

*Országos Bőr-Nemikórtani Intézet<sup>1</sup> (főigazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)  
és a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika<sup>2</sup> (igazgató: Horváth  
Attila dr. egyetemi tanár) közleménye*

## Disulfiram szenzibilizáció klinikai esete

### A clinical case of disulfiram sensitivity

TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.<sup>1</sup>, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.<sup>2</sup>, HORVÁTH ATTILA DR.<sup>1,2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők Esperal (tetraethylthiuramdisulfid – TETD) beültetést követő urticaria acuta kivizsgálása során tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) szenzibilizációt igazoltak. Közleményükkel a keresztreakció kiváltotta klinikai tünetek lehetőségére hívják fel a figyelmet.

#### Kulcsszavak:

**Esperal (tetraethylthiuramdisulfid)  
- TMTD (tetramethylthiuramdisulfid)  
szenzibilizáció - urticaria acuta**

#### SUMMARY

Authors identified and verified TMTD (tetraethylthiuramdisulfide) sensitivity at patient with acute urticaria who earlier had a preceding Esperal (tetramethylthiuramdisulfide) implantation. This publication intends to call the attention to those new clinical symptoms induced by this cross reaction.

#### Key words:

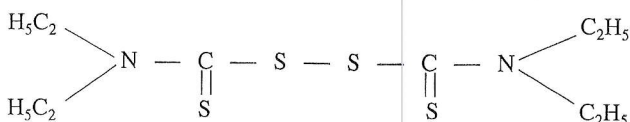
**Esperal (tetraethylthiuramdisulfide)  
- TMTD (tetramethylthiuramdisulfide)  
- sensitisation - urticaria acute**

Disulfiram (tetraethylthiuramdisulfid) Antaethyl (Esperal) (1. ábra) kezelést, melynek hatásmechanizmusa, hogy az alkohol intermedier metabolizmusát az acetaldehyd fokoz megállítja 1948-ban Held és Jakobson vezette be az alkoholbeteg kezelésében (14).

A szer a máj acetaldehyd dehidrogenase aktivitását gátolja, így kompetitíve antagónizálja a nikotinsavamid-adenin-dinukleotid kötődését az enzim aktív helyén. Ezzel a hatásával eléri, hogy a disulfiram előkezelteknél az acetaldehyd koncentráció a kontroll csoporthoz viszonyítva 5–10 szeres legyen. Napi 0,5–1,0 g disulfiram szedés

1. ábra

#### Disulfiram-tetraethylthiuramdisulfid (TETD)



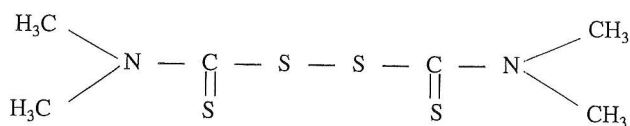
eredményezi, hogy 5–10 perccel az alkoholfogyasztás után az akut acetaldehydmérgezés tüneteiként arcpirolás, szemkidülledés, szapora légzés, szívdobogás, szédülés, émelygés, hányás jelentkezhet (14).

A kezelés modern formája, az Esperal néven implantátumként történő alkalmazás, mely fejlett nyugati államokban 1955-től rutin terápia. Az 1,0 g (sterilizált disulfiram) implantátum 6–8 hónapos folyamatos hatást biztosít (15, 17).

Disulfiram per os fogyasztását követően fix gyógyszerexanthemát és feltehetően toxikus hatásként acné megjelenését is leírják (7, 8). A szer kémiai konfigurációját tekintve csaknem teljesen azonos a TMTD (tetramethylthiuramdisulfid) gumiakcelátorral (2. ábra).

2. ábra

#### TMTD = tetramethylthiuramdisulfid



A két szer keresztreakciói az irodalom alapján ezideig ekzemás reakciók formájában ismertek (9, 12, 13, 17, 18, 23, 24).

