

DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL ERITEMULUI FIX POSTMEDICAMENTOS - PREZENTARE DE CAZ

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FIXED DRUG ERUPTION - CASE PRESENTATION

ALINA-ELIZA APOSTOL*, ANA ION*, ANCA COJOCARU*, ALEXANDRA DOROBANȚU*,
MĂDĂLINA CHIVU***, OLGUȚA ANCA ORZAN**,**

Rezumat

Eritemul fix postmedicamentos este o reacție alergică cutanată caracterizată clinic prin apariția unei plăci unice sau multiple, de culoare eritemato-violacee, de fiecare dată la expunerea la agentul incriminat și având aceeași localizare. Aceste leziuni pot fi dificil de diagnosticat din cauza similitudinii cu alte patologii: maladii buloase autoimune, eritemul polimorf, urticaria vasculitică etc.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 59 ani, cu numeroase comorbidități care s-a prezentat pentru apariția unei erupții alcătuite din multiple plăci eritemato-violacee, bine delimitate, situate la nivelul trunchiului și al brațelor, în evoluție de aproximativ 2 luni. Pre-cizăm dificultatea efectuării anamnezei, pacienta suferind de surditate bilaterală de transmisie. Astfel, comunicarea s-a realizat prin intermediul limbajului scris și al rudelor, evidențiind o posibilă corelație între debutul leziunilor și administrarea unui tratament gastro-enterologic cu antispastice și inhibitori de pompă de protoni.

În urma acuzelor pacientei, istoricului consumului de medicamente și manifestărilor clinice, a fost ridicată suspiciunea de eritem fix postmedicamentos, confirmat prin

Summary

Fixed drug eruption is a cutaneous allergic reaction characterized by the clinical appearance of a single or multiple erythematous-violaceous plaques, occurring each time upon exposure to the implicated agent and with the same location. These lesions can be difficult to diagnose due to their resemblance to other pathologies (auto-immune bullous diseases, erythema multiforme, vasculitic urticaria etc).

We present the case of a 59-year-old patient with numerous comorbidities who presented with the occurrence of an eruption consisting of multiple well-demarcated erythematous-violaceous plaques on the trunk and arms, evolving for approximately 2 months. We note the difficulty in obtaining a medical history, as the patient had bilateral conductive hearing loss. Thus, communication was facilitated through written language and family members, highlighting a possible correlation between the onset of lesions and the administration of gastro-enterological treatment with antispasmodics and proton pump inhibitors.

Based on the patient's complaints, medication history, and clinical manifestations, suspicion of fixed drug

* Clinica de Dermatologie Oncologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.

Department of Dermatology and Allergology, Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

*** Anatomie patologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București.

Pathology, Elias Emergency University Hospital, Bucharest.

examen histopatologic. Deși datele clinice și paraclinice au susținut diagnosticul de eritem fix post-medicamentos, identificarea unui anumit medicament incriminat a fost imposibilă, motiv pentru care s-a administrat tratament simptomatic corticosteroid cu evoluție favorabilă.

Eritemul fix postmedicamentos reprezintă o reacție de hipersensibilitate întârziată (de tip 4) ale cărei manifestări clinice cutanate sunt dificil de diagnosticat din cauza aspectului heterogen, fiind necesar un grad înalt de suspiciune (cu precădere în contextul în care nu poate fi depistat cu ușurință istoricul bolii și consumul de medicamente).

Intrat în redacție: 22.02.2023

Acceptat: 13.03.2023

eruption was raised and confirmed through histopathological examination. Although the clinical and paraclinical data support the diagnosis of fixed drug eruption, it was not possible to identify a specific implicated medication, leading to the administration of symptomatic corticosteroid treatment with favorable evolution.

Fixed drug eruption represents a delayed-type hypersensitivity reaction (type IV) with cutaneous clinical manifestations that are difficult to diagnose due to their heterogeneous appearance, requiring a high degree of suspicion (especially in cases where the disease history and medication consumption cannot be easily determined).

Received: 22.02.2023

Accepted: 13.03.2023

Introducere

Eritemul fix postmedicamentos reprezintă o reacție cutanată de hipersensibilitate distinctă, caracterizată prin apariția unei plăci izolate sau a unui număr redus de plăci eritemato-violacee care păstrează localizarea în urma reexpunerii la medicamentul incriminat. În urma rezoluției plăcilor se evidențiază hiperpigmentare post-inflamatorie.

