

# Stevens-Johnsonův syndrom – komplikace v rámci neurointenzivní péče

MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>Středoevropský technologický institut (CEITEC), Brno

Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) je vzácné onemocnění, které vzniká na imunopatologickém podkladě, nejčastěji v souvislosti s podávanou medikací. Onemocnění je charakterizované kožními příznaky, konkrétně se jedná o makulopapulózním exantémem, puchýře a rozsáhlé kožní defekty. Kožní příznaky jsou doprovázeny příznaky celkovými (teplota, anémie, leukopenie, hypoalbuminémie). Mortalita pacientů je vysoká, pacienti nejčastěji umírají na infekční komplikace. Prezентujeme kazuistiku pacientky, u které došlo k rozvoji SJS v rámci neurointenzivní péče. Cílem této kazuistiky je seznámit odbornou neurologickou veřejnost s tímto raritním syndromem.

**Klíčová slova:** Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, Lyellův syndrom, neurointenzivní péče, nekonvulzivní epileptický status.

## Stevens-Johnson syndrome: complications as part of neurointensive care

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare disease with an immunopathological background, most frequently occurring in association with a medication administered. The disease is characterized by skin manifestations, specifically maculopapular exanthema, blisters, and large skin defects. Skin signs are accompanied by general ones (temperature, anaemia, leukopenia, hypoalbuminaemia). The mortality is high, with patients most commonly dying from infectious complications. We present a case of a female patient who developed SJS as part of neurointensive care. The aim of this case report is to introduce this rare syndrome to neurological professionals.

**Key words:** Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, neurointensive care, non-convulsive status epilepticus.

## Úvod

V současné době prochází neurologie významnou proměnou. Z oboru dříve relativně „poklidného“ se stává obor akutní, setkáváme se s čím dále komplikovanějšími pacienty. V současnosti řešíme pacienty v těžkém život ohrožujícím stavu s významnou polypragmazií, často i na umělé plicní ventilaci. Při léčbě takto „náročných“ pacientů se často setkáváme i se závažnými komplikacemi naší terapie.

V následujícím sdělení prezentujeme kazuistiku pacientky, u které došlo k rozvoji Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) v prostředí neurointenzivní péče.

SJS vzniká na imunopatologickém podkladě, je charakterizován makulopapulózním exantémem s tvorbou puchýřů a rozsáhlých povrchových defektů, přičemž dochází k rozsáhlému poškození jak kůže, tak i sliznic (Lissia et al., 2010). V literatuře se setkáváme rovněž s pojmem toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom, TEN). V současné době jej většina autorů považuje za totéž onemocnění, které se od SJS liší pouze rozsahem poškození tělesného povrchu. U SJS je poškozeno méně než 10 % tělesného povrchu. U TEN je poškozeno více jak 30 % celkového tělesného povrchu. Případy, u kterých je poškození tělesného povrchu mezi 10–30 %, vytváří překryv mezi SJS a TEN (Lissia et al., 2010).

Jedná se o extrémně vzácná onemocnění s incidencí cca 0,5–2 případy na 1 milion obyvatel, onemocnění jsou častější u žen a ve vyšším věku. Jsou rovněž spjata s vysokou mortalitou, která je udávána cca od 50 do 90 % v závislosti na rozsahu kožního/slizničního poškození (Roujeau et al., 1990).

SJS/TEN jsou způsobeny idiosynkratickou reakcí na užívaná léčiva. Idiosynkratická reakce je nepředvídatelná, nezávislá na dávce a může vzniknout již při prvním podání léčiva. Je poměrně vzácná, ale je, bohužel, asociována s vysokou mortalitou (Kuba, 2010). V literatuře bylo popsáno více než 220 léčiv, která mohou vyvolávat SJS/