Az esetet, első hazai közleményként és az urticaria tüneteit provokáló szenzibilizáció miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

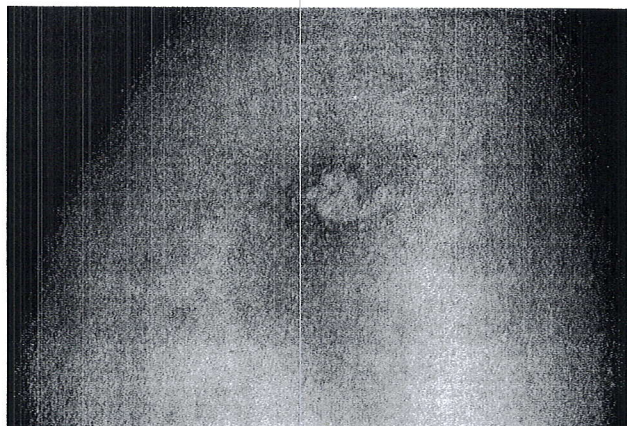
#### Esetismertetés

S. G. 21 éves férfit, anamnézisében tonsillectomia, perforált appendicitis, depressio, gastritis szerepel. Aetilismus miatt pszichiátriai kezelés alatt áll, 12 éves korától már 2 alkalommal jelentkezett urticariás reakciója.

Laboratóriumi vizsgálatok lényeges eltérést nem mutattak.

A beteg felvételét megelőzően 2 hónappal aetilismus miatt Esperal implantátumot kapott, az implantátum területe napok múltán beszűrődött, phlegmone alakult ki, majd sebészeti eltávolítás történt, melynek hege felvételtkor is látható volt (3. ábra).





3. ábra  
Kilökődött Esperal implantátum hege

A beültetést követően arcán acne jelentkezett, illetve az Esperal beültetést követő 3. héttől naponta nagyelemű urticaria lépett fel arc-, ajak oedema társulással. Urticaria alkalmanként 24 órát meghaladóan is fennállt.

Hospitalizáció során epicutan próbák (Magyar sor) lanolin, perubalsam,  $HgCl_2$ , Hg (II)-amidochloratum és TMTD mix szenzibilizációt igazoltak 24, 48 és 78 órás értékelésben folyamatosan erősödő bőrreakciókkal.

#### 1. táblázat

**TMTD mix** (összetevő allergének)

**TMTM** = tetramethylthiurammonosulfid

**TMTD** = tetramethylthiuramdisulfid

**TETD** = tetraethylthiuramdisulfid

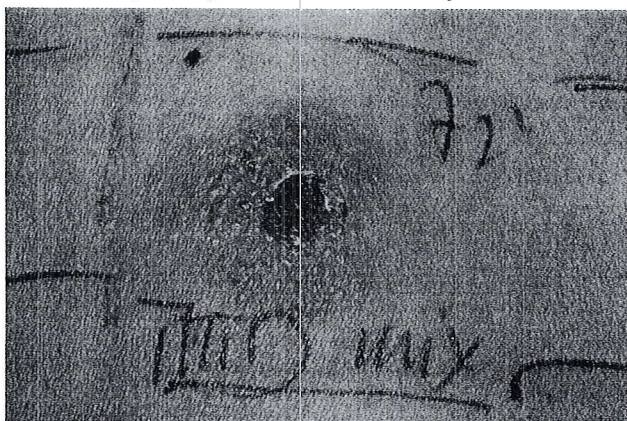
**DPTT** = dipentamethylthiuramtetrasulfid

TMTD mix (1. táblázat) epicutan próba 72 órás értékelésekor is igen erős infiltrációt mutatott (4. ábra) és a további két nap során változatlan erősséggel fennállt.

7 hónap múltán a már több hónapja tünetmentes beteg ismételt epicutan tesztelése a TMTD mix allergénkomplexum mellett tiszta TMTD (2% vaselinben) -vel is megtörtént.

