Kazuistika-opět ta anamnéza!

J. Novák

9. 3. 2025 53letá pacientka byla přivezena RZP na akutní interní ambulanci v rámci Urgentního příjmu naší nemocnice pro suspektní alergickou reakci. V záznamu lékařské zprávy z akutní ambulance bylo uvedeno: „Od včera nově užívala methotrexát. Ráno v 8:30 hod. užila svou chronickou medikaci a nově methotrexát, hned se objevil exantém a cítila dušnost, manžel zavolal RZP. V RZP podali kortikoidy (80 mg Solu-Medrolu) a 2 mg sedativního antihistaminika (Dithiadenu), po kterém při příjezdu na naší ambulanci bez exantému a dýchacích obtíží. Nevěděla, co přesně mohlo způsobit alergii. Diclofenac brala dlouhodobě, vždy ráno a v minulosti neměla alergie. Z nového jenom methotrexát. Na ambulanci oběhově stabilní, při fyzikálním vyšetření fyziologický nález. Aplikovány krystaloidy (Plazmalyte 1000ml) a kortikoidy (40 mg Solu-Medrolu) parenterálně. Uzavřeno jako suspektní alergická reakce na methotrexát (MTX), na domů kortikoidy (Prednison) v dávce 20 mg/den s postupnou detrakcí do týdne a na tři dny nesedativní antihistaminikum (Zodac)."

V 4/2025 naši ambulanci kontaktoval ošetřující revmatolog pacientky s žádostí o vyšetření suspektní alergické reakce na methotrexát (MTX), jelikož nebude-li dostatečná klinická odpověď na plánovanou depleční terapii (anti-CD20) na kloubní systém, je žádoucí znovunavrácení MTX do dlouhodobé medikace s cílem snížení kloubní aktivity při SLE.

Anamnestická data pacientky jsou poměrně složitá. V roce 2006 u ní byla stanovena diagnóza roztroušené sklerózy (RS) s významným postižením mozečkových funkcí, dle anamnézy se potíže objevily v roce 2004 pro prodělání dolního dyspeptického syndromu. Úvodní terapie RS byla kombinace methylprednisolonu s azathioprinem, posléze převedena na betaferon. V roce 2012 během hospitalizace v Revmatologickém ústavu v Praze byla potvrzena diagnóza systémového lupusu erythematodes /SLE/ s kožně-kloubními a hematologickými projevy od roku 2011, tehdy ke stávající medikaci doporučeno přidat antimalarikum (Plaquenil) a methylprednisolon (Medrol). Během roku 2023 aktivace SLE, v klinickém obraze zhoršení polyartritidy s významnou imobilizací, v laboratorních testech došlo ke konzumpci složek komplementu (C3 a C4), objevení se proteinurie a autoprotilátek proti dsDNA; nález hodnocen jako DILE (Drug-induced lupus erythematosus) při terapii betaferonem, ten vysazen s dobrou klinickou a laboratorní odpovědí. Ze stran terapie RS betaferon nahrazen teriflunomidem, avšak pro nežádoucí projevy (těžká močová inkontinence) po cca 4 měsících užívání bylo rozhodnuto o jeho vysazení. V mezidobí v klinickém obraze zhoršení polyartritického syndromu, upravovány dávky methylprednisolonu a po konzultaci revmatolog/neurolog s ohledem na RS a SLE domluva na terapii ozanimodem- modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů, selektivně ovlivňující receptory S1P1 a S1P5- při této terapii však došlo k prohloubení již přítomné těžké polyartritidy, proto zvažováno podání depleční terapie anti-CD20 do kombinace s methotrexátem a antimalariky s cílem redukce dávky chronické kortikoterapie.

Souhrn nynějšího onemocnění z našeho vstupního vyšetření ze dne 10. 4. 2025: 1. 7. 3. 2025 mimo chronickou medikaci (Medrol 8 mg 1-0-0, Ortanol 20 mg 1-0-0, Vessel Due 2-0-2, Letrox 50 ug 1/2–0-0, Plaquenil 200mg 1-0-1, Ibandronát 150 mg 1x měsíčně; z doplňků pravidelně vitamin C a Caltrate plus, nárazově B-komplex) užila Diclofenac 75 mg 1tbl., který užívala i dva předcházející dny. 2. 8. 3. 2025 ke chronické medikaci vzala navíc nově methotrexát 5mg ráno a 5 mg večer (kolem 19. hodiny). 3. 9. 3. 2025 užila obvyklou ranní medikaci, kolem 8. hodiny si vzala Diclofenac, do cca 30-60 minut od požití se objevil pocit cizího tělesa v krku s obtížným polykáním, svědění celého těla, omezený nádech (ale spastické distanční fenomény neslyšela), následně od prsů dolů rozvoj makulopapulózního exantému. 4. dle záznamu RZP: „ při posazení pacientka kolabovala, po celém těle červený exantém, jazyk bez otoku, dýchání čisté. Vitální funkce-srdeční frekvence 115/minutu, krevní tlak 90/60 mmHg, saturace O2 95%. 5. Diclofenac na bolesti kloubů začala užívat nepravidelně od 1/2025, předtím užívala ibuprofen/paracetamol bez projevů hypersenzitivní reakce.

