. (red.). Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. Via Medica, Gdańsk 2007; 343–356.
3. Tałałaj J., Tałałaj M. Wybrane zagadnienia alergii wieku podeszłego. Gierat. Pol. 2006; 2: 166–170.
4. Cichoń R.M. Lipids in human nutrition. W: Sikorski Z.E., Kotalowska A. (red.). Chemical and functional properties of food lipids. CRS Press, London 2003; 189–204.
5. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. i wsp. Dermatology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000.
6. Wojnowska D., Chodorowska G., Juszkiewicz-Borowiec M. Sucha skóra — patogeneza, klinika i leczenie. Post. Derm. Alerg. 2003; 2: 98–105.
7. Norman R.A. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. Dermatol. Ther. 2003; 16: 254–259.
8. Hudson T.J. Skin barrier function and allergic risk. Nat. Gen. 2006; 38: 399–400.
9. Czarnobilska E., Obtulowicz K., Wsółek K. Type IV hypersensitivity reaction and its subtypes. Przeg. Lek. 2007; 64: 506–508.

10. Gliński W., Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Wyd. Czelej, Lublin 2002; 473–515.
11. Baran E., Szepietowski J., Kruszewski J. i wsp. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Przew. Lek.* 2005; 1: 28–49.
12. Stollery N. *Wyprysk. Lekarz Rodzinny*, Łódź 2008; 4–8.
13. Kujawska-Dębiec K., Broniarsczyk-Dyła G. Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieniowania słonecznego. *Post Dermatol. Alergol.* 2008; 2: 61–65.
14. Błaszczak-Kostanecka M., Wolska G. *Fotodermatozy. Dermatologia w praktyce*. PZWL, Warszawa 2005; 87–98.
15. Spiewak R. Fotoalergiczne kontaktowe zapalenie skóry. W: Nowicki R. (red.). *Współczesna terapia dermatoz alergicznych*. Firma AS Consulting Łódź, Gdańsk 2008; 113–118.
16. Bianchi J., Cameron J. Management of skin conditions in the older population. *Br. J. Comm. Nurs.* 2008; 13: 6–10.
17. Nedorost S.T., Stevens S.R. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 827–835.
18. Marks R., Lever L. Studies on the effects of topical retinoic acid on photoageing. *Br. J. Dermatol.* 1990; 122 (supl. 35): 93–95.
19. Norman R.A. Geriatric dermatology. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 260–268.
20. Bogus-Buczyńska I., Kuna P. Alergia na leki. Trudny problem dla lekarzy, niebezpieczeństwo dla chorych. *Terapia* 2005; 4: 12–19.
21. Brockow K., Romano A., Blanca M. i wsp. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.
22. Anderson J.A. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1992; 20: 2845–2857.
23. Toogood J.H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J. Aller. Clin. Immunol.* 1988; 81: 1–5.
24. Gruchalla R.S. Understanding drug allergies. *J. Aller. Clin. Immunol.* 2000; 105: 63–66.
25. Paul C., Wolkenstein P., Adle H. i wsp. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Derm.* 1996; 134: 710–714.
26. Rudzki E. Alergia na leki. *Czelej, Lublin* 2002; 45–78.
27. Czarnobilska E., Obtulowicz K. Eozynofil w chorobach alergicznych i niealergicznych. *Przeg. Lek.* 2005; 62: 1484–1487.
28. Demoly P., Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr. Opin. Aller. Immunol.* 2001; 1: 305–310.
29. Aberer W., Bircher A., Romano A. i wsp. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2000; 58: 854–863.
30. Ebo D.G., Piel G.C., Conraads V., Stevens W.J. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann. Aller. Astma Immunol.* 2001; 87: 243–245.
31. Gamboa P.M., Snz M.L., Urrutia I. i wsp. CD63 expression by flow cytometry in the in vitro diagnosis of allergy to omeprazole. *Allergy* 2003; 58: 538–539.
32. Ebo D.G., Haine S.E., Hagendorens M.M., Bridts C.H., Conraads V.M., Vorlat A. Hypersensitivity to nadroparin calcium: case report and review of the literature. *Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 421–426.
33. Ebo D.G., Goossens S., Opsomer F., Bridts C.H., Stevens W.J. Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy* 2005; 60: 1333–1334.
34. Ebo D.G., Bridts C.H., Stevens W.J. Anaphylaxis to an urethral lubricant: chlorhexidine as the 'hidden' allergen. *Acta Clin. Belg.* 2004; 59: 358–360.
35. Potapińska O., Demkow U., Wąsik M. Cytometryczna ocena aktywacji bazofilów w diagnostyce chorób alergicznych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 152–158.
36. Obtulowicz A., Zdziłowska E., Antoszczyk G. i wsp. Test aktywacji bazofilów w diagnostyce skórnej alergii na leki. *Przeg. Dermatol.* 2003; 5: 335–338.
37. Sanz M.L., Gamboa P.M., Antepara I. i wsp. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin. Exp. Aller.* 2002; 32: 277–286.
38. Nyfeler B., Pichler W.J. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Aller.* 1995; 27: 175–181.
39. Grevers G., Röcken M. *Ilustrowany podręcznik chorób alergicznych*. Urban & Partner, Wrocław 2002; 116–131.
40. Liebermann P., Anderson J.A. *Allergic diseases*. Human Press, Totova, N. Jersey 2007; 375.
41. Stark B.J., Earl H.S., Gross G.N. i wsp. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *J. Aller. Clin. Immunol.* 1997; 79: 523–532.