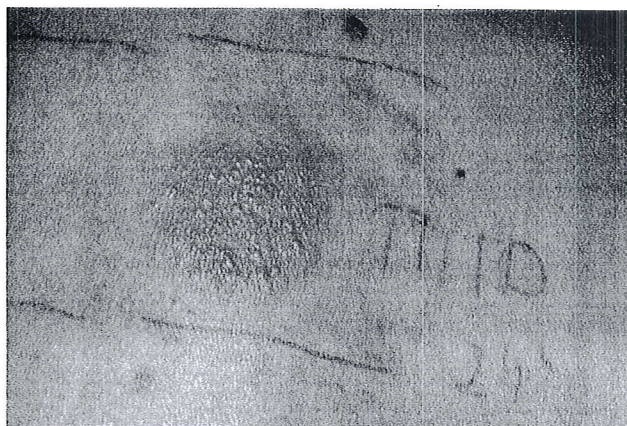
#### 4. ábra

TMTD mix epicutan próba 72 órás bőrreakciója



A TMTD mix mellett a tiszta TMTD epicutan próba is +++ erősű reakciója már 24 órától észlelhető volt (5. a., b. ábra).

További vizsgálatként scarifikált bőrfelületre a Disulfiram por vizet oldatát vittük fel [Bandmann szerint (2)], ahol is korai reakciót 20 perces expozícióval nem észleltünk, ugyanakkor 24, 48 órában a scarifikált felületen nedvedző ekzema lépett fel, testszerte jelentkező kisélemű urticaria kíséretében (6. ábra).



5/a. ábra  
TMTD epicutan próba 24 órás bőrreakciója

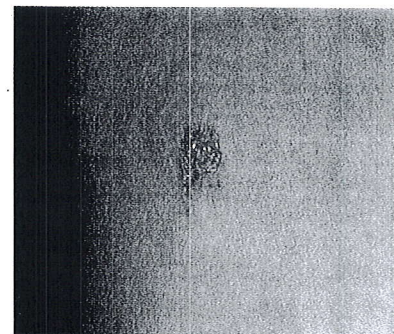


5/b. ábra  
TMTD epicutan próba 72 órás bőrreakciója

#### 2. táblázat

**Disulfiram kiváltott bőrreakciók thiuram túlérzékeny betegen**

1. Jorgensen K. O. (1949) kontakt dermatitis (12)
2. Pirila V. (1957) kontakt dermatitis (17)
3. Wilson H. (1962) kontakt dermatitis (24)
4. Von Ketel W. G. (1968) kontakt dermatitis (13)
5. Lachapelle J. M. (1975) kontakt dermatitis (15)
6. Web P. K. (1979) kontakt dermatitis (23)
7. Goitle M. és mtsai. (1981) kontakt dermatitis (9)
9. Rebandel P. és mtsa. (1996) kontakt dermatitis (18)



6. ábra  
Disulfiram por  
scarificacios próba  
48 órás bőrreakciója



A per os tesztekben a TMTD pozitív epicutan próbák eseteiben várható erős általános reakciók miatt eltekintettünk (9, 11).

## Megbeszélés

A Disulfiram kiváltotta szenzibilizációs reakciók 1949-től ismertek (2. táblázat). Az implantátumok alkalmazásával a szer által provokált toxikus tünetek az esetek közel 50%-ban lokális gyulladásos reakciókkal, illetve a beültetett tabletták különböző százalékban észlelt kilökődésével jelentkeznek. Ezen utóbbi reakciók az implantáció kellő mélysége esetén többnyire elkerülhetők (18, 15, 18). Toxikus mellékhatásként észleltek acne tüneteit is (7). Az ezideig közölt esetekben a szenzibilizáció kialakulására jellemző az – alkalmanként szisztémásan is fellépő – kontakt dermatitis, egy esetben fix gyógyszerexanthemat is megfigyeltek (7, 8, 10, 12, 13). Az ekzémás reakció többnyire a második, illetve a harmadik implantáció során jelentkezik, és az implantátum kilökődésével társulhat (15, 18). A beteg per os tesztelesekor a disseminált kontakt ekzema kifejlődése az egyidejű TMTD szenzibilizáció esetében várható.

A két szer (TETD és TMTD) közötti keresztreakció a szakirodalomban jól ismert. A keresztreakciót a két anyag hasonló, illetve csaknem azonos kémiai konfigurációja indokolja. Természetesen a keresztreakció elindulhat a TMTD részéről kialakult túlérzékenységi reakcióval, hisz az allergen megjelenésére a gumiakcelerator előforduláson túl még számos lehetőség van (pl. fungicidek, rovarirtók), illetve a szert antifermentatív hatása miatt kozmetikumok, főzelékek, gyümölcsök, jamok is tartalmazhatják (1, 4, 5, 6, 16, 19, 20, 21). Saját esetünkben feltehetően a már korábban kialakult TMTD szenzibilizáció eredményezte az első implantátum azonnali kilökődését, illetve a társult urticariás reakciót, ami a szer maradványainak eliminálódása után regrediált, de a scarifikációs teszt minimális hatására fellobbant.

