

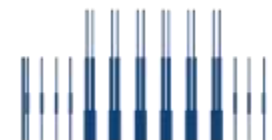


A gyógyszerallergia és intolerancia klinikai formái, a kiváltó ok identifikálása

Bata-Csörgő Zsuzsanna

SZTE SZAKK Bőrgyógyászati
és Allergológiai Klinika

Klin.imm.továbbképzés 2025. okt.7. Budapest



MTA
Kiváló
Kutatóhely

1. kérdés: mi a diagnózis és milyen túlérzékenységi reakció áll a tünetek hátterében

Coombs-Gell klasszifikáció

- **I. anaphylaxia (IgE)**
- II. antitest mediált citotoxicitás
- III. immunkomplex mediált reakció
- **IV. késői típusú túlérzékenység**
 - IV.a γ IFN monocita
 - IV.b IL-5 eosinofil
 - IV.c perforin/FasL citotoxicitás
 - IV.d IL-8 PMN



Túlérzékenységi reakciók

Allergének: pollen, mérge, atka, gyógyszer kovalensen saját fehérjéhez kötött

Iniciáló „veszély” jelek+szöveti hatások

DC aktiváció DC aktiváció

epithel sérülés nélkül epithel sérüléssel

Type I-IV Type V

Centrális machanizmus

nyirokcsomó

Tfh2 Tfh1 Tfh3 Th1 Th2 Th17

Adaptív effektor mechanizmus (I-VII)

Plasma sejt	Plasma sejt	Plasma sejt	Tc1	Tc2	Tc17
IgE	IgG,IgM	IgG,IgM			
(I-V)	(II-III)	(II-III)	IVa,V,VI	IVb,V	Ivc,V,VI

Innate effektor mechanizmus a szövetben

Mastocita	komplement, NK(ADCC)		macrofág	mastocita	neutr
EO, Bas,	macrofág, neutrofil		ILC1	eo,bas,ILC2	ILC3
ILC2	membránAG	solubilisAg			

Betegség

AD,AR	cytopenia	vasculitis	ACD	AD/AR	neutr.asthma
ARC		szérum	MPDE	ARC	AD
Asthma		betegség	AR/ARC	Asthma	cöliakia
IgE med		Arthrus	AD	non-IgE	obesitas/asthma
ételallerg		reakció	Asthma	ételallerg	
Urticaria			cöliacia	eo oesoph.	
Venom, drug			obesitas/asthma		

gyógyszer immunreceptor (p-i) gyógyszerek,vegyszerek

farmakológiai interakció direkt aktivációja az innate

immun receptorral immun sejteknek

Type VII

receptor aktiváció

Tc cytotoxikus Th/Tc IL5

eo,neutr,makrofág mastocita,neutr,eo,bas, endothel

MPDE	AGEP	AERD és más
TEN	MPDE	idioszinkráziás
SJS	DRESS	reakció
AGEP		
DRESS		



„Adverse drug reaction” (ADR)/ Adverz gyógyszerreakciók

Ártalmas, nem várt reakció, mi egy gyógyszer szokásos dóziséban, elviekben megfelelő adagolása során nem várt reakcióként fellép, mely esetben a tünetek gyaníthatóan köthetők a gyógyszer alkalmazáshoz

A (farmakológiai/toxikus) és B (hyperszenzitív)

A típus („augmented”: farmakológiai/toxicus gyógyszerreakció)

Dózisfüggő, prediktálható (pl. szedatív hatás antihisztaminoknál, cytostatikumok kapcsán hajvesztés, gyógyszer intoxikáció)

B típus („bizarre”: túlérzékenységi reakciók)

Egyéni, nem prediktálható

Két forma:

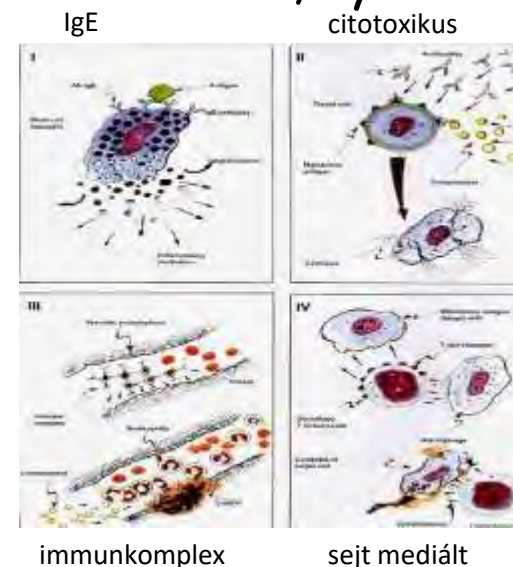
Drug allergy:

Hyperszenzitivitás immunológiai reakción alapul

(I-IV típus a Coombs-Gell szerint)

Nem-immunológiai túlérzékenységi reakció:

- Drug intolerancia: toxikus tünetek kialakulása alacsony dózisinál, amit a többség tolerál
- Drug idioszinkrázia: a tünettan megfelel az allergiás reakciókének, de a mechanizmus más, nem valódi allergia, pseudoallergiás I-es típusú reakciók pl.



On-target

More common (often >5% of those taking the drug)

Phenotype is predictable based on pharmacological action

Dose and PK/PD/ Pgx (ADME genes, drug transporters, receptors)

ADR mechanisms

Off-target

Less common (often <5% of those taking the drug)

Non-immunological activation of off-target receptor

Presumed immunologically mediated but **current mechanism unknown**

Pure T-cell mediated (Type IV)

(HLA risk allele present)
ADME genes and drug or drug metabolite concentration effects contribute

Antibody or non-antibody mediated (Type I–III)

(with or without T-cell help)

ADR phenotype

Pharmacologically mediated

Pharmacological and immunological contributors

Associated with adaptive immune response (immunological memory)

Fenotípus: azonnali reakciók

IgE mediált

első alkalom ismételt alkalom
pollen-taxane antibiotikum
keresztreakció platina

Direkt sejtaktiváció

komplementaktiválás
kontrasztanyagok
(MrgprX2)
humán G-protein
kapcsolt receptor
izomrelaxánsok

Cox1 gátlás

leukotrién út
NSAID, aspirin

Endotípus:

IgE mediált
mastocita aktiváció

Nem IgE mediált
mastocita aktiváció

AERD/AECD

Biomarkerek: bőrteszt, specIgE, basophil aktivációs teszt

Mediátorok: triptáz, hisztamin, citokinek, prosztaglandin, leukotriének

AERD: Aspirin exacerbated respiratory disease

AECD: Aspirin exacerbated cutaneous disease



Fenotípus: késői reakciók

Egy szerv érintett
T sejt specifikus
toxikus metabolitok

Több szervet érint/szisztémás
T sejt specifikus
különböző immunreakciók

Maculopapulosus bőrreakció

DRESS, AGEP, SJ/TEN



T sejt mediált: LTT,
epikután bőrteszt,
granzym, granulysin,
perforin

HLA asszociált gyógyszer túlérzékenységi reakciók:
Vírusinfekció szerepe: HHV6, HHV7, EBV

HLA asszociáció a különböző gyógyszerekre jelentkező súlyos adverz reakciókban

A*31:01 Carbamazepine	A*33:03 Ticlopidine	A*68:01 Lamotrigine	A*02:06 Cold medicines	B*13:01 Dapsone Trichlorethylene	B*15:02 Carbamazepine Phenytoin
B*35:05 Nevirapine	B*44:03 Cold Medicines	B*56:02 Phenytoin	B*57:01 Abacavir Flucloxacillin	B*58:01 Allopurinol	C*04:01 Nevirapine
C*08:(01) Nevirapine	DRB1*07:01 Ximelagatran Lapatinib Asparaginase	DRB1*11:01 Statins	DRB1*13:02 Aspirin	DRB1*15:01 Lumiracoxib Co-amoxiclav	DQA1*01:02 Lumiracoxib
DQA1*02:01 Lapatinib	DQB1*02:01 Ximelagatran Clometacin	DQB1*05:02 Clozapine	DQB1*06:02 Co-amoxiclav Lumiracoxib	DQB1*06:04 Ticlopidine	DQB1*06:09 Aspirin



