První případ nitrofurantoinem indukované toxické epidermální nekrolýzy?

MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Hana Řihová¹, MUDr. Michaela Wilková^{1,2}, MUDr. Markéta Hanslianová³, MUDr. Jitka Kyclová⁴, prof. MUDr. Pavel Brychta, CSc.^{1,2}

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

³Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

⁴Ústav patologie FN Brno

Nitrofurantoin zaznamenává v poslední dekádě výraznou renezanci v používání. Za touto skutečností stojí zejména narůstající rezistence potenciálně patogenních mikroorganismů způsobující infekci močového systému. Toxická epidermální nekrolýza představuje vystupňovanou alergickou reakci, která se dominantně manifestuje v oblasti kůže a sliznic rozsáhlou exfoliací. Ve většině případů je tento stav navozen užíváním některého z medikamentů. Dnes je známo již více než 150 preparátů, které mohou indukovat rozvoj toxické epidermální nekrolýzy. I přes důkladnou analýzu dostupných databází (Pubmed, Scopus, Web of Science) se nám nepodařilo nalézt ucelenou kazuistiku, která by rozvoj tohoto syndromu po požití nitrofurantoinu popisovala.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, nitrofurantoin.

The first case of nitrofurantoin-induced toxic epidermal necrolysis?

Nitrofurantoin has experienced a significant renaissance in use in the past decade. This is particularly due to the increasing resistance of potentially pathogenic microorganisms causing urinary tract infection. Toxic epidermal necrolysis represents an escalated allergic reaction that is predominantly manifested by extensive exfoliation in the area of the skin and mucosae. In the majority of cases, this condition is brought about by the use of some of the medications. Currently, there are over 150 products which are known to be capable of inducing the development of toxic epidermal necrolysis. Despite a thorough analysis of available databases (Pubmed, Scopus, Web of Science), we have failed to find a single case report that would describe the development of this syndrome following the use of nitrofurantoin.

Key words: toxic epidermal necrolysis, nitrofurantoin.

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) představuje nejzávažnější polékovou toxoalergickou reakci patřící do skupiny tzv. Burn-like syndromů. Základním klinickým projevem TEN je různě rozsáhlá kožní a slizniční exfoliace na minimálně 30 % TBSA (total body surface area), která je způsobena masivní indukci apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce (1). Tato reakce je podkladem jednoho z nejdůležitějších klinických projevů tohoto onemocnění, tzv. pseudo-Nikol-

ského fenoménu (2). Jedná se o volný pohyb dvou vrstev proti sobě (epidermis a dermis) způsobený pouze drobným tlakem na kůži. Poprvé tento syndrom popsal v roce 1956 Alan Lyell, proto se pro TEN používá také pojmenování Lyellův syndrom.

Dnes je známo okolo 200 preparátů, které mohou vyvolat toto onemocnění, přesto existuje asi 5–10 % případů, u kterých se nepodaří identifikovat žádný medikament v anamnéze pacienta. V rozsáhlých epidemiologických studiích

jsou z pohledu antimikrobiálních preparátů nejčastěji zmiňovány *trimetoprim-sulfamethoxazol* nebo aminopeniciliny (3). Naopak relativně bezpečnější preparáty z pohledu rozvoje TEN jsou např. tetracykliny. U antifungálních preparátů je největší množství případů zaznamenáno po podání flukonazolu, nicméně recentní studie popisuje případ rozvoje TEN v průběhu terapie vorikonazolem (4).

Co se týká samotného nitrofurantoinu, je situace značně nepřehledná. Tento příspěvek byl

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2016; 10(4): 197–200

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2016

Obr. 1. Histologický obraz TEN: postupné rozvolňování v oblasti dermoepidermální junkce způsobené apoptózou

doposud popsán v rozvoji Stevens-Johnsonova syndromu, což je syndrom, který mnozí autoři označují jako mírnější kontinuum pro TEN a také v případě tzv. DRESS syndromu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (5). V rámci FDA (Food and Drug Administration) byl za období 2004–2012 byl hlášen rozvoj TEN po podání nitrofurantoinu pouze v jednom případě. V rámci Evropy TEN v souvislosti s terapií nitrofurantoinem nebyl doposud jednoznačně zaznamenán. V následující kazuistice prezentujeme případ rozvoje TEN u pacientky medikující nitrofurantoin pro močovou infekci. I když primární stratifikace rizika úmrtí dosahovala 58,3 % dle SCORTEN, podařilo se pacientku cílenou imunomodulací, precizní mikrobiologickou surveillancí a aplikací tzv. moderních krytů ve wound-managementu zachránit.