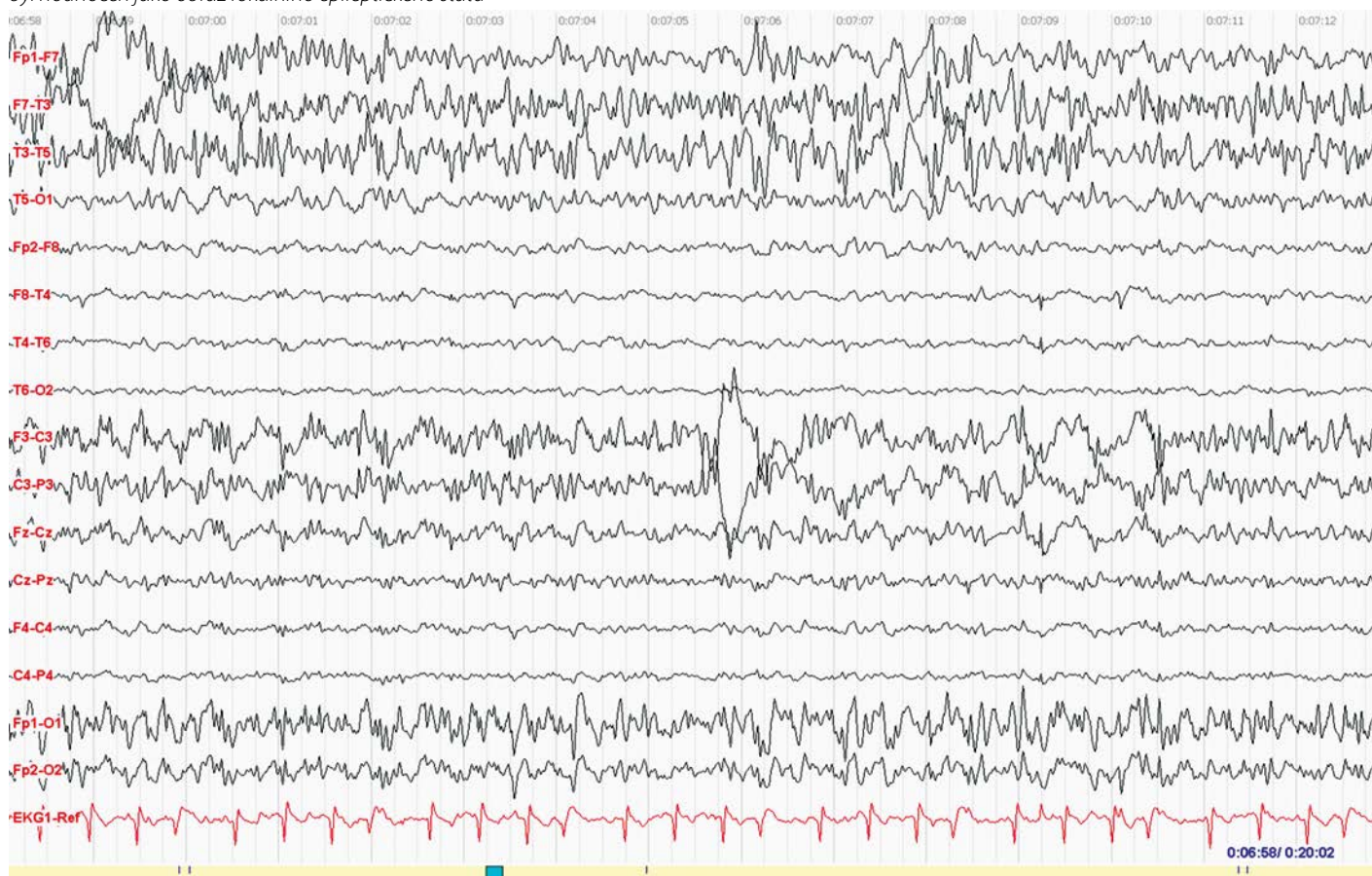


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Irena Doležalová, Ph.D., irena.dolezalova@fnusa.cz  
Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 336–340  
Článek přijat redakcí: 19. 2. 2017  
Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2017

**Obr. 1.** *Obraz fokálního epileptického statu nad levou hemisférou – den 0*

Nad levou hemisférou a nad oblastí vertexu lze vidět kontinuální výboje ostrých vln a ojedinělých komplexů tvořených ostrou vlnou a pomalou vlnou. Nález byl hodnocen jako obraz fokálního epileptického statu



