

Stevensův Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza „overlap syndrom“ po paracetamolu

MUDr. Tereza Chrpová Maulenová

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Stevensův Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) patří mezi potenciálně život ohrožující závažné kožní reakce, nejčastěji způsobené hypersenzitivní reakcí na léky. Paracetamol se jako nejčastěji užívaný farmakologický prostředek na horečku a bolesti dosud jevil v klinické praxi jako lék relativně bezpečný. V posledních letech bylo po paracetamolu v literatuře popsáno několik případů závažné polékové reakce. V článku prezentujeme kazuistiku pacientky s překryvným Stevensovým Johnsonovým syndromem a toxickou epidermální nekrolýzou (SJS/TEN overlap syndrom) po užití paracetamolu.

Klíčová slova: Stevensův Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, overlap syndrom, paracetamol.

Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap syndrome

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe and potentially life-threatening skin conditions caused most frequently by a hypersensitive reaction to medication. Paracetamol, which is the most frequently used pharmaceutical mean for fever and aches, appeared to be a relatively safe medication in a clinical practice. However, there have been several cases of severe post-medical reactions described in the literature. In this article, we present a case report of a patient with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap syndrome following paracetamol use.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, overlap syndrom, paracetamol.

Úvod

Stevensův Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) patří mezi potenciálně život ohrožující závažné kožní reakce, nejčastěji jako důsledek hypersenzitivní polékové reakce, vzácněji parainfekční, paraneoplastické a idiopatické. Přestože tyto reakce mohou být teoreticky způsobené kterýmkoliv lékem, mezi známé vyvolavatele patří některá antibiotika, nesteroidní antirevmatika, antiepileptika a allopurinol. Náš případ popisuje vznik SJS/TEN overlap syndromu po paracetamolu, který se v klinické praxi dosud jevil jako lék relativně bezpečný.

Kazuistika

70letá pacientka byla přijata dne 21. 4. 2016 na Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí

nad Labem pro těžkou polékovou reakci kůže a sliznic dutiny ústní, genitálu a spojivek. V anamnéze uváděla anafylaktický šok po aplikaci prokainu penicilinu a alergii na ibuprofen v podobě erytému obličej. Dlouhodobě se léčila s arteriální hypertenzí, posledních 5 let užívala rilmenidin (Rilmenidin Teva 1 mg tbl), amlodipin (Agen 5 mg tbl) a hydrochlorothiazid (Hydrochlorothiazid 25 mg tbl). V rodinné anamnéze zmiňovala potravinnou alergii u syna. Od 27 let kouří 6 cigaret denně, příležitostně pije víno.

V předchorobí se v ambulanci dermatologa nikdy neléčila. Od pátku 15. 4. 2016 pocítovala zimnice, měla kašel a rýmu. V neděli ráno 17. 4. 2016 užila 1 tabletu Paralenu 500 mg. Od pondělního rána 18. 4. 2016 pozorovala výsev svědivého makulózního exantému nejprve

na horních končetinách, proto byla vyšetřena ambulantním dermatologem, který jednorázově aplikoval Hydrocortison 100 mg inj. i. m. a předepsal antihistaminika (Xyzal 5 mg tbl 1x 1). Exantém do následujícího dne rychle progredoval na celé tělo, nově se objevil exantém na sliznici úst a genitoanální oblasti. Subjektivně byly tyto příznaky provázeny bolestivostí v krku při polykání, svěděním kožních projevů, pálením při močení. Pro další progresi slizničních a kožních projevů byla vyšetřena dne 20. 4. 2016 v ambulanci ORL specialisty, odkud odeslána k hospitalizaci na Kožní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Ambulantně provedeny odběry, kde zachycena elevace CRP 7 mg/l s leukocytózou $13 \times 10^9/l$, elevace celkového IgE 192 kU/l (0–158).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Chrpová Maulenová
tereza.maulenova@kzcr.eu, Kožní oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice, o.z.
Sociální péče 3316/12A, 401 14 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(2): 83–85
Článek přijat redakcí: 30. 12. 2016
Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2017

Obr. 1. SJS/TEN overlap syndrom – postižení oblíčeje, přední plochy trupu a horních končetin



Obr. 2. SJS/TEN overlap syndrom – detail postižení rtů



Chronická antihypertenzní medikace byla posledních 5 let beze změny, jiné léky či potravinové doplňky před výsevem neužívala, negovala prodělané očkování. Paralen užívala občasně i v minulosti, vždy bez obtíží. Jiný vyvolávající faktor nepozorovala.

Při příjmu byla pacientka febrilní 38,1 °C, TK 140/80 mmHg, puls 92/min, schvácená. Klinicky šlo o splývavý makulózní exantém živě červené barvy s maximem na horní polovině těla, v obličeji, na horních končetinách a trupu, méně na dolních končetinách. Na rtech byly přítomny eroze s purulentní sekrecí, místy kryté žlutavými krustami, v dutině ústní a na sliznici genitálu s mnohočetnými živými erozemi a bělavými povlaky, dále bylo patrné výrazné zarudnutí spojivek. Lymfatické uzliny krční, axilární, inguinální nebyly hmatné. Rozsah postižení byl cca 25 % tělesného povrchu.