Polimorfizmus a gyógyszereket metabolizáló enzimekben

- **fázis 1** enzimek: CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1
- **fázis 2** enzimek: NAT, NAD(P)H-quinon reduktáz, fenolszulfotranszferáz

SMX (sulfamethoxazole) érzékeny beteg vérében egy CYP dependens hidroxilamin SMX derivátot specifikusan felismerő T sejtek



Fenotípus: azonnali reakciók

IgE mediált

első alkalom ismételt alkalom
pollen-taxane antibiotikum
keresztreakció platina

Direkt sejtaktiváció

komplementaktiválás
kontrasztanyagok

(MrgprX2)
humán G-protein
kapcsolt receptor
izomrelaxánsok, vancomycin, fluorokinolonok

Cox1 gátlás

leukotrién út
NSAID, aspirin

Endotípus:

IgE mediált
mastocita aktiváció

Nem IgE mediált
mastocita aktiváció

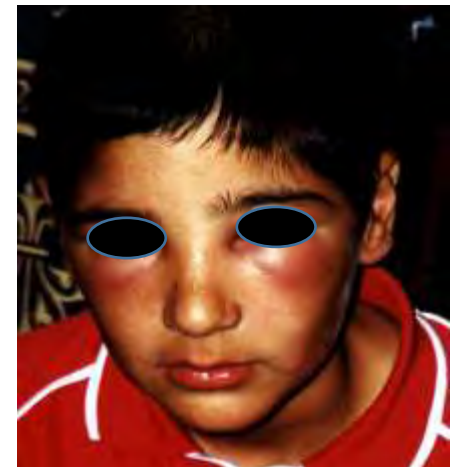
AERD/AECD

Biomarkerek: bőrteszt, specIgE, basophil aktivációs teszt

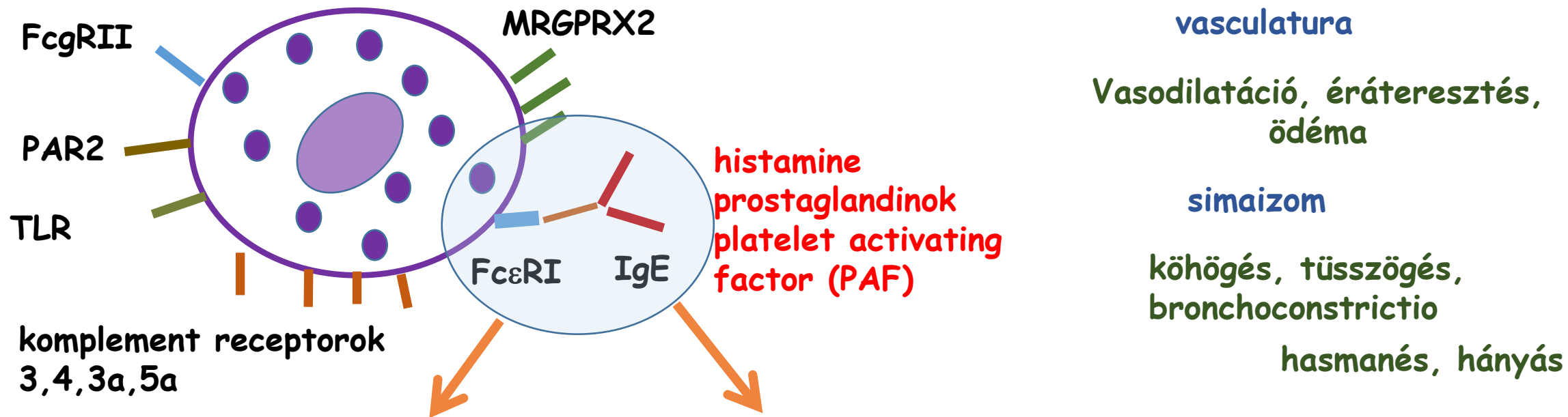
Mediátorok: triptáz, hisztamin, citokinek, prosztaglandin, leukotriének

AERD: Aspirin exacerbated respiratory disease

AECD: Aspirin exacerbated cutaneous disease



IgE mediált epitóp specifikus DHR



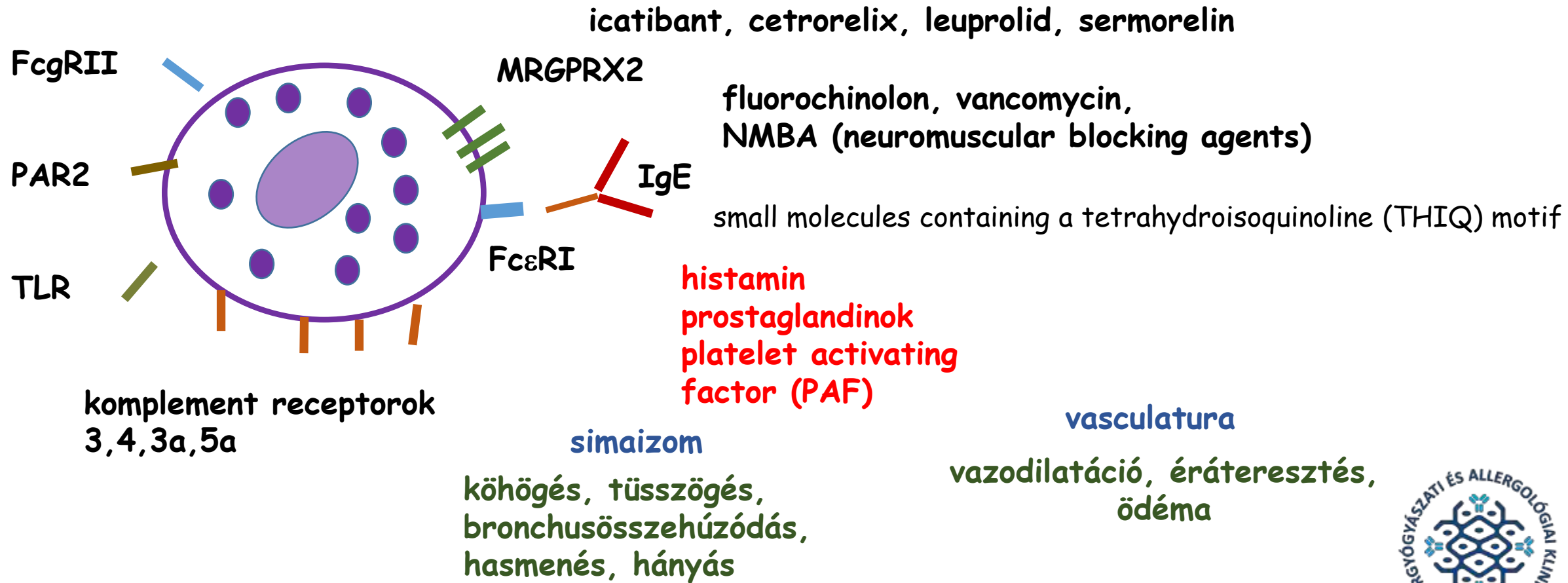
keresztreakció
már az első
alkalmazáskor
tünetek