TEN. Nejčastěji se s ním setkáváme v souvislosti s následujícími léčivy: (1) antibiotiky (sulfonamidy, beta-laktamy, tetracykliny, chinolony [ciprofloxacin]), (2) antiepileptiky (fenytoinem, karbamazepinem, lamotriginem), (3) antiretrovirotyky používanými k léčbě HIV/AIDS (nevirapinem, abacavirem), (4) nesteroidními antirevmatiky (oxi-camy), (5) antiuratyky (alopurinolem) (Roujeau et al., 1995). Podrobnější seznam léčiv asociovaných se vznikem TEN je uveden v tabulce 1. Vzácně se TEN může vyskytnout v souvislosti s expozicí chemikáliím, s vakcinací (např. proti neštovicím, spalničkám, chřipce, tuberkulóze) či s prodělanou infekcí *Mycoplasma pneumoniae* (Lissia et al., 2010).

V rámci etiopatogeneze SJS/TEN předpokládáme, že aplikace určitého léku způsobí

dysregulaci imunitního systému, která vede k imunopatologické reakci proti keratinocytům a epitelálním buňkám sliznic. V souvislosti s touto imunopatologickou reakcí byla nejvíce studována role T-lymfocytů, ale svoji úlohu plní i monocyty, makrofágy a keratinocyty/epitelální buňky sliznic. Molekula konkrétního léku je prezentována na povrchu antigen prezentující buňky T-lymfocytům. V této reakci hrají významnou roli i vlivy genetické, konkrétně asociace jednotlivých genů hlavního histokompatibilního systému (HLA) s etnickými skupinami (Lissia et al., 2010). V literatuře bylo prokázáno vysoké riziko SJS/TEN u pacientů asijského původu exprimujících HLA-B\*1502 při terapii karbamazepinem. Na základě tohoto zjištění bylo doporučeno tyto

pacienty geneticky testovat před nasazením karbamazepinu, ev. v případě nedostupnosti tohoto testování nahradit karbamazepin jiným preparátem (Tangamornsuksan et al., 2013).

V průběhu SJS/TEN dochází k masivní apoptóze keratinocytů a epitelálních buněk sliznic (apoptóza je programovaná buněčná smrt, která probíhá dle konkrétních pravidel, čímž se liší od nekrózy). Významnou roli v průběhu apoptózy mají následující cytokiny: TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-6 (interleukin 6), IFN- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ), IL-18 (IL-18). U pacientů s SJS/TEN byla v séru nalezena rovněž vyšší hladiny IL-10, což je významný regulační interleukin. Jeho zvýšená hodnota pravděpodobně reflektuje „obranu“ organismu před SJS/TEN.

**Tab. 1.** *Léčiva nejčastěji asociovaná se Stevens-Johnsonovým syndromem (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzou (TEN)*

SJS/TEN jsou popsány u více než 220 léků. Tabulka podává přehled často užívaných léků, které jsou asociovány se SJS/TEN. Tučně jsou uvedeny léky, u nichž je výskyt SJS/TEN nejčastější. Upraveno dle eMedicine.Medscape.com

| Antimikrobiální léky  | Nesteroidní antirevmatika   | Antiepileptika  | Ostatní  |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sulfonamidy (co-trimoxazol)</b></li> <li>Chloramfenikol</li> <li>Makrolidy (erytromycin, azitromycin, claritromycin)</li> <li>Peniciliny (amoxicilin, ampicilin)</li> <li>Cefalosporiny (ceftriaxon, cefuroxim)</li> <li>Chinolony (ciprofloxacin)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Oxicamy (piroxicam, meloxicam)</b></li> <li>Ibuprofen</li> <li>Indometacin</li> <li>Diclofenac</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fenobarbital</b></li> <li><b>Primidon</b></li> <li><b>Fenytoin</b></li> <li><b>Karbamazepin</b></li> <li>Kys. valproová</li> <li><b>Lamotrigin</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Metamizol</li> <li>Paracetamol</li> <li><b>Allopurinol</b></li> </ul> |

**Obr. 2.** Rozsáhlý kožní exantém a defekty charakteristické pro Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)

Fotografie byly pořízeny v prvních dnech rozvoje SJS. Lze vidět rozsáhlá ložiska na zadní části těla pacientky, obdobná ložiska byla přítomna i na přední straně těla



