

M. Louda¹, P. Žák², J. Pacovský³, M. Salavec³, M. Loudová⁴, R. Zachová⁵, S. Ságlová⁵

FN a LF UK, Hradec Králové

¹Urologická klinika, přednosta doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

²Oddělení klinické hematologie, přednosta prof. MUDr. J. Malý, CSc.

³Kožní klinika, přednostka doc. MUDr. M. Nožičková, CSc.

⁴Ústav klinické imunologie a alergologie, prim. MUDr. O. Kopecký, CSc.

⁵Stomatologická klinika, přednostka doc. MUDr. V. Hubková, CSc.

TOXICKÁ EPIDERMÁLNÍ NEKROLÝZA U PACIENTA LÉČENÉHO TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXASOLEM

KLÍČOVÁ SLOVA

Toxická epidermální nekrolýza
Lyellův syndrom
Stevens-Johnsonův syndrom
Trimethoprim/sulfamethoxazol

SOUHRN

Autoři předkládají kazuistiku 49letého pacienta léčeného pro infekci močových cest trimethoprim/sulfamethoxazolem. Po 5 dnech užívání léku vznikla těžká toxoalergická reakce s epidermální a slizniční nekrolýzou. Vyvolávající lék byl vysazen a nemocný byl izolován v boxu s reverzní izolací. V další léčbě byla provedena opakovaná plazmaferéza a podávána komplexní podpůrná léčba. Kožní plochy byly přechodně kryty xenotransplantáty. Po 25 dnech hospitalizace bylo možné propuštění do domácího ošetřování.

KEY WORDS

Toxic epidermal necrolysis
Trimethoprim/sulfamethoxazol
Reversal isolation
Plasmapheresis
Xenotransplants

SUMMARY

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN A PATIENT TREATED WITH TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXASOL

The authors present the case of 49 year old male treated for the urinal infection with trimethoprim/sulfamethoxazol. The serious toxoallergic reaction developed after 5 days of the treatment. The administration of trimethoprim/sulfamethoxazol was stopped and the patient was placed in a room with reversal isolation. Repeated plasmapheresis followed and complex auxiliary therapy was given. The dermal areas were temporarily covered with the xenotransplants. The patient was discharged after 25 days.

KAZUISTIKA

Pacient A. Z., 49letý muž, v anamnéze uvedena léčba pro vředovou chorobu gastroduodena, jinak nikdy vážněji nestonal. Byl ošetřen ve spádové urologické ambulanci pro akutní cystitidu a počínající benigní hyperplazii prostaty. Byl naordinován trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMZ). Lék užíval 5 dní v dávce 2 x 2 tbl. po 480 mg.

Po pěti dnech užívání léku pozoroval na trupu a končetinách zarudnutí a současně se objevily obtíže při polykání. Lékař pohotovostní služby vysadil TMP/SMZ tbl. a aplikoval hydrokortizon 500 mg (hydrocortisonum) a Methiaden calcium 1 amp. i.v. Další den se objevily kožní puchýře na dolních končetinách. Byl přijat na

interní oddělení spádové nemocnice a odtud přeložen na oddělení klinické hematologie FN a UK v Hradci Králové. Zde byl hospitalizován na oddělení hematologické intenzivní péče v boxu s reverzní izolací (tedy v nízkomikrobním prostředí s laminárním prouděním vzduchu s HEPA filtry a přetlakem vzduchu).

Stav při přijetí byl charakterizován generalizovaným exantémem celého těla s maximem postižení v místě obličeje, zad, břicha a dolních končetin včetně obou plosek nohou. Celkový rozsah poškozených kožních ploch přesahoval 50 % povrchu těla. Oboustranně byla přítomna konjunktivitida. Sliznice dutiny ústní byly zarudlé, s četnými erozemi od 2 do 6 mm, jazyk byl červeně povleklý. Ostatní somatický náález odpovídal normě.

Laboratorní nález: Vstupní krevní obraz byl charakterizován mírnou leukopenií $2,7 \times 10^9/l$, mírnou normocytární anémií s hemoglobinem 121 g/l a trombocytopenií $116 \times 10^9/l$. V diferenciálním rozpočtu byl posun doleva (tyče 0,24; neutrofilní segmenty 0,61; monocyty 0,04; lymfocyty 0,11). Z biochemických hodnot byla patologicky zvýšena hodnota CRP, ALT, AST. Ostatní hodnoty byly při vstupním vyšetření v mezích normy.