„valódi” allergia
ismételt expozíció: szenzitizálódás

haptén mechanizmus

beta laktám allergia

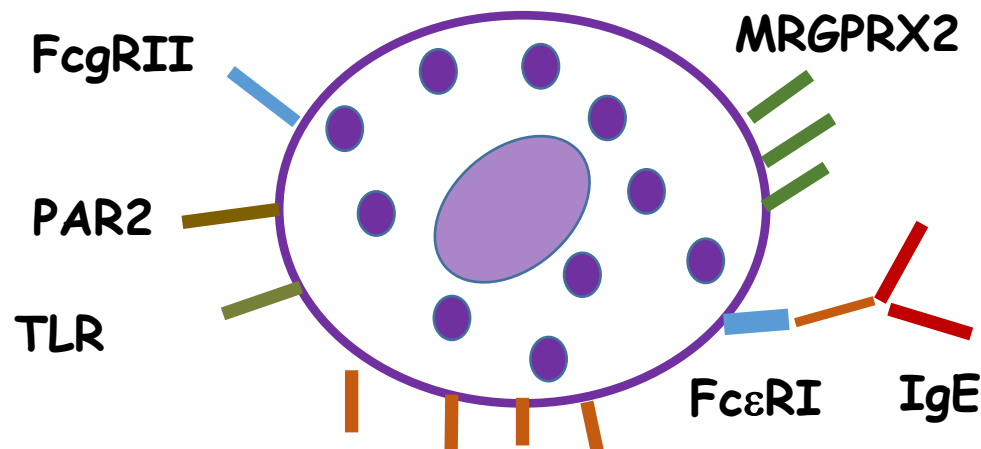
SNPK az MRGPRX2 (Mas-related G protein receptor-X2) génen megváltoztatják a receptor struktúrát, ami hiperaktivitáshoz vezet



McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-241.



Komplement mediált reakció



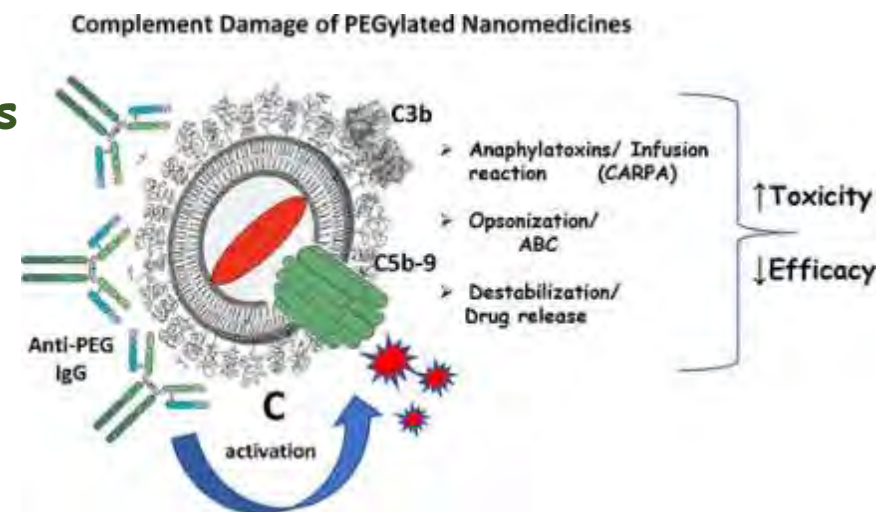
Komplement receptorok
3,4,3a,5a

histamin
prostaglandinok
platelet activating
factor (PAF)

simaizom
köhögés, tüszögés,
bronchospasmus, hányás
hasmenés

vasculatura

vasodilatáció, érateresztés,
ödéma



Gabizon A, Szebeni J. Complement Activation: A Potential Threat on the Safety of Poly(ethylene glycol)-Coated Nanomedicines. ACS Nano. 2020 Jul 28;14(7):7682-7688.

"C activation-related pseudoallergy" (CARPA).

radiocontrast media (RCM), liposomal drugs (Doxil, Ambisome and DaunoXome) and micellar solvents containing amphiphilic lipids (e.g., Cremophor EL, the vehicle of Taxol). Activation through both the classical and the alternative pathways, giving rise to C3a and C5a anaphylatoxins

Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. Toxicology. 2005 Dec 15;216(2-3):106-21.

J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:60-4
RCM recommendations: skin testing, provocation only in selected cases to identify alternatives, premedication in type I reaction maybe

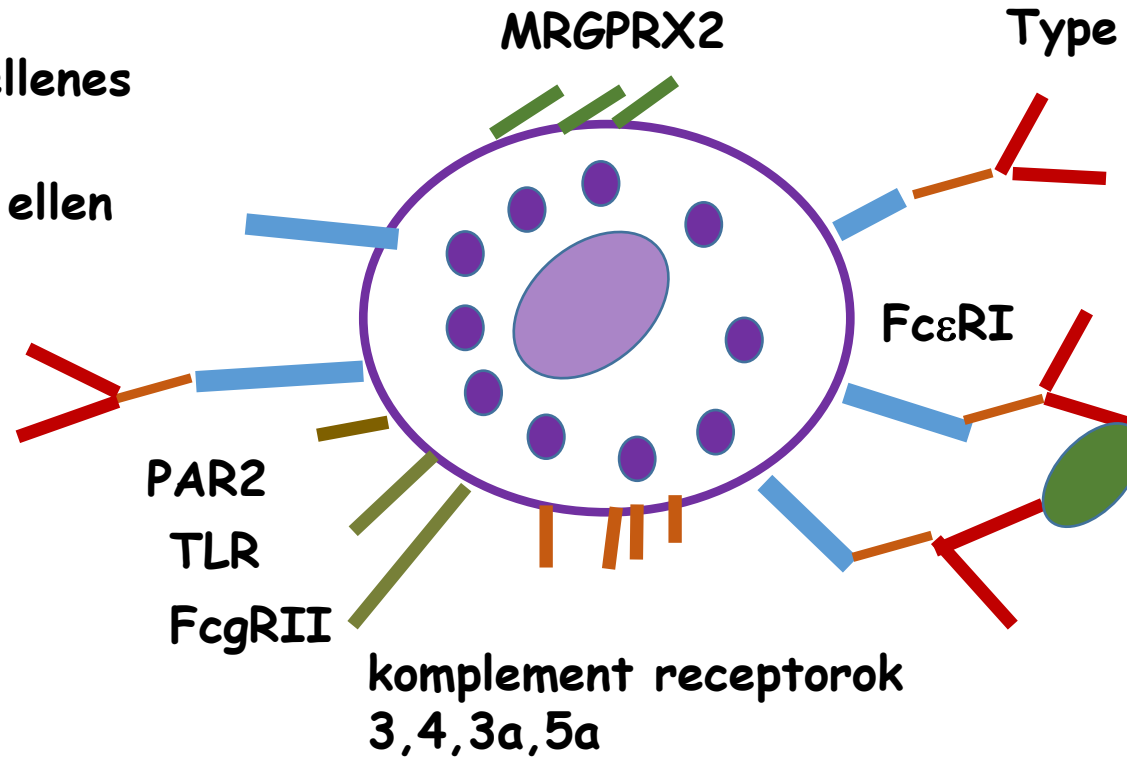
Krónikus spontán urticaria

Pathomechanizmus:

IIB típus mastocytá ellenes autoimmunitás

Anti-IgG az FcεRI ellen

Anti-IgG/IgM az IgE ellen



Type I autoimmun (autoallergiás)

IgE saját antigénekkal szemben

Saját antigén: pl.:
thyreoperoxidáz (TPO)
thyroglobulin, IL24,
tissue factor

Type IIb betegek: autológ szérum teszt (ASST) +: aktívabb betegség, később reagál az anti-IgE terápiára, autoimmun komorbiditás

Anti-IgE (omalizumab, legalizumab): csökkenti a szabad IgE szintet és a receptor szintet is, utóbbi hatása később jelentkezik

A nemsteroid gyulladásgátlók (NSAID) által okozott túlérzékenységi reakciók újabb klasszifikációja