Klinicky je SJS/TEN v úvodní fázi charakterizována nespecifickými příznaky (délka trvání 48–72 hodin), které často připomínají infekci horních cest dýchacích či běžnou virozou. Konkrétně se jedná o teplotu, bolest v hrdle, kašel, zvracení, průjem, bolesti svalů. Tyto příznaky progredují v akutní fázi do vysokých teplot, hypoalbuminémie, leukopenie, anémie, může být přítomna i diseminovaná intravaskulární koagulace. Kožní příznaky jsou charakterizovány akutní makulózou červenou vyrážkou a tvorbou puchýřů. Je přítomno pseudo-Nikolského znamení, tj. při lehkém tlaku na pokožku dochází k separaci epidermis a dermis s k rozvojem rozsáhlých kožních defektů. Není výjimkou, že pacient ztrácí veškerou epidermis v průběhu 24 hodin. Dochází rovněž k poškození slizničních povrchů. Z klinického hlediska je velmi významné poškození gastrointestinálního traktu, které způsobuje malabsorpci, a poškození dýchacích cest. Přibližně u 30 % pacientů dochází k odloučení bronchoepiteliálních buněk, což způsobuje respirační syndrom s hypoxémií. Péče pacientů s SJS/TEN by měla být soustředěna do popáleninových center, je nutný komplexní přístup k léčbě pacienta, včetně vyšetření urologického a oftalmologického. Nejčastější příčinou úmrtí pacienta je rozvoj sepsise (Revuz et al., 1987).

Léčba TEN zůstává problematická, v literatuře neexistují jednoznačná doporučení, což je způsobeno nízkou incidencí tohoto syndromu. Zásadní je vysazení všech potenciálně rizikových preparátů. Dále je nutné aplikovat imunomodulační a imunosupresivní terapii (podávání intravenózních imunoglobulinů [IVIG] ve vysokých dávkách, tj. více než 2 g/den/kg tělesné hmotnosti po dobu 3–4 dnů, kortikosteroidů). Nezbytné je chirurgické ošetřování defektů (Nešpor et al, 2011).

## Kazuistika

### Den 0

Pacientka, ročník narození 1935, je nalezena rodinou doma ležící na podlaze. Při příjezdu rychlé záchrané služby lékař konstatuje těžkou smíšenou fatickou poruchu, deviaci očních bulbů doprava a pravostrannou hemiplegii. Je vyjádřeno podezření na cévní mozkovou příhodu, z tohoto důvodu je pacientka transportována do naší nemocnice v rámci trombolytického programu. Od rodiny se daří získat následující informace. Pacientka je léčena s arteriální hypertenzí, hypercholesterolémií, hypotyreózou, ischemickou chorobou srdeční a dnou. Má implantovaný kardiostimulátor. Užívá následující léčiva: gliquidon (Glurenol), ramipril (Tritace), lercanidipin (Kapidin), kyselinu acetylsalicylovou (Godasal), levothyroxin (Euthyrox), simvastatinem (Vasilip), moxonidin (Cynt), betaxolol (Lokren), allopurinol (Milurit).

Při převozu do nemocnice má pacientka dva generalizované tonicko-klonické záchvaty, po kterých nenabývá vědomí. Při příjezdu je doplněno CT mozku, včetně CT angiografie a CT perfuze. Na CT mozku jsou přítomny pouze ischemicko-degenerativní změny staršího data. Na CT angiografii není přítomen tepenný uzávěr, CT perfuze jsou hodnoceny jako normální, tj. bez jasně vyjádřené penumbry či jádra ischemie. Je doplněno EEG vyšetření, na kterém je přítomen obraz fokálního epileptického statu nad levou hemisférou (obrázek 1). Na základě výsledků výše uvedených vyšetření je klinický obraz hodnocen jako fokální epileptický status, neurologický deficit je hodnocen jako postiktální.

Pacientka je přijata na naši JIP, zde probíhá ještě několik fokálních záchvatů (klonické záškuby pravostranných končetin) a několik

sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Pacientka je léčena intravenózním diazepamem (podáno ještě v sanitě), následně je podán intravenózní fenytoin v dávce 20 mg/kg, valproát v dávce 30 mg/kg a levetiracetam v dávce 40 mg/kg. Vzhledem k nedostatečnému efektu intravenózních antiepileptik je zahájena terapie propofolem. Je doplněna rovněž lumbální punkce, mozkomíšní mok je nezápovědný (5 erytrocytů/ul, 4 mononukleáry/ul).