Ve vstupním laboratorním vyšetření byla zjištěna elevace zánětlivých parametrů CRP

68,7 mg/l, prokalcitonin 0,08 ng/l, leukocytóza $10,9 \times 10^9/l$ s posunem doleva a hypokalemie 3,2 mmol/l, která substituována parenterálně. K ověření jsme provedli kožní biopsii, která potvrdila diagnózu. Histologicky byla popsána vakuolizace v zóně dermoepidermální junkce, rozsáhlá nekróza bazálních a suprabazálních keratinocytů, fokálně lymfocytární exostóza, ložisková nekróza folikulárního epitelu. V kóriu perivaskulární lymfoidní infiltrát. Vyšetření přímou imunofluorescencí (IgA, IgM, IgG, C3 a fibrinogen) bylo negativní.

Pacientce jsme podali vysokodávkovanou kortikoterapii v úvodní dávce 80 mg prednisonu denně s postupnou redukcí dávky. Vzhledem k tomu, že i přes anamnézu dlouhodobého užívání nešlo zcela vyloučit spolupodíl chronické antihypertenzní léčby, byla tato medikace po konzultaci s internistou vysazena za pravidelné monitorace krevního tlaku. Po dobu hospitalizace aplikována profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Přes prvotní progresi projevů a rozšiřování ložisek do plochy došlo v dekoltu, horní polovině zad a na předloktích k tvorbě plihých bul, následované cárovitou deskvamací epidermis a tvorbě povrchových erozí. Ze rtů byl vykultivován *Staphylococcus aureus* betalaktamáza pozitivní, z genitálu *Staphylococcus aureus* betalaktamáza pozitivní a *Streptococcus agalactiae*. V dutině ústní prokázána sekundární infekce *Candida albicans*. Lokálně byly projevy ošetřovány antimikrobiálními a kortikosteroidními externy, několikrát denně prováděny výplachy dutiny ústní antiseptickými roztoky s místním anestetikem. Pro purulentní blefarokonjunktivitu pacientka podstoupila oční vyšetření a pro mnohočetné eroze dutiny ústní ORL vyšetření s doporučením adekvátní místní terapie.

V kontrolních odběrech byl patrný postupný pokles hladiny CRP i bez celkové antibiotické léčby, přechodně mírná elevace ALT (1,14 μ kat/l) a GGT (0,77 μ kat/l), klinicky bez ikteru, leukocytóza ($13,9 \times 10^9/l$) a trombocytóza ($452 \times 10^9/l$), které jsme hodnotili jako reaktivní při kortikoterapii. Ve výstupním laboratorním vyšetření byly všechny laboratorní hodnoty v normě včetně kalemie. Zjištěny anamnestické protilátky proti EBV, CMV, HSV 1,2 v třídě IgG. Protilátky proti *Mycoplasma pneumoniae* byly negativní. Rentgen plic a vedlejších dutin nosních byl bez patologického nálezu. V prvním týdnu hospitalizace byla pacientka febrilní až subfebrilní s maximem do 38 °C, v dalším průběhu hospitalizace již bez teplot. Subjektivně

v celém průběhu hospitalizace dominovala bolestivost rtů a dutiny ústní s dysfagií, proto konzultována nutriční specialista k zajištění adekvátní diety. Pacientka propuštěna dne 23. 5. 2016 po 33 dnech hospitalizace do domácího ošetřování ve stabilizovaném stavu s výrazně zlepšeným kožním nálezem. Při propuštění byly na trupu a končetinách přítomny pozánětlivé pigmentace hnědočervené barvy. Eroze v dekoltu, na pažích a zádech byly zhojeny, stejně jako projevy na sliznici genitálu, dutiny ústní a spojivkách. Na spodním rtu přetrvávaly hojící se eroze do vel. 5 × 5 mm kryté hemoragickou krustou. Pacientku jsme dále sledovali ambulantně, kortikoterapie byla ukončena dne 3. 6. 2016 po 44 dnech léčby. Od té doby dosud nedošlo k recidivě.

Diskuze

SJS a TEN jsou projevem samostatné klinické jednotky, lišící se rozsahem postižení, incidencí a prognózou. Zatímco v prvním případě je rozsah postižení pod 10 % tělesného povrchu, incidence 1–6 případů na milion obyvatel ročně a mortalita 1–5 %, v případě druhém stoupá rozsah postižení nad 30 % povrchu těla, incidence je 0,4–1,9 případů na milion obyvatel ročně a mortalita se zvyšuje na 25–30 % (1–3). Případy s postižením mezi 10 % a 30 % tělesného povrchu označujeme jako SJS/TEN překryvné (overlap) syndromy.