Po stanovení diagnózy byla zahájena plazmaferéza s výměnou 1 500 ml plazmy v každém sezení. Plazmaferéza byla provedena celkem 12krát. Plastický chirurg odstranil nekrotickou kůži a povrch překryl xenotransplantáty z prasečí kůže. Oči byly vyplachovány borovou vodou, dutina úst byla vyplachována v hodinových intervalech roztokem Corsodylu a Rivanolu. Profylakticky byl nemocný zajištěn Amikacinem inj. (amikacinum) a později Ciprinolem inj. (ciprofloxacinum), dále Diflucanem inj. (fluconazolum). Pro nemožnost příjmu potravy a pro živáční obtíže byla nutná parenterální výživa. Výrazné ztráty albuminu a plazmy byly korigovány opakovanou substitucí. Kortikoidy nebyly podávány, z antihistaminik byl aplikován pouze Tavegil inj. (clemastinum). V boxu byla udržována teplota mezi 30 – 32 °C a vzduch byl zvlhčován. Pacient byl uložen na antidekubitální lůžku.

Od počátku hospitalizace pacient udával slábnoucí proud moče, pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře a strangurie. Během hospitalizace došlo při generalizovaném edému sliznic opakovaně k retenci moči. Obstrukce vývodných cest močových byla zpočátku řešena jednorázovým vycévkováním, později krátkodobým zavedením permanentního měchýřového katétru. Vstupní i opakovaná kultivace moči byla negativní. Před propuštěním byl měchýřový katétr odstraněn. Byla nasazena medikamentózní terapie - Xatral 5SR tbl. (alfuzosin hydrochloridum), Yellon tbl. (escinum). Pacient po celkové stabilizaci stavu a nálezu na kožním krytu a sliznicích udával ústup mikčních obtíží.

Vzhledem k rozsahu poškozených ploch byly ze zdravých míst odebrány autologní keratinocyty ke kultivaci. Ty nebylo nutno, vzhledem k dobrému hojení, retransplantovat. Ke zhojení sliznic došlo do 14 dnů a po 25 dnech se vyhojily i poškozené kožní kryty. Po stabilizaci stavu a odeznění akutních projevů onemocnění byl pacient propuštěn do domácího ošetřování a do péče praktického lékaře a ambulantního urologa.

DISKUSE

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je onemocnění charakterizované epidermální exfoliací a systémovou toxicitou. V literatuře pro ni existují alternativní názvy: *erythema multiforme maior* (EM) - Lyellův syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS). Roujeau publikoval klasifikaci těchto typů onemocnění, založenou na vzhledu a distribuci kožních lézí. Tato klasifikace odděluje klinickou jednotku *erythema multiforme maior* od Stevens-Johnsonova syndromu. Pro Lyellův syndrom jsou charakteristické změny dominantně lokalizované na kůži, bulózní kožní exantém a generalizace změn. Pro SJS je charakteristické dominantní postižení sliznic (zejména sliznice dutiny ústní) a kožní změny v oblasti genitálu. Mezinárodně kontrolovaná studie vykazovala i rozdílné demografické charakteristiky a rizikové faktory mezi *erythema multiforme maior* a Stevens-Johnsonovým syndromem. Klinická jednotka *erythema multiforme maior* je spojována s infekcemi *Herpes simplex* virus [1].

V pozadí rozvoje onemocnění TEN bývá závažná reakce na léky typu sulfonů, penicilinů, barbiturátů, alopurinolu, pyrazolonových derivátů, antikonvulziv (phenytoin), kortikosteroidů a nesteroid-

ních antirevmatik. Ze skupiny léků indukujících TEN je TMP/SMZ lékem z první třetiny nejčastěji uváděných [1, 2, 3, 4, 5].