### Den 2

Daří se úspěšně ukončit terapii propofolem. Pacientka nabývá vědomí, dochází rovněž k postupné úpravě pravostranné hemiplegie.

### Den 3

U pacientky se rozvíjí bronchopneumonie, nejprve je léčena empiricky amoxicilinem, následně je antibiotická terapie dle výsledků kultivací upravena na ceftriaxon a fluconazol. Při této antibiotické a antimykotické terapii dochází k postupné regresi závažných markerů.

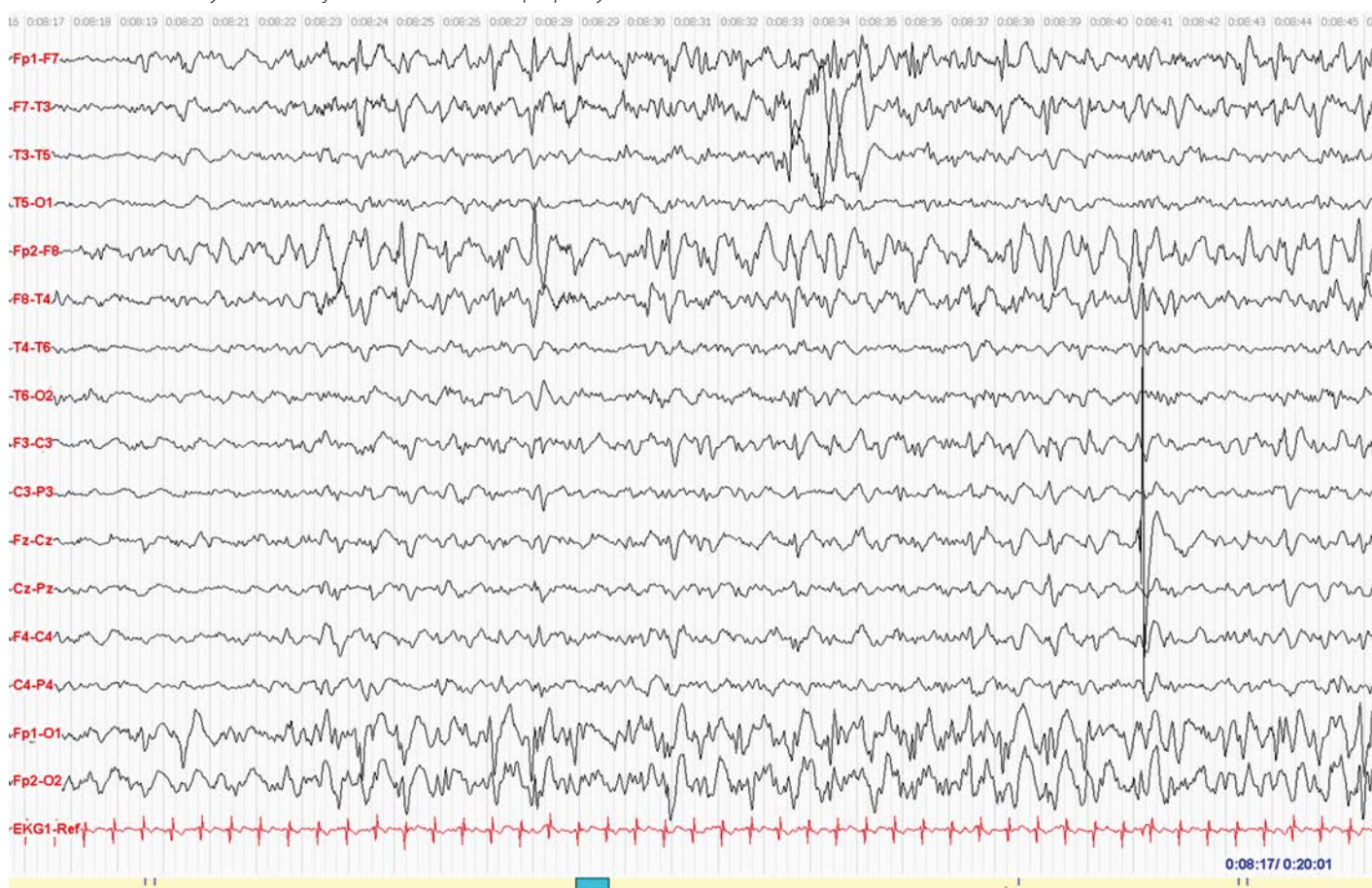
### Den 10

Na kůži pacientky se objevuje exantém, tento se velmi rychle rozšiřuje po kůži a po sliznicích. Při lehkém tlaku se kůže „trhá“ a dochází k obnažení rozsáhlých částí dermis (obrázek 2). U pacientky je stanovena diagnóza SJS (rozsah poškození celkového tělesného povrchu do 10%). Ihned je ukončena veškerá potenciálně riziková medikace. Jsou vysazena antibiotika, antimykotika, analgetika (paracetamol, ibuprofen), antiuratika, antiepileptika (fenytoin, valproát). Z antiepileptik ponechán pouze levetiracetam v dávce 3 000 mg/denně, který se zdá být z hlediska SJS/TEN „bezpečným“.



**Obr. 3.** Obraz non-convulzivního epileptického státu – den 42

Lze vidět nepravidelné komplexy tvořené ostrou a pomalou vlnou, tyto začínají nad frontálními oblastmi (Fp1-F7, F2-F8), následně dochází k jejich šíření i nad ostatní oblasti. Obraz byl hodnocen jako non-convulzivní epileptický status

**10. den – 41. den**

Pacientka je řešena ve spolupráci s Klinikou plastické chirurgie, zde je podávána imunosupresivní a imunomodulační terapie (IVIG, kortikoidy, azathioprim). Defekty jsou ošetřovány chirurgicky a je podávána celková symptomatická léčba. Při výše uvedené léčbě dochází k postupnému zlepšování klinického stavu (pacientka komunikuje, ke konci tohoto období se daří postupná vertikalizace do sedu), dochází k ústupu exantému a reepitelizaci rozsáhlých defektů.