Jedná se o hypersenzitivní reakci zprostředkovanou CD8 T-lymfocyty, makrofágy, NK buňkami, prozánětlivými cytokiny TNF-alfa, IFN-gamma a proapoptoticky působícím receptorem FAS a FAS ligandem. Celá kaskáda dějů směřuje k apoptóze buněk. Mezi nejčastější vyvolavatele patří nesteroidní antirevmatika (oxikamy), antibiotika (sulfonamidy, peniciliny), antikonvulziva (karbamazepin, fenytoin) a allopurinol, přičemž reakce vzniká typicky v prvních dnech až týdnech po zahájení užívání (6, 7). Vzácněji mohou mít projevy souvislost parainfekční (CMV, HSV, *Mycoplasma pneumoniae*), paraneoplastickou či jsou idiopatické. Klinicky pozorujeme rychle progredující makulózní či makulopapulózní exantém s tvorbou subepidermálních puchýřů, které se odlučují v cárech a vytváří plošné eroze (1, 8). Pozitivní je tzv. pseudo-Nikolského fenomén (5). Typické bývá postižení sliznic dutiny ústní, genitoanální oblasti či spojivek. Vzácněji se objeví postižení sliznice gastrointestinálního a respiračního traktu (1). V rámci diferenciální diagnostiky musíme odlišit autoimunitní bulózní choroby, erythema exsudativum multiforme

me, stafylokokový syndrom opažené kůže, polékový exantém. Diagnostika se opírá o anamnézu, klinický a histopatologický náález. Léčba spočívá v první řadě v časném odstranění vyvolávajícího činitele. Podání celkových kortikoidů je v literatuře doporučováno i zavrhováno, některé studie prokazují přínos krátkodobě podané vysokodávkované kortikoterapie (9). Mezi další terapeutické možnosti patří imunoglobuliny aplikované intravenózně či

cyklosporin A. Velmi důležitou součástí je intenzivní podpůrná léčba zahrnující náhradu tekutin, prevenci a léčbu sekundárních infekčních komplikací, tlumení bolesti, zajištění adekvátní výživy, optimální pokojové teploty a event. tlakových matrací. Nemaý význam má léčba místní, která zahrnuje aplikaci extern na podporu epitelizace, léčbu případné bakteriální či kvasinkové superinfekce a péče o postižené sliznice.

Závěr

Odborná veřejnost by měla mít na paměti možnost vzniku této závažné polékové reakce po paracetamolu, jinak obecně velmi dobře tolerovaného léku. Vzhledem k rozsahu postižení kůže a sliznic různých částí těla je nutná mezioborová spolupráce. Nezbytné je okamžitě zamezit působení vyvolávajícího léku a zahájit intenzivní komplexní léčbu.

LITERATURA

1. Odarčenkova D, Kvapil M. Toxická epidermální nekrolýza. Vnitřní lékařství, 2016; 62(1): 62–69. ISSN: 0042-773X.
2. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis – Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. J Am Acad Dermatol 2013; 69(2): 173.e1–173.e13.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: Our current understanding. Allergol Int. 2006; 55(1): 9–16.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 1956; 68: 355–361.
5. Lipový B. A potential new sign in patients with toxic epidermal necrolysis. Burns. 2016; 42(7): 1618–1620. DOI: 10.1016/j.burns.2016.07.014.
6. Deore SS, Dandekar RC, Mahajan AM, Shiledar VV. Drug induced-Stevens Johnson syndrome: A case report. Int J Sci Stud. 2014; 2(4): 84–87. Dostupné také z: http://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_july-17.pdf
7. Slim R, Fathallah N, Aounallah A, Ksiao M, Sriha B, Nounira R, Salem Ch B. Paracetamol-Induced Stevens Johnson Syndrome nad Cholestatic Hepatitis. Current Drug Safety. 2015; 10(2): 187–189.
8. Salavec M. Epidermální nekrolýza (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Česká dermatovenerologie. 2016; 6(2): 75–83.
9. Biswal, S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. International Journal of Dermatology. 2014; 53(8): 1042–1044. doi: 10.1111/ijd.12355.
10. Čábalová L, Zeleník K, Komínek P. Stevensův-Johnsonův syndrom – kazuistika. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství. 2013; 19(4): 115–119. ISSN 1211–264X.
11. Dhaifullah A, León Ponce MF, Dřížhal I, Žák P. Toxická epidermální nekrolýza. Kazuistika. Lékařské zprávy Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 2004; 49(3–4): 107–112.
12. Lipový B. Současné poznatky imunogenetiky ve vztahu k rozvoji závažných polékových kožních reakcí. Dermatologie pro praxi. 2015; 9(3): 124–127. ISSN 1802–2960.
13. Lipový B, Gregorová N, Fiamoli M. Polékové dermatologické katastrofy v ambulantní praxi. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2011; 53(4): 35–40. ISSN 1213–9106.
14. Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar A. Paracetamol induced Steven: A rare case report. Contemp Clin Dent. 2015; 6(1): 278–281. DOI: 10.4103/0976-237X.166838. ISBN 10.4103/0976. Dostupné také z: <http://www.contempclindent.org/text.asp?2015/6/6/278/166838>.