Reakció típus	Tünetek	A tünetek kialakulásának ideje	A háttérben álló betegség	Kereszt reaktivitás	Feltételezett mechanizmus	
NSAID indukálta légúti betegség/asthma	Bronchiális obstrukció, dyspnoe és/vagy nazális tünetek rhinitis	Akut (azonnali vagy néhány órán belül)	Asthma/rhinosinusitis	van, mindegyik NSAID-re kialakul	Nem allergiás	Cox-1 gátlás
NSAID indukálta bőrbetegség	urtikária, angioödéma		Krónikus spontán urtikária			Cox-1 gátlás
NSAID indukálta csalán, angioödéma	Urtikária,angioödéma		nincs			nem egyértelmű, de COX-1 gátlás valószínű
Egy bizonyos NSAID indukálta urticaria/angioödéma vagy anaphylaxis	urtikária/angioödéma/ anaphylaxis		nincs	nincs	Allergiás	IgE-mediált
Egy bizonyos NSAID indukált késői reakció	Különböző tünetek és szervi manifesztációk (pl.: fix vagy generalizált gyógyszerexanthema, SJS/TEN, nephritis)	24 órán túl kialakuló	nincs	nincs	Allergiás	T-sejt mediált

Aszpirin, NSAID intolerancia/idoszinkrázia

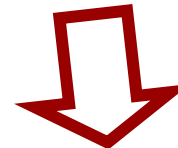
- ciklooxygenáz
- ~~Cox-1~~ Cox-2 
- szalicilszármazék, propionsavszármazék (ibuprofen, ketoprofen)
- anilin származékok (fenacetin)
- ecetsav származékok (indomethacin, diclofenac)
- prosztaglandinok



- lipoxigenáz



- leukotriének



vasokonstrikció, exudáció,
bronchospazmus,
vasodilatáció

pseudoallergiás reakció



Angioödéma (AE) urticaria nélkül ACE gátló terápia (ACEi-AE)

-0.1 - 0.7% a kezelt betegek

-SNP a bradykinin metabolizmus génjeiben, a bradykinin felszaporodása

-etnikai predispozíció, afro-amerikai, spanyol magasabb prevalencia

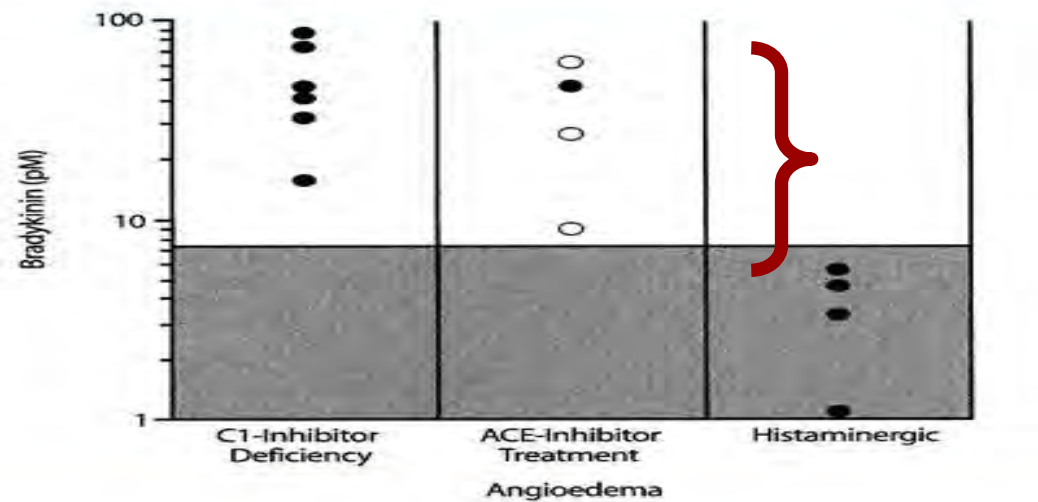
más gyógyszerek amik blokkolják a renin-angiotenzin aldoszteron rendszert,
immunszuppresszorok, antidiabetikumok, Ca antagonisták emelik a rizikót

Váltás angiotenzin-receptor blokkolóra (ARB); nem emeli a rizikót

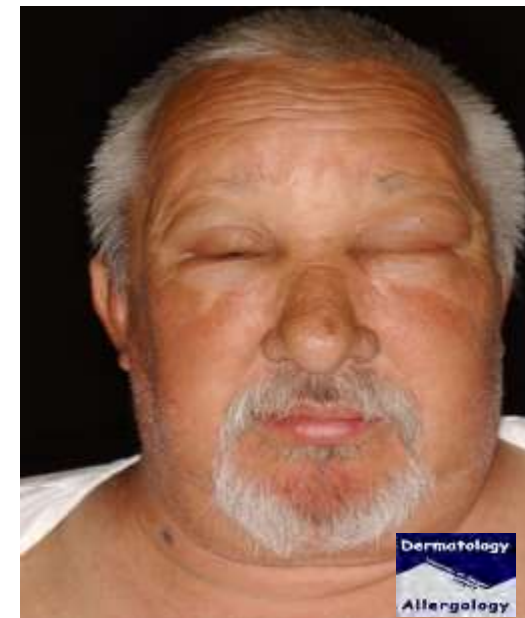
Klinikum: ödéma az arcon, ajkon, nyelven, uvulán, felső légutakon

Súlyos lehet! Intubálás, tracheotomia, súlyos esetek 48-72 óráig tartanak,
hospitalizáció szükséges. Ritkán bélérintettség, sub-occlusio tünetei





Source: CHF © 2002 Le Jacq Communications, Inc.



Terápia: corticosteroidok és antihisztamin nem effektív

Friss fagyasztott plazma vagy C1 inhibitor koncentrátum infúzió

a specifikus bradykinin receptor antagonist icatibant hatása nem egyértelmű
(etnikai különbségek vannak az icatibant effektivitásra)

nasotracheális intubáció, tracheotomia

Súlyos, a mortalitást figyelembe kell venni!

Ha egy betegen arcra lokalizálódó ödéma jelentkezik és ACE gátlót sed, azt le kell váltani és nem szedhet többet!!

Fenotípus: késői reakciók

Egy szerv érintett

T sejt specifikus
toxikus metabolitok, különböző

Több szervet érint/szisztémás

T sejt specifikus
immunreakciók

Maculopapulosus bőrreakció

DRESS, AGEP, SJ/TEN



T sejt mediált: LTT, epikután
bőrteszt, granzym, granulysin,
perforin



HLA asszociált gyógyszer túlérzékenységi reakciók:
Vírusinfekció szerepe: HHV6, HHV7, EBV