**42. den**

U pacientky se náhle zhorší vědomí až do úrovně soporu, nejsou přítomny jednoznačné motorické projevy. Je natočeno kontrolní EEG vyšetření (obrázek 3), na jehož základě vyjádřeno podezření na non-convulzivní epileptický status. Nejprve je podán intravenózní diazepam, který je však bez efektu. Následně je aplikován intravenózní lacosamid v dávce 400 mg/denně, při této léčbě dochází ke zlepšení jak vědomí, tak i EEG nálezu.

Pacientka je po třech měsících přeložena na rehabilitační oddělení. Za další 2 měsíce je propuštěna do domácí péče.

**Diskuze**

Výše uvedená kazuistika ukazuje několik situací, s nimiž se setkáváme v rámci neurointenzivní péče v běžné denní praxi. V úvodu je řešena diferenciální diagnostika cévní mozkové příhody a de novo vzniklého epileptického státu. Jenožnáčnou etiologii epileptického státu se nám nepodařilo objasnit. Na CT vyšetření mozku byly přítomny pouze starší změny v oblasti bílé hmoty. Vyšetření séra a likvoru bylo nepřínosné. MRI mozku nebylo možné provést z důvodu implantovaného kardiostimulátoru. Pacientka rovněž neužívala žádnou potenciálně rizikovou medikaci, která by mohla vyprovokovat symptomatický epileptický záchvat. Následně je krátce zmíněna léčba epileptického státu a přidružených komplikací na JIP.

Hlavním cílem naší kazuistiky bylo ukázat klinický obraz pacienta se SJS. Jak je již uvedeno v úvodu, jedná se o velmi vzácné onemocnění, které postihuje typicky ženy, častěji ve vyšším věku (Lissia et al., 2010). U naší pacientky jsme nezaznamenali prodromální „chřipkovité“ příznaky. Domníváme se, že byly přítomny, ale byly maskovány komplikovaným celkovým stavem. Rozvoj onemocnění byl zachycen až

v době, kdy se objevily kožní projevy. SJS je nejčastěji způsobena idiosynkratickou reakcí na podávaná léčiva (Roujeau et al., 1995). U naší pacientky jsme identifikovali hned několik přípravků, které jsou SJS schopné vyvolat. Jednalo o následující léčiva: amoxicilin, flucanazol, ceftriaxon, fenytoin, valproát, ibuprofen, metamizol, paracetamol. O tom, který lék byl zodpovědný za rozvoj imunopatologické reakce, můžeme pouze polemizovat. Po určení správné diagnózy jsme vysadili všechnu potenciálně rizikovou medikaci.