Kazuistika

V průběhu června 2015 byla na naši kliniku přeložena pacientka s primárním podezřením na toxickou epidermální nekrolýzu. Podle detailního studia jednotlivých preparátů, které pacientka medikovala v daném období, byl jediný preparát, který mohl způsobit rozvoj tohoto syndromu, nitrofurantoin.

Při primárním ošetření byly během celkové anestezie na operačním sále zajištěny invazivní vstupy, celkový rozsah primární exfoliace byl 40 % TBSA (total body surface area). Dominantně byly plochy lokalizovány na dorzálních partiích těla. V době přijetí byly již plochy v postupné progresi hloubky s velmi sporným kapilárním návratem (ten je při čerstvých lézích u pacientů s TEN zachován, vzhledem k dobré perfuzi v oblasti subdermálního a subpapilárního plexu). Rovněž byla vzhledem k absenci jakéhokoliv krytu velmi suspektní lokální kolonizace/infekce. Současně byl proveden odběr 2 biotických vzorků na histologickou confirmaci postižení (Obr. 1).

Klinicky se jevila TEN jako velmi pravděpodobná, byl přítomen pseudo-Nikolského fenomén. Během prvních dní hospitalizace dochází, díky systémové toxicitě, i přes terapii k progresi onemocnění a rozšíření exfoliováných ploch na 60 % TBSA. Je také postižena sliznice dutiny ústní a pochvy. Dle primárního skórovacího systému dosáhla pacientka na SCORTEN 4. Podle tohoto skórovacího systému je mortalita 58,3 %.

Vzhledem k intenzitě propagace čerstvých lézí byla TEN již v amplifikační fázi, proto bylo nutné promptní zahájení imunosupresivní terapie a aplikace IVIG (intravenózní imunoglobuliny). Pacientka při přijetí již medikovala kortikosteroidy, imunosupresivní terapie byla doplněna cyklosporinem A v dávce 5 mg/kg a den. V kortikosteroidech bylo pokračováno s postupnou redukcí jejich dávky. Pravidelnou imunologickou monitorací bylo dosaženo cílové redukce CD4+ subpopulace lymfocytů. Následně se cyklosporin A spolu s IVIG vysadily a započala fáze imunostimulace preparátem Imunor (transferendi factor suillus). Imunostimulační fáze je velmi důležitá zejména z pohledu redukce počtu potenciálně patogenních mikroorganismů, a tedy frekvenci výskytu infekčních komplikací.

Infekční komplikace

Při přijetí u pacientky dominovala infekce močového systému (UTI) způsobená kmenem *Enterobacter cloacae*. Tento infekční byl sanován meropenemem. Dále byla opakovaná pozitivita hemokultury (CR-BSI), jako patogen byl identifikován koaguláza negativní *Staphylococcus*. Po nasazení vankomycinu byl stav postupně upraven. V oblasti exfoliováných ploch probíhala mikrobiologická surveillancí kombinací otiskové a stěrové metody. Byla detekována multipatogenní kolonizace/infekce kmeny *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Candida albicans*. Do medikace se zařadil také flukonazol, i když byly hodnoty mannanu opakovaně negativní. Infekce gramnegativními tyčkami byly zvládnuty meropenemem.

Lokální péče

Lokální péče představuje minimálně stejně důležitou část léčby jako systémová imunoprese. Správně volená lokální péče redukuje množství infekčních epizod v oblasti exfoliováných ploch a podpoří adekvátní fázový posun

v hojení rány. Nutno podotknout, že plocha se hojí většinou pomaleji než podobně hluboká popálenina, což je zapříčiněno zejména podáváním kortikosteroidů. Přesto při adekvátním wound-managementu bezprostředně po vytvoření primárních lézí je délka reepitelizace okolo 12–15 dní. Převazy je nutno provádět pro výraznou bolestivost v celkové anestezii.

Vzhledem k suspektní lokální infekci, která se také confirmovala při semikvantitativní mikrobiologické surveillancí v oblasti exfoliováných ploch, byla při primárním ošetření aplikována lokálně 3 % mast s chloramfenikolem. Při dalších převazech již bylo toto antibiotikum nahrazeno pokročilými kryty s obsahem stříbra (Mepilex® Ag, Mölnlycke Health Care). To umožnilo nejen eradikovat PPM z oblasti ploch, ale také lepší mikrobiologickou kontrolu v období mezi jednotlivými převazy. Postup v hojení během jednotlivých převazů je znázorněn na obrázku 2–4.