Gyógyszer indukálta késői túlérzékenységi reakciók

IV.a Th1/gIFN monocita

Nikkel kontakt dermatitisz

IV.b Th2/IL-5 eozinofil

DRESS: Drog indukálta hypereosinophila szisztémás tünetekkel

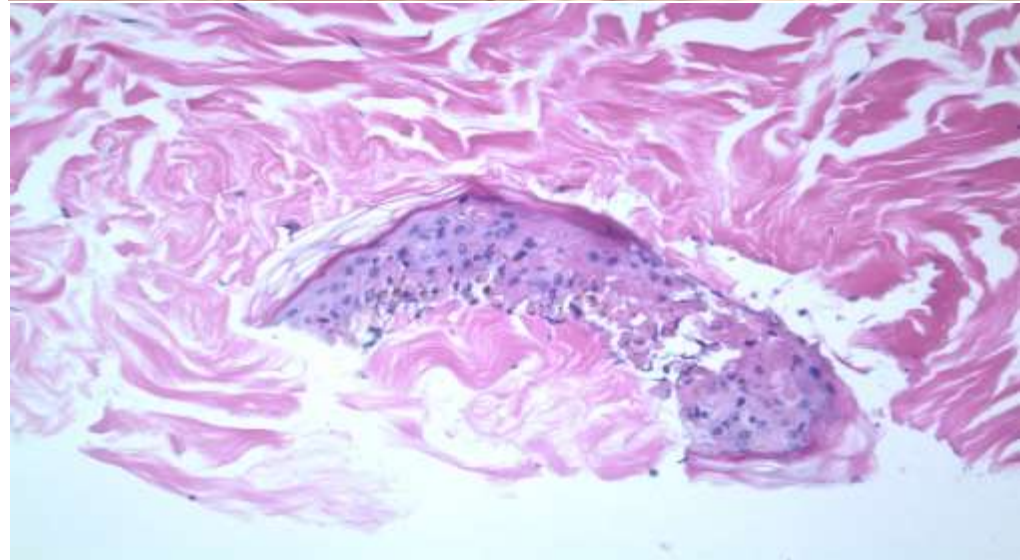
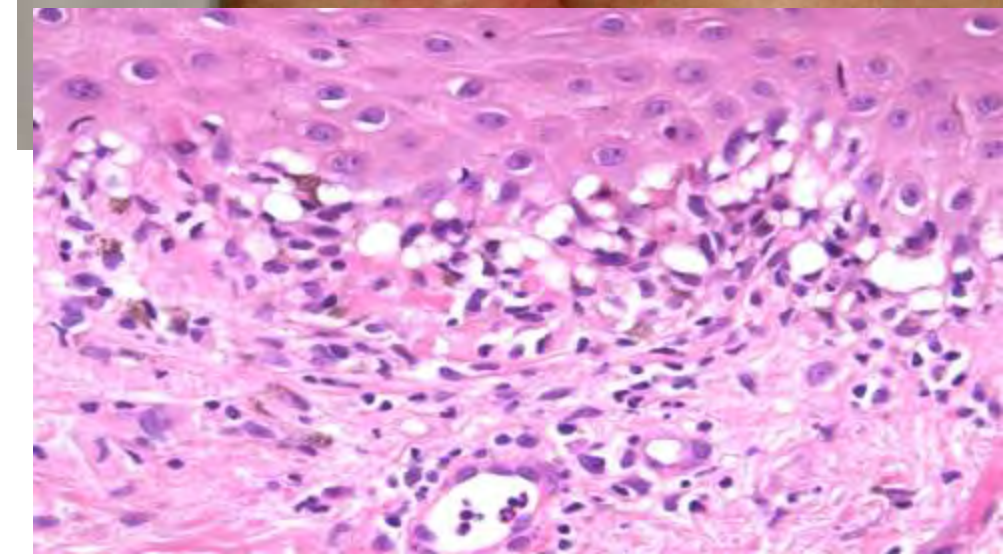
IV.c CD8+ FasL/perforin/granzim B citotoxicitás

TEN: Toxikus epidermális nekrolízis,
Lyell szindróma

IV.d IL-8/GM-CSF neutrofil

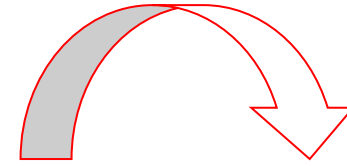
AGEP: Akut generalizált exanthematozus pustulózis



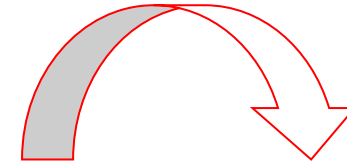




Erythema exudativum multiforme



Stevens-Johnson syndrome



Lyell syndrome/TEN



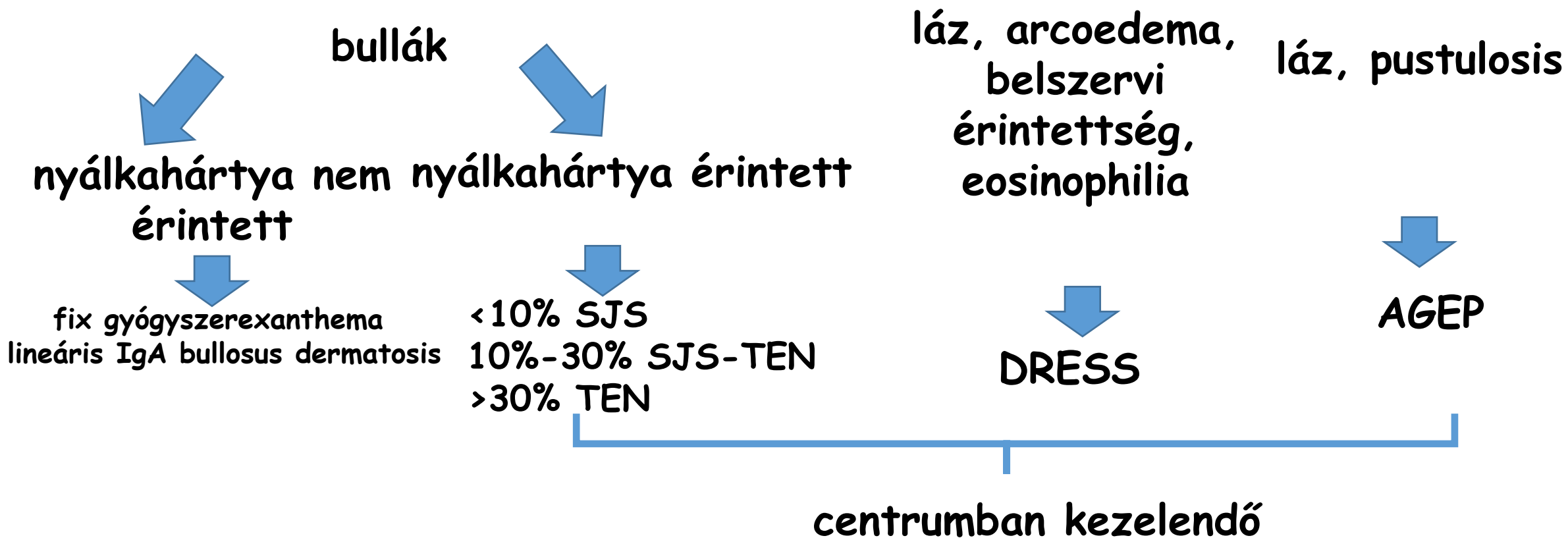
gyógyszerreakció észlelése

gyógyszer leállítása

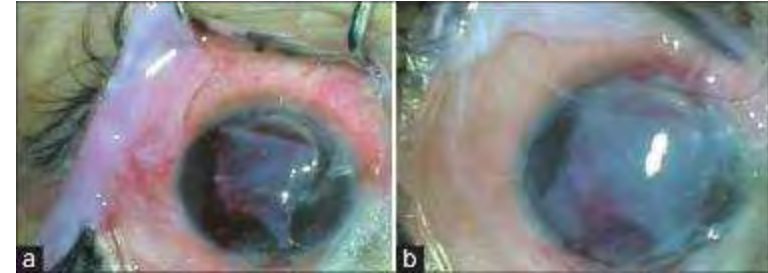
Tünetek:

maculopapulosus exanthema

láz, nyálkahártya tünetek, arcoedema, pustulosis, bullák, belszervi tünetek



Stevens-Johnson sy.



Sharma N, Thenarasun SA, et al.: Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. Ophthalmology. 2016 Mar;123(3):484-91.