Na základě podrobných anamnestických údajů se s největší pravděpodobností jednalo o hypersenzitivní reakci (fenotyp NIUAA) po užití Diclofenacu (derivát kyseliny fenyloctové), dle Niggemenna a Beyera II. až III.stupně (vzhledem k přítomné hypotenzi!). Jelikož methotrexát byl použit za více než 12 hodin před reakcí, je málo pravděpodobná jeho účast na proběhlé hypersenzitivní reakci a proto se jeho podávání v budoucnu jeví jako bezpečné. V případě potřeby lze podání (resp. provokační test) MTX domluvit cestou naší ambulance, což proběhlo 1. 8. 2025, s dosažením cílové dávky 10mg MTX. U pacientky po jeho podání nedošlo k rozvoji časné (do 2 hodin od podání) nebo pozdní (do 96 hodin od podání) hypersenzitivní reakce.

U pacientky platí absolutní zákaz užívání derivátů kyseliny fenyloctové, tj. indometacinu, diklofenacu a aceklofenacu!! Doposud tolerovaná analgetika/antiflogistika (paracetamol/ibuprofen) se nadále jeví jako bezpečná v jejich užívání, nicméně v budoucnu uvidíme, zda se jedná o zkříženě reagujícího respondéra (CR) nebo selektivního respondéra (SR). Pokud bychom chtěli zjistit, zda se jedná o CR nebo SR, bylo by možné u pacientky provést provokační test s kyselinou acetylsalicylovou, jako představitel silného COX-1 inhibitoru.

Cílem tohoto sdělení je zdůraznit, že stanovení správné diagnózy vychází z podrobné a kvalitně odebrané anamnézy i bez nutnosti doplňování dalších paraklinických

vyšetření. Je-li provedena vágně, dochází k nesprávnému labelingu pacientů, což může mít pro pacienta zásadní negativní následky! Shrneme-li výše uvedené, tak dle lékařského záznamu z akutní ambulance se jako viník „lehké“ alergické reakce jevil methotrexát. U takto složité pacientky (duplicitní autoimunitní onemocnění) vyřadit methotrexát, jako významné konvenční imunosupresivum, může být v budoucnu problém. Je známo, že hypersenzitivní reakce IgE/non-IgE na MTX jsou velmi vzácné, jelikož celosvětově o první/druhé místo jako nejčastější příčinu hypersenzitivních reakcí soutěží NSAID a ATB. Za další se nejednalo o lehkou alergickou reakci, nýbrž poměrně závažnou (II. až III. stupně, část zásadních informací dohledána v záznamu RZP nikoli v ambulantní zprávě). Lékař na akutní ambulanci se může ohradit, že je limitován časem a počtem ošetřených pacientů, což lze do jisté míry akceptovat, na druhou stranu provádí labeling pacientů, který pak znamená komplikace nejen pro pacienta, ale i pro další, zejména dispenzarizující lékaře. Co by bylo dále možno lékaři akutní ambulance vytknout, proč doporučoval Prednison, když pacientka v chronické medikaci dlouhodobě užívala Medrol, stačilo přechodně navýšit methylprednisolon. Je zde na místě zamyšlení nad významem zkratky MUDr. (medicinae universae doctor), samozřejmě, že nikdo není neomylný, ale pojďme se více zaměřit i v akutní sféře na slovo universae!

Hypersenzitivní reakce na metrotrexát jsou vzácné, obvykle se vyskytují při opakované expozici a jejich prezentace je omezena na jednotlivé kazuistiky. V klinickém obraze se můžeme setkat s projevy jako jsou např. kopřivka, angioedém, bronchospasmus, bolesti břicha až závažné život ohrožující reakce. Mechanismy reakcí mohou být imunologické, ale i neimunologické a mohou souviset s účinnou látkou nebo jejími metabolity, event. pomocnými látkami. Diagnostické testy mají omezenou hodnotu; kožní testy lze použít k hodnocení reakcí zprostředkovaných IgE. Nicméně nedostatek metabolitů daného léčiva dostupná pro testování, nejasné patofyziologické mechanismy zodpovědné za reakce a možná jejich toxicita nám omezuje použití kožních testů.