De asemenea, există variante rare, atipice precum cele multiple, non-pigmentare sau variante severe (buloase generalizate) care prezintă elemente comune cu sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (NET). [1]

Epidemiologie

Din punct de vedere epidemiologic, reacțiile cutanate de hipersensibilitate se produc la 2-3% dintre pacienții cărora le este administrat un anumit tratament medicamentos. Acestea se produc la toate categoriile de vârstă, neexistând predilecție în ceea ce privește sexul. Erupțiile exantematoase sau morbiliforme sunt mai frecvente decât eritemul fix postmedicamentos, reprezentând aproximativ 95% din totalitatea reacțiilor cutanate de hipersensibilitate. [2]

Patogeneză

Clasele de medicamente care produc eritem fix postmedicamentos variază în funcție de țară, de disponibilitate și de rata de consum. Cele mai

Introduction

Fixed drug eruption represents a distinctive type of hypersensitivity reaction characterized by the appearance of isolated plaques or a small number of erythematous-violaceous plaques that recur at the same location upon re-exposure to the implicated drug. After the resolution of the plaques, post-inflammatory hyperpigmentation becomes evident.

There are also rare and atypical variants, such as multiple, non-pigmentary, or severe forms (generalized bullous) that share common elements with Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN). [1]

Epidemiology

From an epidemiological standpoint, cutaneous hypersensitivity reactions occur in 2-3% of patients receiving medication. They can occur in all age groups, with no predilection for sex. Exanthematous or morbilliform eruptions are more common than fixed drug eruptions, accounting for approximately 95% of all cutaneous hypersensitivity reactions. [2]

Pathogenesis

The classes of drugs that can cause fixed drug eruption vary depending on the country, availability, and consumption rate. The most common classes of drugs involved in the occurrence of fixed drug eruption are antibiotics,

frecvente clase implicate în apariția eritemului fix postmedicamentos sunt antibioticele, antiinflamatoarele non-steroidiene, analgezicele, hipnoticele și antimalaricele de sinteză (tabelul 1.)

Au fost raportate cazuri rare de eritem fix postmedicamentos la administrarea de Levocetirizină, anumite alimente și aditivi alimentari. De asemenea, au fost raportate cazuri în administrarea substanțelor cu structură similară medicamentului incriminat (fenomen numit cross-reactivitate), dar și a celor neînrudite din punct de vedere chimic (polisensibilitate). [5] Eritemul fix postmedicamentos poate constitui o manifestare a activării sistemului imun înăscut, întrucât au fost raportate câteva cazuri în urma administrării vaccinului împotriva COVID19 (nu a existat expunerea anterioară la o anumită medicație). [6]

Mecanisme imunologice

- Celulele T CD8+ intraepidermice (fenotip efector, cu memorie) joacă un rol crucial în medierea leziunilor epidermice localizate, fiind abundente la nivelul joncțiunii dermo-epidermice în leziunile active și rezidă în leziunile vindecate un timp îndelungat după rezoluția acestora.
- Celulele T CD8+ rămân latente până când terapia e readministrată, moment în care acestea produc în mod direct distrugerea epidermică prin eliberarea de interferon gamma și granule citotoxice: granzyme b și perforine. [7]
- Pe lângă acestea, contribuie și citokinele, moleculele de adeziune ce recrutează

non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, and hypnotics (Table 1).

Rare cases of fixed drug eruption have been reported with the administration of levocetirizine, certain foods, and food additives. There have also been reports of cases associated with structurally similar substances (cross-reactivity) and those that are chemically unrelated (poly-sensitivity). [5] Fixed drug eruption can be a manifestation of innate immune system activation, as a few cases have been reported following COVID-19 vaccination (without prior exposure to a specific medication). [6]

Immunological mechanisms

- Intraepidermal CD8+ T cells (effector phenotype with memory) play a crucial role in mediating localized epidermal lesions, being abundant at the dermo-epidermal junction in active lesions and persisting in healed lesions for an extended period.
- CD8+ T cells remain latent until the therapy is re-administered, at which point they directly contribute to epidermal destruction by releasing interferon-gamma and cytotoxic granules: granzyme b and perforin. [7]
- In addition to CD8+ T cells, cytokines and adhesion molecules recruit CD4+ T cells, CD8+ T cells, and neutrophils to contribute to tissue destruction in active lesions.
- In a late stage, regulatory CD4+CD25+ Foxp3+ cells participate in immune response homeostasis by inducing apoptosis of cytotoxic cells, but a subset of

Tabel 1. Principalele clase de medicamente implicate în apariția eritemului fix postmedicamentos