Toxicus epidermális nekrolízis/TEN (Lyell-szindróma) (IV.c CD8⁺ FasL/perforin/granzim B)

64 éves nőbeteg

*Anamnézisben: cholecystectomy,
appendectomy, NIDDM,*

*Novocain, Eunoclin, Salicyl
érzékenység*

*Salazopyrin, Cifran, Klion, Tavanic,
Stilnox, Tramadol
(diverticulosis, diverticulitis)*







Lamotrigin



NSAID

SCORTEN

7 pont

életkor (40 év<)

malignus tumor az anamnézisben

BSA - testfelszín (necrolysis 10%<, de mikor határozzuk meg?)

pulzus (120/min <)

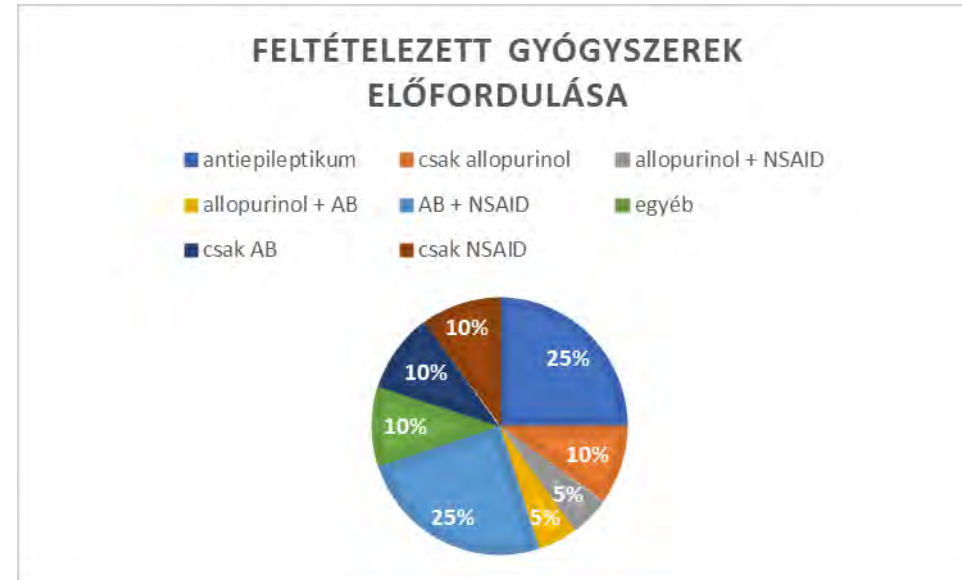
UN (10mmol/L<)

HCO₃ (20mmol/L>)

glucose (14mmol/L<)

SCORTEN 5: 90% < mortalitás

2005-2022 között kezelt TEN betegek: 20
beteg 13 nő 7 férfi



Az átlag SCORTEN érték alapján (3,45) a várható mortalitás 35,3% lenne az irodalmi adatok alapján. Am klinikánkon a mortalitás 15% volt.





Epikután teszt a háton
negatív



Epikután teszt a lábfej
gócára pozitív

LTT pozitív Algopyrinnel



Allopurinol



- hypoxantin analóg
 - xantin-oxidáz gátlása
 - húgysavszint csökkentése
 - köszvény
 - hematológiai betegségek
 - aszimptomatikus hyperuricaemia !
 - rossz vesefunkció vagy thiazid diuretikum szedése
- oxypurinol ↑ => direkt toxikus és immunológiai hatás !!!
=> súlyos reakciók (25%-os mortalitás)

Akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) (IV.d IL8/GM-CSF/neutrofil

- TÜNETEK:
 - steril pustula erytaemás alapon
 - láz, leukocytosis eosinophilia
 - akut kezdet, **spontán remisszió a gyógyszer elhagyása után**
- KIVÁLTÓ GYÓGYSZEREK:
terbinafine, metronidazole, carbamazepine, olanzapine,
- TERÁPIA
 - kiváltó tényező elhagyása
 - 0,5 - 1 mg/ttkg prednisolon p.o.
 - antihisztamin



A gyógyszerallergiák diagnosztikája

- **Anamnézis**

a klinikai tünetek és a gyógyszeralkalmazás pontos meghatározása

- **LTT** (szenszitivitás 58-78%, a specificitás:85-100%)

- Specifikus IgE meghatározás

- Bazofil degranulációs teszt (CD63+)

- **Prick teszt**

- **Epikután bőrteszt** (patch-teszt)

- **Intrakután teszt**

- **Fénnyel kombinált epikután bőrteszt** (photo-patch teszt)

- **Gyógyszerprovokáció/terhelés (DPT)**



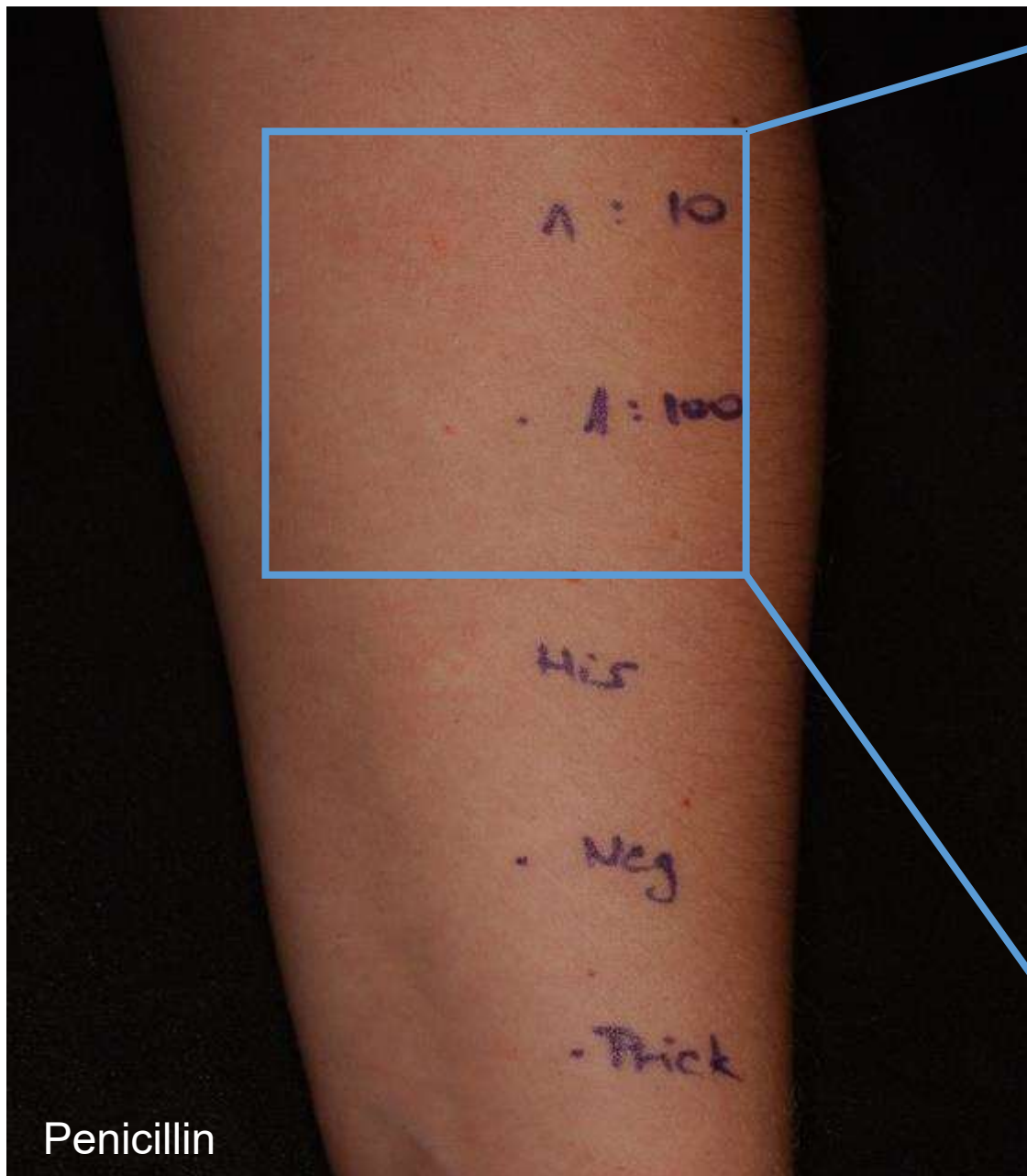
Penicillin allergia kivizsgálás

- LTT negatív  bőrpróba
- Penicillin allergén determinánsok (I. típusú hyperszenzitivitás):
 - **major determináns:** benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL)
 - **minor determináns mix:** Na-benzylpenicillin, benzylpenicilloil sav, Na-benzylpenicilloát (**MDM**)