Interní komplikace

Během hospitalizace se u pacientky i přes chronicky medikující betablokatory rozvinula fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, vzhledem k nově zjištěné subklinické tyreotoxikóze byl před podáním amiodaronu upřednostněn digoxin. U pacientky nasazena také tyreostatika. Nedochází ovšem k verzi rytmu, nicméně pacientka byla dále eufrekvenční.

Diskuze

Nitrofurantoin je chemoterapeutikum ze skupiny nitrofuránů, do klinické praxe byl zaveden v roce 1953, tedy dříve než byl popsán syndrom toxické epidermální nekrolýzy. Již tehdy byl výhradně používán v terapii močových infekcí. Stejná indikace mu zůstala dodnes, jeho použití je tedy v terapii nekomplikovaných infekcí močových cest a jako profylaxe u pacientů s rekurentními infekcemi močových cest. Jeho použití v případě jiných typů infekcí je prakticky nemožné pro jeho malou prostupnost do tkání a nedosažitelnost účinných plazmatických koncentrací (6).

Dnes je postupně zaznamenáván zvýšený zájem o toto antibiotikum. Za jeho „znovuoobjevení“ k používání stojí skutečnost, že je každoročně zaznamenáván nárůst počtu rezistentních kmenů potenciálně patogenních mikroorganismů zejména k flourochinolonům.

Důvodem jakési renezanace používání nitrofurantoinu je jeho mechanismus účinku, který je unikátní v porovnání s jinými antibiotiky. Nitrofurantoin inhibuje enzymy, které se účastní metabolismu cukrů a syntézy nukleových kyselin v bakteriální buňce. Toto působení na více místech metabolismu bakterií je pravděpodobně příčinou nízké rezistence bakteriálních patogenů k jeho účinku, a to i u bakterií, které jinak vykazují rezistenci k více skupinám antibiotik (7).

Tak jako i jiné antimikrobiální preparáty je i užívání nitrofurantoinu zatíženo vedlejšími účinky. Velká metaanalýza všech doposud provedených studií byla publikována Huttnerem a kol. (8). Zahrnuje 27 studií a celkem 4 807 pacientů léčených nitrofurantoinem. 17 studií se také zabývá problematikou toxicity a vedlejších účinků. V závěru je konstatováno, že vedlejší účinky jsou méně časté (5–16 % pacientů), mírné a reverzibilní. V žádné ze studií nebyla sledována hypersenzitivní reakce, jako je plicní fibróza nebo hepatotoxicita. Mezi nejčastější vedlejší účinky při použití nitrofurantoinu patří zejména bolest hlavy a nauzea. Dále dle FDA (Food and Drug Administration) se v souvislosti s užíváním tohoto antibiotika zmiňují i méně časté vedlejší účinky (udávané u méně než 1 % pacientů). Z gastrointestinálních potíží jsou to dyspepsie, zácpa nebo průjem, kolitidy vyvolané toxigenními kmeny *Clostridium difficile*, ale nebývají ve spojitosti s podáváním nitrofurantoinu popisované. V souvislosti s užíváním nitrofurantoinu byly zaznamenány také případy akutní plicní hypersenzitivní reakce. Z dermatologických vedlejších účinků je nejčastěji zmiňována alopecie, která je ovšem dočasná a po ukončení terapie se růst vlasů obnoví. Jsou popisovány také pruritus a urtikárie. Z tohoto pohledu je vidět, že nitrofurantoin má vliv na rozvoj hypersenzitivní či alergické reakce. O polékových toxoalergických kožních reakcích je v literatuře v souvislosti s užíváním nitrofurantoinu velmi málo informací. Jiná situace je v případě rozvoje Stevens-Johnsonova syndromu, erythema multiforme a tzv. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Je pochopitelné, že větší množství vedlejších účinků po podání nitrofurantoinu bylo publikováno v době, kdy byl daleko frekventněji používán, tzn. do konce 80. let minulého století. Chapman v roce 1986 publikoval případ rozvoje drug-induced lupus erythematosus associated

Obr. 2. Pohled na záda během příjmu a po reepitelizaci (horní snímek je pořízen 1. den hospitalizace, dolní snímek z 21. dne hospitalizace).