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotice (trimetoprim-sulfametoxazol, peniciline, tetraciline, quinolone, dapsona) • Antiinflamatoare non-steroidiene (AINS, acid acetilsalicilic, naproxen, ibuprofen) • Analgezice (Acetaminofen) • Barbiturice • Anticonvulsivante (carbamazepina) • Antimalarice |
|--|

Table 1. Main classes of drugs involved in the occurrence of fixed drug eruption

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotics (trimetoprim-sulfamethoxazole, penicillins, tetracyclines, quinolones, dapsone) • Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (aspirin, naproxen, ibuprofen) • Analgesics (Acetaminophen) • Barbiturates • Anticonvulsants (carbamazepine) • Antimalarials |
|---|

- celule CD4+, CD8+ și neutrofile la distrugerea țesutului în leziunile active.
- Într-un stadiu tardiv, celulele reglatorii CD4+CD25+Foxp3+ participă la homeostazia reacției imune, prin apoptoza celulelor citotoxice, însă o subpopulație de CD8+ este protejată de apoptoză prin intermediul interleukinei 15 secretată de keratinocitele bazale, acestea devenind celule cu memorie.
 - Mastocitele contribuie la activarea limfocitelor T CD8+ prin intermediul moleculelor de adeziune ce înconjoară keratinocitele bazale și prin activitatea factorului de necroză tumoral alpha. [8]

Histopatologie

Eritemul fix postmedicamentos reprezintă o reacție tisulară lichenoidă, iar aspectul histopatologic variază în funcție de stadiul leziunii și de tipul medicamentului incriminat, desi acestea au anumite elemente în comun.

La momentul debutului bolii, biopsia cutanată poate releva un grad moderat de spongioză, infiltrat inflamator limfocitar perivascular și dermatită vacuolară de interfață, iar în stadiul tardiv se evidențiază incontinență pigmentară și hiperpigmentare epidermică (tabelul 2.)

În eritemul fix postmedicamentos au fost identificate câteva pattern-uri histologice atipice precum: reacție neutrofilică, vasculită leucocitoclastică și erupție non-pigmentară fixă postmedicamentoasă. [9]

În varianta eritemului fix postmedicamentos non-pigmentar, modificările epidermice sunt ușoare sau absente și se remarcă un infiltrat inflamator perivascular la nivelul dermului reticular alcătuit din limfocite, eozinofile și melanofage.

În varianta generalizată buloasă se evidențiază caracteristici similare bulelor din sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică (necroza întregii grosimi epidermice, cu absența incontinenței pigmentare). [10]

Astfel, putem concluziona că modificările histopatologice din eritemul fix postmedicamentos nu sunt specifice și pot fi întrunite și în alte afecțiuni. Pentru diagnosticul cert, caracteristicile histopatologice identificate ar trebui coroborate cu aspectele clinice, distribuția leziunilor, istoricul bolii și corelația temporală între expunerea la medicament și momentul erupției.

CD8+ T cells is protected from apoptosis through interleukin-15 secreted by basal keratinocytes, becoming memory cells.

- Mast cells contribute to the activation of CD8+ T cells through adhesion molecules surrounding basal keratinocytes and the activity of tumor necrosis factor-alpha. [8]

Histopathology

Fixed drug eruption represents a lichenoid tissue reaction, and the histopathological appearance varies depending on the stage of the lesion and the type of implicated medication, although they share common features.

At the onset of the disease, skin biopsy may reveal a moderate degree of spongiosis, perivascular lymphocytic inflammatory infiltrate, and interface dermatitis. In the late stage, evidence of pigment incontinence and epidermal hyperpigmentation can be observed (Table 2).

Atypical histological patterns, such as neutrophilic reaction, leukocytoclastic vasculitis, and non-pigmented fixed drug eruption, have been identified in fixed drug eruption. [9]

In the non-pigmented variant of fixed drug eruption, epidermal changes are mild or absent, and there is an inflammatory infiltrate in the reticular dermis consisting of lymphocytes, eosinophils, and melanophages.

The generalized bullous variant shows similar characteristics to the blisters seen in Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (full-thickness epidermal necrosis without pigmentary incontinence). [10]

Therefore, it can be concluded that the histopathological changes in fixed drug eruption are not specific and can be observed in other conditions. To establish a definitive diagnosis, the identified histopathological characteristics should be correlated with the clinical aspects, lesion distribution, disease history, and temporal correlation between drug exposure and eruption.