NSAID (nesteroidní antiflogistika) patří mezi nejčastěji užívané léky všemi věkovými skupinami. Celosvětově jsou jim denně vystaveny miliony lidí a mnohé z těchto léků jsou volně dostupné bez receptu. Jsou uváděny na prvním nebo druhém místě po antibiotikách jako příčina hypersenzitivních reakcí. NSAID zahrnují skupinu chemicky odlišných látek, které mají jedno společné, tj. že inhibují enzym cyklooxygenázu, a tím působí na metabolismus kyseliny arachidonové. Kyselina arachidonová je dvacetiuhlíkatá polynenasycená mastná kyselina, která vzniká hydrolýzou fosfolipidů na vnitřním povrchu buněčné membrány pomocí fosfolipázy PLA2. Reguluje fosfolipázovou a proteinkinázovou signalizaci jako druhý posel a působí jako klíčový meziprodukt zánětu, je prekurzorem eikosanoidů. Eikosanoidy (prostanoidy, leukotrieny) zasahují do řady metabolických procesů (agregace krevních destiček, kontrakce hladkých svalů, zánět, elektrolytová rovnováha). Kyselina arachidonová může být metabolizována i přes cytochrom P450, čímž vznikají hydroxyeikosatetraneové a epoxyeikosatrienové kyseliny důležité v kardiovaskulární biologii. Podle afinity k typům cyklooxygenázy se NSAID rozdělují na neselektivní (silné a slabé COX-1 inhibitory), preferenční COX-2 inhibitory a selektivní COX-2 inhibitory.

Hypersenzitivní reakce (HR) na NSAID se vyznačují širokým spektrem příznaků, proto diagnostika bývá v řadě případů obtížnější. Marginální pro přesnou diagnózu je anamnéza s využitím klasifikace HR na NSAID, jež pomáhá v určení patogenetického mechanismu a její zařazení do klinické praxe usnadňuje další diagnostiku a léčbu. HR se projevují různými symptomy (respiračními, kožními, anafylaktickými), které se mohou objevit s různou dobou nástupu od požití léků. Reakce lze rozdělit na dvě hlavní kategorie- zkříženě reaktivní (CR), které zahrnují reakce na několik chemicky nepříbuzných NSAID a selektivní (SR), kdy pacient reaguje pouze na jeden lék (reakce na jiný NSAID se může objevit jen v případě, že má podobnou chemickou strukturu, tj. patří do stejné chemické skupiny). CR na NSAID (nealergická) vyplývá z jejich farmakologické aktivity a je podmíněna inhibicí COX-1, naproti tomu hypersenzitivita selektivního typu je výsledkem imunologické (alergické) reakce na příčinný NSAID, která je vyvolána buď časnou IgE mediovanou reakcí nebo pozdní T-lymfocyty mediovanou reakcí.

Zkříženě reaktivní reakce jsou neimunologické a nevyžadující předchozí senzibilizaci, klinicky se rozdělují na pět fenotypů: 1. NSAID exacerbované respirační onemocnění (NERD), 2. NSAID exacerbované kožní onemocnění (NECD), 3. NSAID indukovaná kopřivka/angioedém/anafylaxe (NIUAA), 4. smíšené reakce (BR), 5. na jídle závislá NSAID indukovaná anafylaxe (FDNIA).

Selektivní reakce (SR) vyžadují předchozí senzibilizaci, k reakci dochází po opětném podání léku a jsou založené na imunologickém podkladě. Mimo příčinný lék pacienti tolerují chemicky nepříbuzné NSAID včetně silných COX-1 inhibitorů. SR dělíme na časné a pozdní. Časné reakce se obvykle objevují během prvních hodin od požití léku, jsou IgE mediované- kopřivka, angioedém nebo anafylaxe vyvolaná jedním NSAID (SNIUAA). Pozdní reakce se obvykle objeví za více než 24 hodin od podání, jsou mediované T-lymfocyty- opožděná hypersenzitivní reakce vyvolaná jedním NSAID (SNIDR).

Základem diagnostického algoritmu je důkladná anamnéza. Kožní testy pro CR nejsou přínosné a nejsou doporučovány. V případě časných SR na pyrazolony se kožní testy mohou provádět, ale citlivost nepřesahuje 50%. Ačkoli je pro některé NSAID dostupné vyšetření specifických IgE protilátek, jejich senzitivita je velmi nízká. Ve vzácných případech může být anafylaxe po NSAID v souvislosti s diagnózou systémové mastocytózy, pokud má pacient po NSAID závažné nebo opakované časné

reakce, je namístě screening mastocytárního onemocnění měřením bazální sérové tryptázy. Obecně zlatým standardem pro diagnostiku přecitlivělosti na NSAID je provokační test s alternativním lékem u CR. Pacientům s časnou reakcí na NSAID, tolerující ASA a splňující zařazení do SR (IgE-mediované reakce) kontraindikujeme příčinný lék. Reakce by mohla nastat i po léku chemicky příbuzném, ostatní NSAID bývají tolerovány, bez nutnosti provedení provokačních testů.