(Diater Laboratories, Madrid, e-mail: diater@diater.com)

- A bőrteszteket a major determinánsokkal kezdjük!
 1. Prick teszt (hígítatlan major)
 2. Intradermalis teszt (1:100, 1:10, hígítatlan major)
 3. Prick teszt (hígítatlan minor)
 4. Intradermalis teszt (1:100, 1:10, hígítatlan minor)





Cephalosporin

n=76 pozitív anamnézis korai reakcióra IgE: 69,7% pozitív bőrpróba: 78,9

n=127 30,7% bőrteszt pozitív, 7,1% spec IgE és bőrpróba negatív, de a terhelés pozitív

Konszenzuson alapuló ajánlás: penicillin allergiás betegeknél nem kell bőrpróba, hanem lépcsőzetes adagolással kell a gyógyszert beállítani

Romano A, Gue'ant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. Clin Exp Allergy 2005

Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2006

Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. N Engl J Med 2006;

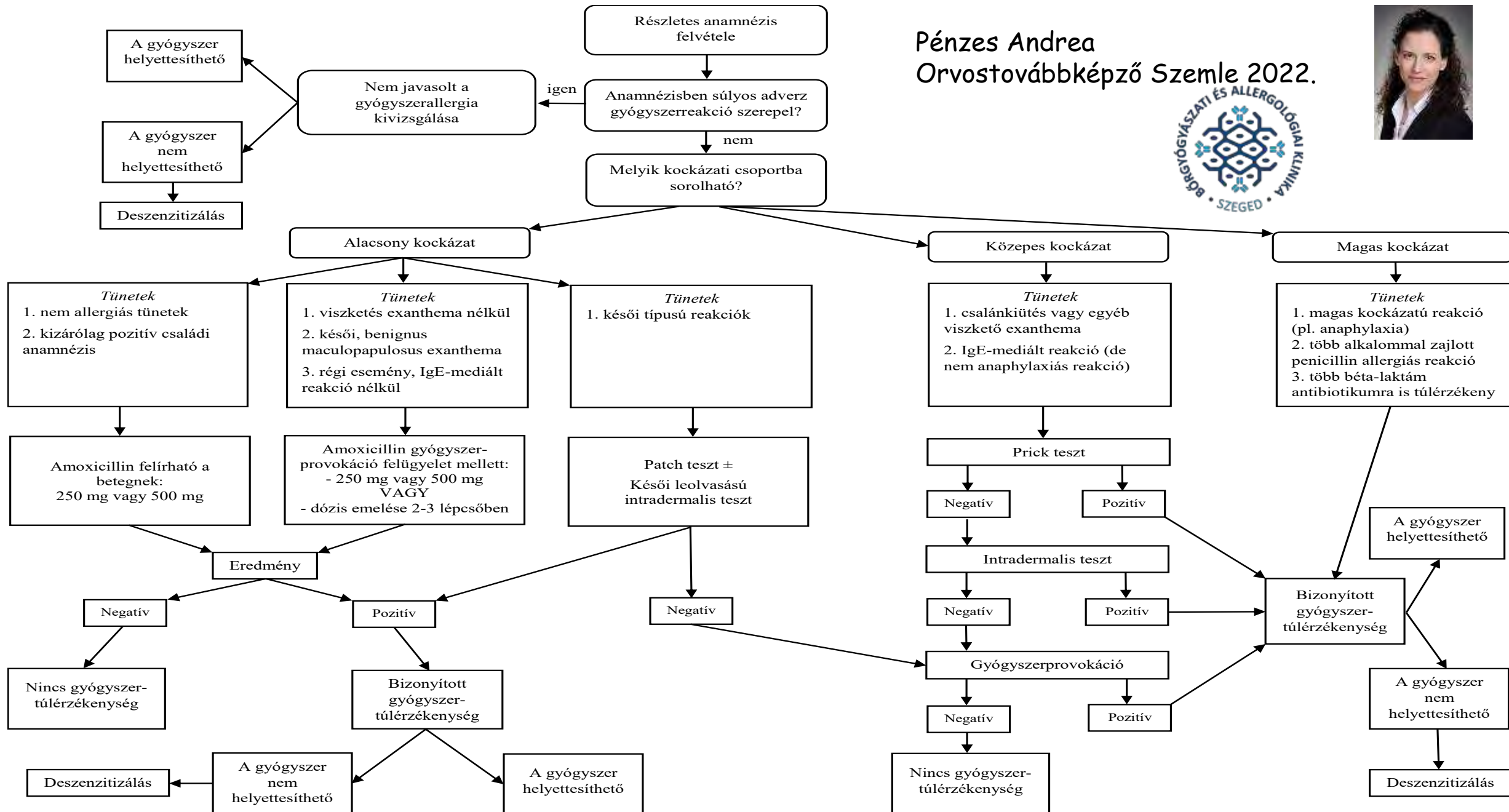
Carbapenem

Biztonsággal adható penicillin allergiás betegeknek

Romano A, Viola M, Gue'ant-Rodriguez RM, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins[letter]. N Engl J Med 2006

Romano A, Viola M, Gue'ant-Rodriguez RM, et al. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med 2007





Perioperatív anaphylaxia

- Nehéz a diagnosztika (sok gyógyszert kap a beteg egyszerre)
- Indokolt esetekben a műtét előtt a tervezett anaestheticumokkal érdemes LTT tesztet, ill. bőrpróbát végezni!!!

Izomrelaxánsok (depolarizáló, nem-depolarizáló)

Latex

Antibiotikumok **gyakran**

Altatószerek

Lokális anaestheticumok

Opioidok

**Egyéb: kolloidok, protamin, antiszeptikumok, festékek,
jód tartalmú kontrasztanyagok ritkán**

Incidencia:

- 1:10 000-20 000 altatószer
- 1:6500 izomrelaxáns



POZITÍV!

- Prick-teszt:
 - **Dolargan (pethidin):**
- Patch-teszt:
 - Sufentanyl: neg.
 - Etomidate: neg.
 - Thiopental: neg.