Tabel 2. Eritem fix medicamentos -aspecte histopatologice în funcție de stadiu

<p>Stadiul precoce</p> <ul style="list-style-type: none"> • spongioză moderată (edem intercelular) și necroza difuză sau localizată a epidermului. • Infiltrat inflamator alcătuit din limfocite, macrofage și ocazional eozinofile, perivascular și în porțiunea superioară a dermului. • Dermatită vacuolară de interfață, asociind vacuolizarea stratului bazal (separarea keratinocitelor de membrana bazală) și prezența corpiilor apoptotici. <p>Stadiul tardiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incontinență pigmentară (acumularea melaninei la nivelul macrofagelor situate în porțiunea superioară a dermului). • Hiperpigmentare epidermică datorită creșterii producției de melanină cu hiperpigmentare postinflamatorie

Manifestări clinice

Aspectul clinic în eritemul fix postmedicamentos constă preponderent în prezența unor macule rotund-ovalare, eritemato-violacee, bine delimitate, singular sau în număr redus care pot evolua către plăci edematoase, cu sau fără apariția bulelor. De obicei, pacienții nu asociază simptomele sistemice precum alterarea stării generale sau febră, dar pot predomina simptomele locale, precum pruritul sau senzația de arsură.

Localizările predilecte sunt: regiunea genitală și perianală, buze, la nivelul extremităților membrelor. La nivelul zonelor de mucoasă (precum cea orală) se pot dezvolta eroziuni și ulcerații. Leziunile eritematoase pot apărea în regiuni anterior traumatizate (în zonele de puncție, arsuri etc) sau la nivelul zonelor de reactivare a virusului herpetic (herpes simplex sau herpes zoster). [9]

Intervalul debutului erupției scade pe măsură ce crește frecvența expunerii la terapia incriminată. Astfel, leziunile acute apar, în general, la un interval care variază între 30 de minute și 8 ore după administrarea medica-

Table 2. Fixed Drug Eruption. Histopathological Features Based on Stages.

<p>Early stage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderate spongiosis (intercellular edema) and diffuse or localized epidermal necrosis. • Inflammatory infiltrate that consists of lymphocytes, macrophages, and occasional eosinophils, primarily located in the perivascular area and the upper portion of the dermis. • Interface dermatitis is observed, characterized by vacuolization of the basal layer (separation of keratinocytes from the basal membrane) and the presence of apoptotic bodies. <p>Late stage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-inflammatory hyperpigmentation due to the accumulation of melanin in macrophages located in the upper portion of the dermis. • Other histopathological findings include apoptotic keratinocytes, vacuolization of the basal layer, inflammatory infiltrate with rare eosinophils, and pigmentary incontinence.

Clinical manifestations

The clinical presentation of fixed drug eruption predominantly consists of well-demarcated round-oval erythematous-violaceous macules, either singular or in a limited number, which can evolve into edematous plaques with or without the development of blisters.

Generally, patients do not associate systemic symptoms such as general malaise or fever, but local symptoms such as itching or burning sensation may predominate. Predilection sites include the genital and perianal regions, lips, and extremities. Mucosal involvement (such as oral mucosa) can lead to erosions and ulcers. Erythematous lesions can occur in previously traumatized areas (e.g., puncture sites, burns) or in areas of herpes virus reactivation (herpes simplex or herpes zoster). [9]

The onset of the rash occurs within a shorter interval as the frequency of exposure to the implicated therapy increases. Acute lesions generally appear within 30 minutes to 8 hours after drug administration but can also occur later (up to 2 weeks after exposure). After the

mentului, dar pot apărea și tardiv (până la 2 săptămâni după expunere). După încetarea administrării terapiei, rezoluția leziunilor se produce spontan în 7-10 zile, persistând hiperpigmentarea postinflamatorie.

După reexpunere leziunile apar în aceleași regiuni, dar se pot dezvolta și la nivelul altor zone. După mai multe astfel de episoade, eritemul fix postmedicamentos poate prelua un aspect similar celui din maladiile buloase generalizate (NET/SJS).