Velmi důležitým aspektem je rovněž správná léčba SJS, tato však spadá do rukou specialistů jiných odborností. Zvláště pacienti s rozsáhlými defekty mohou profitovat z léčby v popáleninovém centru. Diagnóza by měla být ověřena histopatologickým vyšetřením, což v našem případě nebylo učiněno.

Z pohledu neurologa je zajímavou a důležitou problematikou léčba dalších přidružených onemocnění u pacientů, kteří již nějaký typ idiosynkratické reakce vyvinuli. U těchto pacientů bychom se měli vyhnout expozici dalším lékům, které mohou tento typ reakce vyvolávat

(Utrecht et Naisbitt, 2013). U naší pacientky jsme řešili rozvoj non-konvulzivního epileptického statu. Tento non-konvulzivní epileptický status vznikl při podávání plné dávky levetiracetamu (3 000 mg/denně) a nereagoval na podání benzodiazepinů. Jak fenytoin, tak i kys. valproová, které jsou dalšími léky užívanými běžně k léčbě epileptického statu, jsou asociovány s rizikem idiosynkratické reakce a tedy i SJS/TEN (v tomto konkrétním případě mohl být jak fenytoin, tak kys. valproová potencionálním

spouštěčem SJS)(Lissia et al., 2010; Trinká et al., 2016). Chtěli jsme se vyhnout rovněž nutnosti umělé plicní ventilace s podáním propofolu (tato léčba vedla u pacientky k rozvoji bronchopneumonie). Z výše uvedených důvodů byl zvolen lacosamid, který je rovněž dostupný v intravenózní formě. Lacosamid není oficiálně doporučen k terapii epileptického statu, ale o jeho podání byly publikovány jak kazuistiky, tak i menší série pacientů (d'Orsi et al., 2016; Lang et al., 2016). V současnosti není známo, že

byl lacosamid asociován s idiosynkratickou reakcí. My jsme jej v tomto konkrétním případě zvolili jako ultimum refugium a setkali jsme se s velmi dobrým efektem.

## Závěr

Tato kazuistika vyzdvihuje nutnost multiborového přístupu k našim pacientům. Myslíme si, že jen díky němu se u pacientky podařilo zvládnout významnou komplikaci, jakou SJS bezpochyby je.

## LITERATURA

1. d'Orsi G, Pascarella MG, Martino T, Carapelle E, Pacillo F, Di Claudio MT, Mancini D, Trivisano M, Avolio C, Specchio LM. Intravenous lacosamide in seizure emergencies: Observations from a hospitalized in-patient adult population. *Seizure* 2016; 42: 20–28.
2. Kuba R. Idiosynkratické nežádoucí účinky antiepileptik a jejich význam. Idiosynkratické nežádoucí účinky antiepileptik a jejich klinický význam. *Neurol. praxi* 2010; 11: 228–231.
3. Nešpor D, Lipový B, Gregorová N. Cyklosporin A v terapii toxické epidermální nekrolýzy. *Dermatol. praxi* 2011; 5: 156–159.
4. Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bos M, Weber Y, Evers S, Burghaus L, Kellinghaus C, Schubert-Bast S, Bosel J, Lammers T, Sabolek M, van Baalen A, Dziewas R, Kraft A, Ruf S, Stephani U. Intravenous lacosamide in clinical practice-Results from an independent registry. *Seizure* 2016; 39: 5–9.
5. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2010; 36: 152–163.
6. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160–1165.
7. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981–1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37–42.
8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Ocucati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear N, Schöpf E, Kaufman DW. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600–1607.
9. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrur R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1025–1032.
10. Trinká E, Hofer J, Leitinger M, Rohrer A, Kalss G, Brigo F. Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 513–534.
11. Utrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 779–808.