## IRODALOM

1. Adams R. M., Manchester R. D.: Allergic contact dermatitis to Maneb in a housewife. *Contact Dermatitis* (1982) 8, 271.
2. Bandmann H. J., Dohn W.: Die Epicutantestung. München Verlag, J. Bergmann (1967) 274.

3. Coperman P. W. M.: Toxic epidermal necrolysis caused by skin hypersensitivity to monosulfiram. *Br. Med. J.* (1968) 1, 623–624.
4. Cronin E.: *Contact Dermatitis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York (1980) 28.
5. Dick D. C., Adams R. H.: Allergic contact dermatitis from monosulfiram (Tetmosol) soap. *Contact Dermatitis* (1979) 5, 199.
6. Ellis C. N., Mitchell A. J., Beardsley G. R.: Tar gel interaction with disulfiram. *Arch. Dermatol.* (1979) 115, 1367–1368.
7. Fisher A. A.: Systemic eczematous "contact-type" dermatitis medicamentosa. *Annals of Allergy* (1966) 24, 406–420.
8. Fisher A. A.: *Contact dermatitis*. 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia (1973) 358–359, 626.
9. Goitre M., Bedello P. G., Cane D.: Allergic dermatitis and oral challenge to tetramethylthiuram disulphide. *Contact Dermatitis* (1981) 7, 272–273.
10. Haddock N. F., Wilkin J. F.: Cutaneous reactions to lower aliphatic alcohols before and during disulfiram therapy. *Arch. Dermatol.* (1982) 118, 157–159.
11. Van Hecke E., Vermander F.: Allergic contact dermatitis by oral disulfiram. *Contact Dermatitis* (1984) 10, 254.
12. Jorgensen K. O.: Ekzem nach externer Einwirkung von Antabus. *Zit. Z. Haut-und Geschl. – Kr.* (1949) 73, 328.
13. Van Ketel W. G.: Rubber, alcohol and eczema. *Dermatologica* (1968) 136, 442–444.
14. Knoll J.: *Gyógyszertan*. Medicina Könyvkiadó, Budapest (1993) 90.
15. Lachapelle J. M.: Allergic 'contact' dermatitis from disulfiram implants. *Contact Dermatitis* (1975) 1, 218–220.
16. Nater J. P., Terpstra H., Bleumink E.: Allergic contact sensitization to the fungicide Maneb. *Contact Dermatitis* (1982) 8, 271.
17. Pirilä V.: Dermatitis due to rubber. *Acta Dermato-venerologica. Proceedings of the 11th nation Congress of Dermatology.* (1957) Vol. 11, 252.
18. Rebandel P., Rudzki E.: Secondary contact sensitivity to TMTD in patients primarily positive to TETD. *Contact Dermatitis* (1996) 35, 48.
19. Schubert H.: Contact dermatitis to sodium-methyldithiocarbamate. *Contact Dermatitis* (1978) 4, 370–371.
20. Shelley W. B.: Golf-course dermatitis due to thiuram fungicide. Cross-hazards of alcohol, disulfiram and rubber. *Journal of the American Medical Association* (1964) 188, 415–417.
21. Stoll D., King L. E.: Disulfiram-alcohol skin reaction to beer-containing shampoo. *Jama* (1980) 244, 2045.
22. Taylor J. S.: Rubber. in *Contact Dermatitis*. ed. Fisher A. A. Lea and Febiger, Philadelphia (1986) 603–643.
23. Webb P. K. és mtsai.: Disulfiram hypersensitivity and rubber contact dermatitis. *JAMA* (1979) 241, 2061.
24. Wilson I. I.: Side-effects of disulfiram. *Br. Med. J.* (1962) 2, 1610–1611.

Érkezett: 1997. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 1997. 08. 04.