Variante clinice

Eritemul fix postmedicamentos poate prezenta variante clinice multiple precum:

1. Eritem polimorf-like: leziuni sub formă de țintă care mimează leziunile din eritemul polimorf. În contrast cu cel din urmă, leziunile polimorf-like prezintă o culoare mai închisă la nivel central.
2. Varianta generalizată: distribuție difuză la nivelul corpului. Leziunile pot fi numeroase și pot afecta multiple regiuni ale corpului simultan.
3. Eritemul fix postmedicamentos cu leziuni multiple: acestea pot apărea simultan sau succesiv, în regiuni diferite ale corpului după expunerea la medicamentul incriminat.
4. Varianta buloasă de eritem fix postmedicamentos: reprezintă o formă extrem de rară în care se dezvoltă plăci eritemato-violacee ce suprapun bule flasce sau vezicule care se pot rupe și conduc la formarea de eroziuni și cruste. Pot fi prezente simptome sistemice precum stare de rău, febră, artralgi și este mai frecvent asociat consumului de sulfonamide antibacteriene și antiinflamatoarelor nonsteroidiene. În contrast cu SJS/NET, în varianta buloasă a eritemului fix postmedicamentos este cruțată afectarea mucoasei orale, iar evoluția clinică este favorabilă după întreruperea terapiei.
5. Varianta non-pigmentară a fost descrisă la un număr redus de pacienți, cel mai frecvent asociată cu administrarea de pseudoefedrină. Tabloul clinic este constituit dintr-o singură placă sau multiple plăci

discontinuation of the therapy, the resolution of lesions occurs spontaneously within 7-10 days, with residual post-inflammatory hyperpigmentation. Upon re-exposure, the lesions reappear in the same regions but can also develop in other areas. After multiple episodes, fixed drug eruption can resemble the appearance of generalized bullous diseases (TEN/SJS).

Clinical variants

Fixed drug eruption can present with various clinical variants, including:

1. Erythema multiforme-like: lesions resembling target lesions seen in erythema multiforme. In contrast to erythema multiforme, the central color of the lesions in the erythema multiforme-like variant is darker.
2. Generalized variant: diffuse distribution throughout the body. The lesions can be numerous and affect multiple body regions simultaneously.
3. Fixed drug eruption with multiple lesions: these can appear simultaneously or successively in different regions of the body after exposure to the implicated drug.
4. Bullous variant of fixed drug eruption: an extremely rare form characterized by the development of erythematous-violaceous plaques that overlay flaccid or vesicular blisters, which can rupture and result in erosions and crusts. Systemic symptoms such as malaise, fever, and arthralgia can be present, and it is more frequently associated with the use of antibacterial sulfonamides and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In contrast to SJS/TEN, in the bullous variant of fixed drug eruption, the involvement of the oral mucosa is spared, and the clinical course is favorable after the discontinuation of the therapy.
5. Non-pigmentary variant: described in a small number of patients, most commonly associated with the administration of pseudoephedrine. The clinical picture consists of a single or multiple well-demarcated erythematous plaques that

eritematoase, bine delimitate care se vindecă fără persistența hiperpigmentărilor postinflamatorii. [3,9]

heal without residual post-inflammatory hyperpigmentation. [3,9]

Prezentare de caz

Descriem cazul clinic al unei paciente în vârstă de 59 ani, cu numeroase comorbidități care s-a prezentat pentru apariția unei erupții alcătuite din multiple plăci eritemato-violacee, bine delimitate, situate la nivelul trunchiului și al brațelor, în evoluție de aproximativ 2 luni.

În ceea ce privește antecedentele personale patologice reținem: surditate bilaterală de transmisie, ICC clasa 2 NYHA, ateromatoză carotidiană bilaterală fără semnificație hemodinamică, regurgitare mitrală și tricuspidiană ușoară, HTA grad 2 risc intermediar, istoric de TEP și TVP, trombofilie complexă, talasemie minoră, hipotiroidism.

Terapia de fond a pacientei a fost constituită din multiple clase de medicamente (tabelul 3.)

Precizăm dificultatea efectuării anamnezei, pacienta suferind de surditate bilaterală de transmisie. Astfel, comunicarea s-a realizat prin intermediul limbajului scris și al rudelor, evidențiind o posibilă corelație între debutul leziunilor și administrarea unui tratament gastroenterologic cu antispastice și inhibitori de pompă de protoni.

La examenul clinic general nu au fost decelate modificări, iar examenul clinic dermatologic a relevat plăci eritemato-violacee, multiple, bine delimitate, localizate la nivelul trunchiului și al brațelor (Figura 1, Figura 2).

Case presentation

We describe the clinical case of a 59-year-old patient with numerous comorbidities who presented with an eruption consisting of multiple well-demarcated erythematous-violaceous plaques on the trunk and arms, evolving for approximately 2 months.

Regarding the personal medical history, the following conditions are noted: bilateral conductive hearing loss, NYHA class 2 congestive heart failure, bilateral carotid atheromatosis without hemodynamic significance, mild mitral and tricuspid regurgitation, grade 2 hypertension with intermediate risk, history of pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), complex thrombophilia, minor thalassemia, and hypothyroidism.