Obr. 3. Pohled na dorzální stranu pravé dolní končetiny – fázový postup v reepitelizaci během hospitalizace (snímky pořízeny 1. den, 10. den, 21. den hospitalizace)

with erythema multiforme (9). Fitzgerald et. al publikovali již v roce 1993 případ rozvoje SJS po podání nitrofurantoinu spolu s toxickou hepa-

titidou (10). Nyní se objevují další práce, které souvisí s jeho frekventnějším znovuzavedením do klinické praxe.

Obr. 4. Pohled na plochy kryté Mepilexem® Ag v průběhu hojení kožních defektů

DRESS je vedlejší reakce způsobená opožděným typem IVb hypersenzitivity s mortalitou kolem 10%. Základními klinickými a laboratorními projevy jsou horečka, kožní rash, lymfadenopatie, hematologické abnormality a poškození vnitřních orgánů. Na rozdíl od prvních dvou syndromů se v souvislosti s rozvojem DRESS po nitrofurantoinu zabývají pouze dvě relativně recentní práce. Velema et al. publikovali první případ rozvoje DRESS po nitrofurantoinu v roce 2009 (11). V roce 2013 na tuto práci navázal Leão et al. s popisem druhého případu (12). Od té doby nebyl publikován žádný další známý případ.

První zmínka o možném spojení TEN a nitrofurantoinu je v obsáhlé práci Chan et al. z roku 1990 (13). V práci jsou prezentována retrospektivní data z let 1972–1986, která se zaměřují na nežádoucí kožní projevy po podání nitrofurantoinu. Z článku není ovšem

jasné, jestli nitrofurantoin způsoboval nějakou TEN nebo šlo opět pouze o případy SJS nebo EM. Přesnější data o hlášení kožních vedlejších účinků po podání nitrofurantoinu můžeme získat z databází FDA. V období 2004–2012 byl hlášen pouze jeden případ rozvoje TEN po nitrofurantoinu (14). Celkem v tomto období bylo hlášeno 2 656 vedlejších účinků po podání nitrofurantoinu. Naopak ve stejném období bylo hlášeno celkem 6 105 případů rozvoje toxické epidermální nekrolýzy různé etiologie. Pravdou zůstává, že tento jediný případ byl sice hlášen jako vedlejší účinek, nicméně nebyl dále publikován. I přes důkladnou review v databázích Web of Science, Scopus nebo Pubmed stále chybí jednoznačná publikace popisující rozvoj TEN po nitrofurantoinu.

Závěr

I když se jedná o velmi raritní syndrom a ještě raritnější komplikaci po podání nitrofurantoinu, musí být již i toto antibiotikum zahrnuto do skupiny tzv. rizikových preparátů a s rozvojem polékové toxoalergické reakce se musí počítat. Renezance v používání nitrofurantoinu může vést k dalšímu, zvyšujícímu se riziku rozvoje tohoto syndromu.

LITERATURA

1. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996; 134(4): 710–714.
2. Polifka M, Krusinski PA. The Nikolsky sign. *Cutis*. 1980; 26(5): 521–525, 526.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(1): 35–44. Epub 2007 Sep 6.
4. Gomulka J, Wilson BD, Joyce JC. Toxic epidermal necrolysis due to voriconazole: case report and review. *Dermatol Online J*. 2014 Sep 16;20(9). pii: 13030/qt2pt32578. Review.
5. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, Roujeau JC; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and

- systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013; 169(5): 1071–1080. doi: 10.1111/bjd.12501.
6. Kashanian J, Hakimian P, Blute M Jr, Wong J, Khanna H, Wise G, Shabsigh R. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int*. 2008; 102(11): 1634–1637. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07809.x. Epub 2008 Jul 24.
7. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33 Suppl A: 23–30.
8. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(9): 2456–2464. doi: 10.1093/jac/dkv147. Epub 2015 Jun 11.
9. Chapman JA. An unusual nitrofurantoin-induced drug reaction. *Ann Allergy*. 1986; 56(1): 16–18.

10. Fitzgerald DA, Smith AG, Suarez V, Daggett PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic hepatitis induced by nitrofurantoin: a case report. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 211–213.
11. Velema MS, Voerman HJ. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med*. 2009; 67(4): 147–149.
12. Leão RN, Barreto P, Leão RR, Ribeiro JV. Nitrofurantoin: cause of DRESS syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013 May 8;2013. pii: bcr2013008991. doi: 10.1136/bcr-2013-008991.
13. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol*. 1990 Jan;126(1):43-7.
14. MedsFacts. Philadelphia PA. Study of possible correlation between TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS and NITROFURANTOIN. Available from: <http://drugline.se/questions/en/23370/?query=mesh:%22nitrofurantoin%20-%20AE%22>.