Br J Anaesth. 2011 Feb;106(2):283-4.
Propofol and fentanyl induced perioperative anaphylaxis



Piqray (foszfatidil-inozitol-3-kináz)



Ciprinol, cataflam,
Augmentin, Dalacin



Amoxicillin okozta exanthema mononucleosisban



Kontakt dermatitis

Epicután allergia próba

A teszt célja annak kiderítése, hogy mely anyaggal való közvetlen érintkezés miatt alakult ki az adott bőrgyulladás (kontakt dermatitis, ekcéma)

- - standard vagy rutin skála
- - fogászati skála
- - fodrászati skála
- - illat anyag skála
- - tartósítószer skála
- - műköröm skála
- - atopy patch teszt
- - foto-patch teszt
- - hozott anyagok tesztelése



Standardizált allergének - epikután tesztsor



Európai és magyar
standard sor

Fogászati alapsor

Steroid sor

Illatanyagok alapsor

Fotoallergének

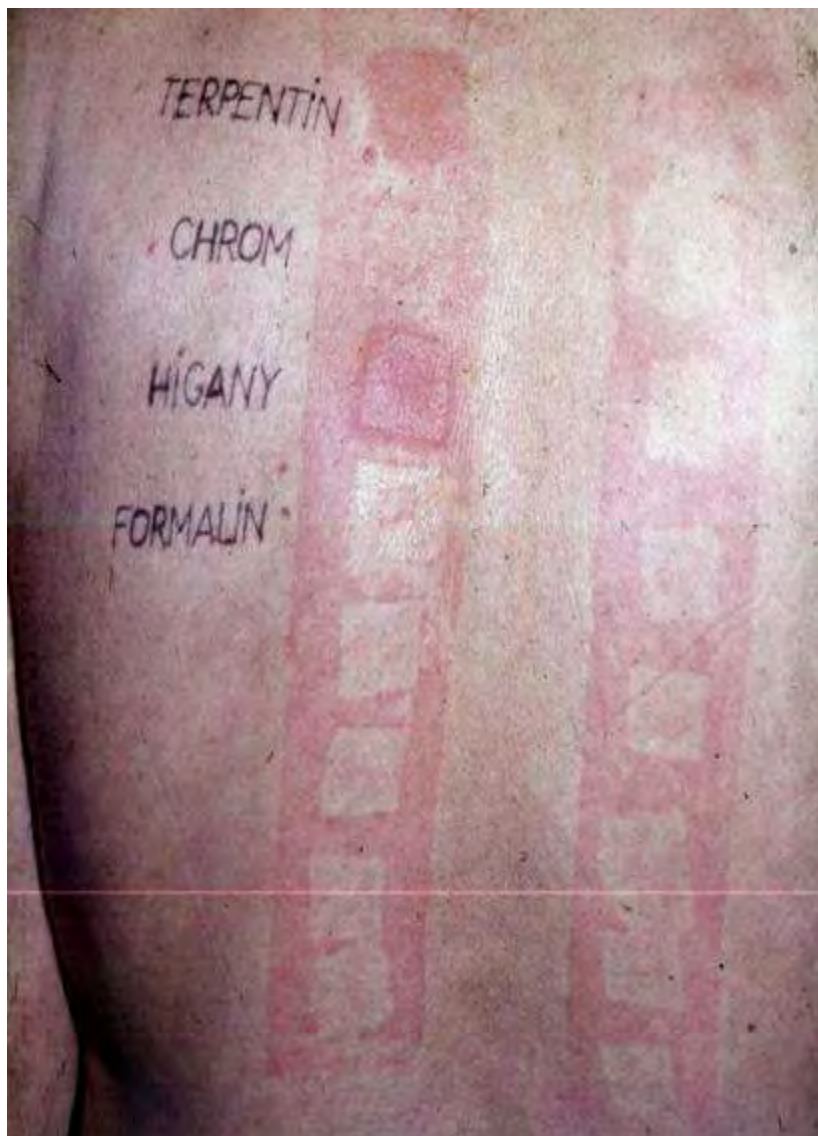
Fodrászati alapsor

Házipor atkák

48-72 óra/7-10 nap

foto-patch: 24 óra múlva 5 J/cm² UVA





+?: enyhe erythema (kétes)

+: erythema, ödéma, infiltráció

++: papula, vesicula is

+++: papula, vesicula, bulla,
ulceráció

(crescendo)

IR: irritatív reakció

(decrecendo)

Steroid kontakt dermatitisz



Magas allergén potenciál:

budenosid (Apulein)

tixocortol pivalat

prednicarbat

Alacsony allergén potenciál:

hydrocortison acetat (Laticort)

momethason fuorat (Elocom)

bethametason dipropionat

Soós és mtsai. Bőr. Vener. Szml.
2004. 80:203-208

Kontakt urticaria reakció



perubalzsam: ízesítő üdítőitalokban,
süteményekben, likőrökben,
fűszerkeverékekben

Rutin epikután teszt

nikkel, perubalzsam stb.

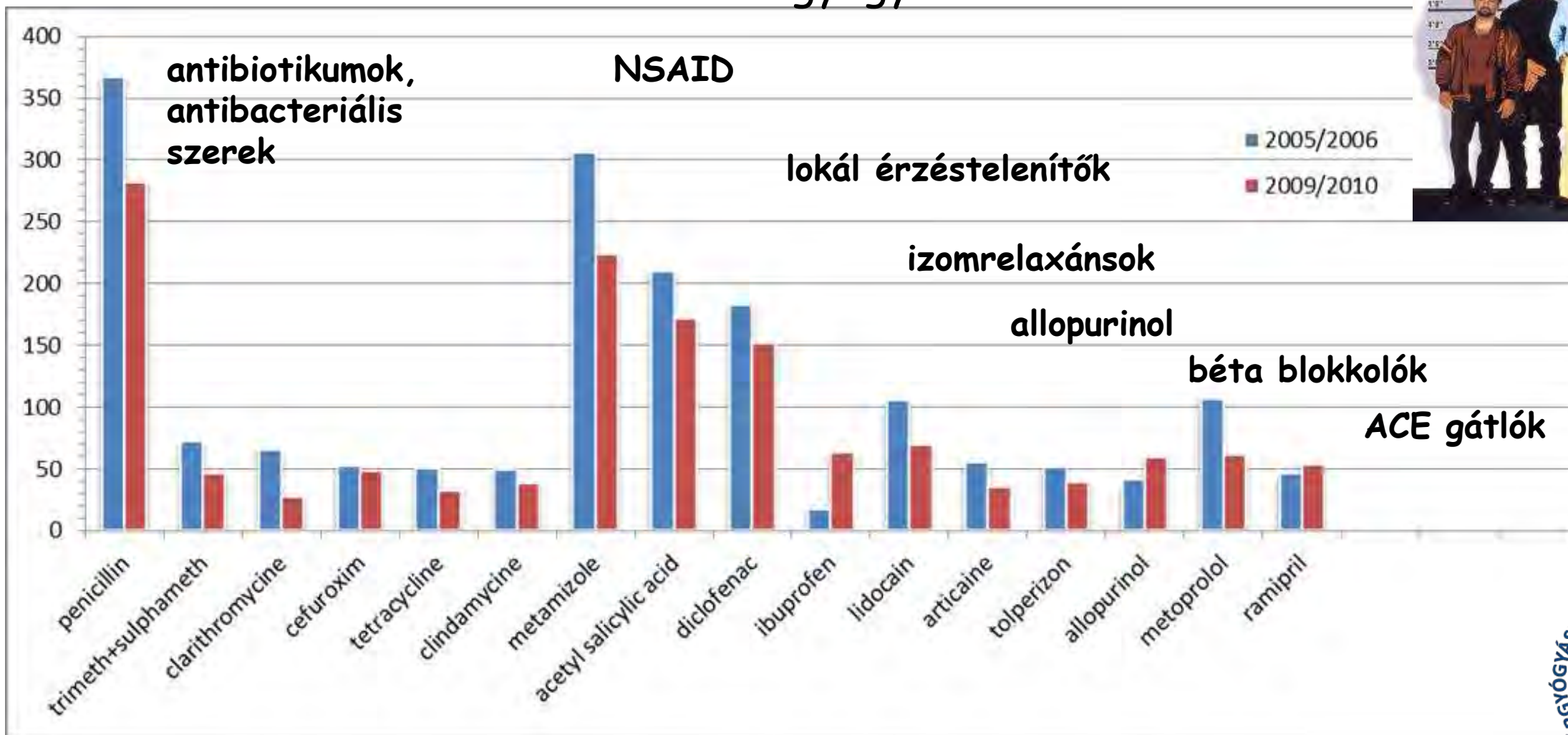


Atópiás epikután teszt/ atopy patch teszt



friss ételfehérjék

Az LTT kéréseink alapján a leggyakoribb gyanúba vett gyógyszerek





Köszönöm a figyelmet!