The patient's background therapy consisted of multiple classes of medications (Table 3).

We note the difficulty in obtaining a medical history, as the patient had bilateral conductive hearing loss. Thus, communication was facilitated through written language and family members, highlighting a possible correlation between the onset of lesions and the administration of gastroenterological treatment with antispasmodics and pantoprazole.

During the general clinical examination, no abnormalities were detected, and the dermatological examination revealed erythematous-

Tabel 3. Medicația de fond a pacientei

Levotiroxină	Hidroclorotiazida	Olmesartan medoxomil / amlodipine	Atorvastatină
Acenocumarol	Pantoprazol	Antiagregant plachetar (Thrombo ASS).	Bioflavonoide (Detralex)

Table 3. Background Medication of the patient

Levothyroxine	Hydrochlorothiazide	Olmesartan medoxomil/ amlodipine	Atorvastatin
Acenocoumarol	Pantoprazole	Platelet aggregation inhibitor (Thrombo ASS)	Bioflavonoids (Detralex)



Figura 1. Manifestări clinice în eritemul fix postmedicamentos

Figure 1. Clinical manifestations in fixed drug eruption

Au fost efectuate investigații paraclinice precum analize de laborator care nu au decelat valori modificate.

Date clinice coroborate cu datele anamnestice au ridicat suspiciunea de eritem fix postmedicamentos și s-a decis efectuarea biopsiei cutanate. Piesa a fost prelevată și îndrumată pentru efectuarea examenului histopatologic în vederea stabilirii conduitei terapeutice.

Examenul histopatologic a relevat dermatită vacuolară de interfață, asociind prezența corpurilor apoptotici și a inflamației cronice (Figura 3).

De asemenea, examenul histopatologic a decelat keratinocite apoptotice, vacuolizările



Figura 2. Manifestări clinice în eritemul fix postmedicamentos

Figure 2. Clinical manifestations in fixed drug eruption

violaceous plaques, multiple, well-demarcated, located on the trunk and arms (Figure 1, Figure 2).

Laboratory tests were performed, but no significant abnormalities were found. Clinical findings, in combination with the patient's history, raised suspicion of fixed drug eruption, which was confirmed by histopathological examination. However, the identification of a specific implicated medication was not possible, which led to the administration of symptomatic corticosteroid treatment with a favorable outcome.

Other diagnostic methods used include provocation testing: systemic (oral) and topical (patch testing), which can aid in identifying the causative medication when multiple medications are suspected or when the patient's history is unclear. Oral provocation testing is preferred as it replicates the conditions of exposure, but it is contraindicated in patients with generalized fixed drug eruption (due to the high risk of severe adverse reactions). The testing starts with a dose that is one-tenth of the therapeutic dose administered 2-4 weeks after lesion resolution, and the dose is gradually increased at intervals of 12-24 hours. Oral provocation testing is considered positive when the eruption appears at previously latent sites of fixed drug eruption. Patch testing is considered safe as the eruption is localized and is performed when there is a history of generalized fixed drug eruption or when the patient refuses oral testing. [11]

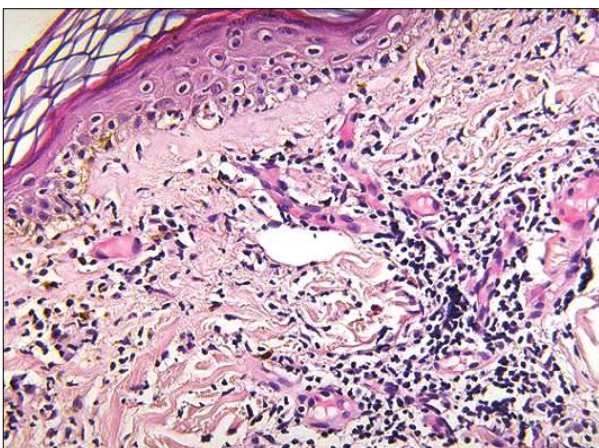


Figura 3. Dermatită vacuolară de interfață, corpi apoptotici, inflamație cronică, HE 40x

Figure 3. Vacuolar interface dermatitis, apoptotic bodies, chronic inflammation, HE 40x

stratului bazal, inflamație cu rare eozinofile și incontinență pigmentară (Figura 4).

În urma acuzelor pacientei, istoricului consumului de medicamente și manifestărilor clinice, a fost ridicată suspiciunea de eritem fix postmedicamentos, confirmat prin examen histopatologic. Deși datele clinice și paraclinice susțin diagnosticul de eritem fix postmedicamentos, identificarea unui anumit medicament incriminat a fost imposibilă, motiv pentru care s-a administrat tratament simptomatic corticosteroid cu evoluție favorabilă.

Alte metode de diagnostic utilizate sunt reprezentate de testele de provocare: sistemice (pe cale orală) și topice (testare de tip patch) care pot facilita identificarea medicamentului atunci când sunt suspectate multiple medicamente sau în momentul în care istoricul pacientului este neclar. Sunt preferabile metodele de provocare orală deoarece reproduc condițiile expunerii, însă acestea sunt contraindicate în cazul pacienților cu eritem fix postmedicamentos de tip generalizat (riscul reacțiilor adverse severe este ridicat). Se administrează o zecime din doza terapeutică la un interval între 2-4 săptămâni de la remisia leziunilor și este crescută progresiv doza la 12-24 ore. Testul de provocare orală este considerat pozitiv atunci când se manifestă erupția la nivelul leziunilor latente de eritem fix postmedicamentos. Testarea de tip patch este considerată sigură întrucât erupția este localizată și se efectuează când există istoric de eritem fix postmedicamentos generalizat sau în momentul în care pacientul refuză testarea pe cale orală. [11]

Diagnostic diferențial

Eritemul fix postmedicamentos prezintă similitudini cu alte patologii și este necesară diferențierea luând în considerare numărul, distribuția și morfologia leziunilor. Astfel diagnosticul diferențial se realizează cu:

1. Maladii buloase autoimune precum Sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică fiindcă pot prezenta anumite elemente comune (în cadrul acestora leziunile nu sunt atât de bine delimitate și au predispoziția de a conflua, simptomele sistemice sunt dominante, iar evoluția bolii este rapid progresivă).

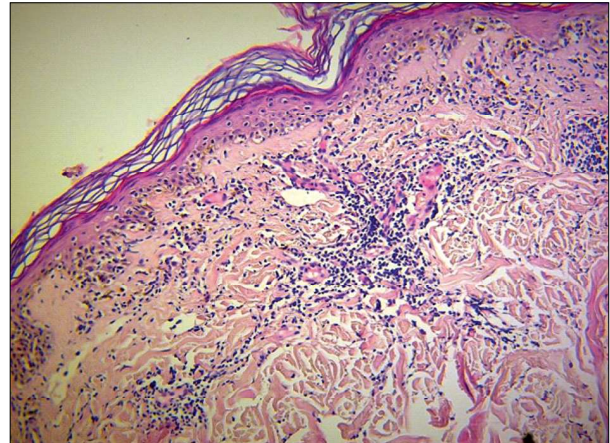


Figura 4. Keratinocite apoptotice, vacuolizarea stratului bazal, inflamație cu rare eozinofile, incontinență pigmentară, HE 100x

Figure 4. Apoptotic keratinocytes, basal layer vacuolization, inflammation with rare eosinophils, pigmentary incontinence, HE 100x

Differential diagnosis

Fixed drug eruption shares similarities with other conditions, and differential diagnosis is necessary, considering the number, distribution, and morphology of the lesions. The differential diagnosis includes:

1. Autoimmune bullous diseases such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, as they may exhibit some common features (although the lesions are not as well-demarcated and tend to coalesce, systemic symptoms are dominant, and the disease course is rapidly progressive).
2. Erythema multiforme: a hypersensitivity reaction to certain medications, infections, or other factors, characterized by target-like lesions. In erythema multiforme, the lesions have a symmetric appearance and tend to affect mucous membranes.
3. Bullous pemphigoid: Involvement of bullous pemphigoid presents with pruritic inflammatory plaques, progressing to extensive lesions with tense blisters that rupture and heal without scarring. The skin biopsy reveals a lymphocytic and neutrophilic inflammatory infiltrate, and direct immunofluorescence examination

2. Eritemul polimorf: acesta reprezintă o reacție de hipersensibilitate la anumite medicații, infecții sau alți factori și sunt caracteristice leziunile sub formă de țintă. În cazul eritemului polimorf leziunile au manifestare simetrică și tind să afecteze membranele mucoase.
3. Pemfigoid bulos: Leziunile de pemfigoid bulos apar la pacienți vârstnici și debutază cu plăci inflamatorii pruriginoase, evoluând spre leziuni extinse cu bule în tensiune care tind să se rupă și să se vindece fără cicatrici. Biopsia leziunilor evidențiază infiltrat inflamator limfocitar și neutrofilic, iar examenul de imuno-fluorescență direct relevă depozite liniare de IgG de-a lungul membranei bazale, absente de altfel în leziunile de eritem fix postmedicamentos.
4. Parapsoriazisul în plăci mari.

Management

Din prisma asocierii comorbidităților, pacientei nu i s-a putut opri medicația de fond. Deși datele clinice și paraclinice susțin diagnosticul de eritem fix postmedicamentos, identificarea unui anumit medicament incriminat a fost imposibilă, motiv pentru care a fost administrat tratament sistemic simptomatic corticosteroid cu evoluție favorabilă. Evoluția leziunilor a fost favorabilă, cu remisia plăcilor eritematoviolacee, fără apariția unor leziuni noi, însă cu hiperpigmentare reziduală postinflamatorie (Figura 5).

Cel mai important aspect în managementul Eritemului fix postmedicamentos este încetarea și evitarea consumului terapiei incriminate sau a medicamentelor înrudite din punct de vedere chimic. În principiu, tratamentul este simptomatic și este ținut înspre ameliorarea pruritului.

- Pentru pacienții cu o singură leziune sau un număr redus de leziuni se recomandă cortico-terapie topică și anhistaminice sistemice (pentru 7-10 zile, 2 aplicații/zi)
- Pentru pacienții cu variante atipice, generalizate se recomandă cură scurtă de corticoizi sistemici (prednisone între 0,5 și 1 mg/kg/zi timp de 3-5 zile), deși lipsesc studii care să dovedească utilizarea lor. [11]



Figura 5. Hiperpigmentare postinflamatorie reziduală
Figure 5. Residual post-inflammatory hyperpigmentation

shows linear deposits of IgG along the basement membrane, which are absent in fixed drug eruption lesions.

4. Large plaque parapsoriasis.

Management

Due to the patient's comorbidities, the background medication could not be discontinued. Although clinical and paraclinical data supported the diagnosis of fixed drug eruption, the identification of a specific implicated medication was not possible, leading to the administration of symptomatic systemic corticosteroid treatment with a favorable outcome. The lesions improved, with the resolution of erythematous-violaceous plaques without the development of new lesions, but with residual post-inflammatory hyperpigmentation.

The most important aspect in managing fixed drug eruption is the cessation and avoidance of the implicated therapy or chemically related medications. In general, treatment is symptomatic and aims to alleviate pruritus.

Concluzii

Eritemul fix postmedicamentos este o entitate mai puțin frecvent întâlnită în rândul reacțiilor postmedicamentoase. Manifestările clinice cutanate sunt dificil de diagnosticat din cauza aspectului heterogen, fiind necesar un grad înalt de suspiciune (cu precădere în contextul în care nu poate fi depistat cu ușurință istoricul bolii și consumul de medicamente). Acest lucru indică necesitatea de a crește conștientizarea cu privire la această afecțiune.

- For patients with a single lesion or a limited number of lesions, topical corticosteroids and systemic antihistamines are recommended for 7-10 days, with two applications per day.
- For patients with atypical or generalized variants, a short course of systemic corticosteroids (prednisone at a dose of 0.5-1 mg/kg/day for 3-5 days) is recommended, although there is a lack of studies supporting their use. [11]

Conclusions

Fixed drug eruption is a less common entity among drug reactions. The cutaneous clinical manifestations are challenging to diagnose due to their heterogeneous appearance, requiring a high degree of suspicion, especially in cases where the disease history and medication use cannot be easily identified. This highlights the need to raise awareness of this condition.

Bibliografie / Bibliography

1. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in patients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256:3358.
2. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765.
3. Wong A, Seger DL, Lai KH, et al. Drug Hypersensitivity Reactions Documented in Electronic Health Records within a Large Health System. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1253.
4. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:833.1
5. Jhaj R, Asati DP, Chaudhary D. Fixed drug eruption due to levocetirizine. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7:109.
6. Lellig E, Mouton-Faivre C, Abs D, Bursztejn AC. Fixed drug eruption after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10:1922.
7. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 2007; 17:201.
8. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:317.
9. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008; 158:1230.
10. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:142.
11. Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:539.

12. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:66.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Olguța Anca Orzan
Clinica de Dermatologie Oncologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
olguta@gmail.com

Correspondance address: Olguța Anca Orzan
Department of Dermatology and Allergology, Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.
olguta@gmail.com