Charakteristické je postižení kůže a slizničních membrán s výsevem bulózních mnohočetných splyvajících změn. TEN bývá spojena s vysokou mortalitou (30 – 60 % u dospělých pacientů). Dle závěrů Schulze et al. vykazují špatnou prognózu případy s extenzivním postižením kůže, vyšším věkem, pozdní hospitalizací, trombocytopenií a časnou empirickou antibiotickou léčbou. Význam léčby steroidy není dle těchto autorů zcela rozhodující. Dále mají špatnou prognózu pacienti užívající léky s dlouhým poločasem eliminace, genotypově pomalí acetylátoři, pacienti s anamnézou v minulosti proběhlé vážné kožní reakce [5, 6]. Murphy a Engelhart uvádějí v léčbě TEN jako nevhodné podávání kortikoidů. V případě jejich podávání byl pozorován vzestup mortality pro septické komplikace, a proto nejsou pro léčbu TEN doporučovány [7, 8]. I Roujeau uvádí, že nasazení kortikoidů v časných fázích SJS a EM zůstává kontroverzní [2, 9, 10]. Naopak Criton et al. publikoval efekt systémově nasazených kortikoidů ve skupině pacientů léčených pro TEN. Systémově podané kortikoidy mohou být užity u tzv. „syndromu hypersenzitivity“, kdy je prokazatelná závislost viscerální léze na infiltraci eozinofily [11]. Vznik polékové reakce má dva hlavní etiologické mechanismy, farmakologický a imunopatologický. Farmakologický mechanismus je dán předávkováním, kumulativní toxicitou nebo intolerancí. Imunopatologický mechanismus je zprostředkovaný cirkulujícími imunokomplexy s možností vzniku anafylaktické reakce za účasti protilátek IgE třídy [4, 12]. Mechanismy vedoucí k epidermální nekrolýze mohou být způsobeny i cytotoxickou reakcí zprostředkovanou buňkami. K rozsahu postižení kožních a slizničních změn u TEN byla Bastuji-Garinem et al. navržena klasifikace tzv. systémem SCORTEN. Tato klasifikace umožňuje poměrně přesnou prognózu i stanovení rizika letality u TEN [13]. Komplikací TEN je extenzivní odlučování kožního krytu, dehydratace a minerálový rozvrat, gastrointestinální krvácení, akutní tubulární nekróza, sekundární infekce, pneumonie, bakteriální konjunktivitida, keratitis a septické infarkty vnitřních orgánů. Onemocnění je pak spojeno s vysokým stupněm mortality. Úmrtí v souvislosti s TEN byla popsána na septikemii, ledvinné, plicní nebo multiorgánové selhání. Diagnóza TEN by měla být potvrzena kožní biopsií [1, 14, 15, 16, 17].

V souboru 260 000 pacientů užívajících medikamentózní terapii TMP/SMZ nebo ampicilin byla sledována incidence toxické nekrózy kůže a sliznic. Za 14leté sledované období byla zjištěna incidence 3 případy na 100 000 pacientů s touto medikací. Vždy se jednalo o vážné akutní stavy [14]. V jiném souboru 232 390 pacientů užívajících TMP/SMZ a 266 951 pacientů užívajících trimethoprim samostatně byla pozorována TEN a SJS pouze u 4 pacientů s medikací TMP/SMZ a u 2 pacientů s monoterapií tri-methoprimem. Autoři hodnotí riziko vzniku vážných komplikací jako nízké, blíží se nežádoucím reakcím při léčbě jinými antibiotiky [15].

V souboru 87 pacientů s polékovou TEN uveřejněným Guillaumem byla pozorována střední délka doby od začátku medikace do vzniku příznaků TEN $13,6 \pm 8,4$ dne. Druhou největší skupinu pacientů tvořili pacienti s medikací TMP/SMZ. První místo v počtu patologických reakcí zaujala skupina užívající nesteroidní antirevmatika [18]. Průměrný věk v souboru 17 pacientů s TEN uveřejněném Wongem et al. činil 61,5 roku, zastoupeni byli převážně muži [19].

Léčbu zahajuje okamžité vysazení činitele podezřelého z vyvolání toxické reakce. Standardem v léčbě je péče o rány, hrazení ztráty tekutin, nutriční podpora a při respiračních komplikacích

podpora ventilace. Pacienti jsou většinou léčeni na jednotkách intenzivní péče či na popáleninových jednotkách [1, 2, 15]. V léčbě takto postižených pacientů je vždy nutná mezioborová spolupráce.

V souboru 16 pacientů s TEN uveřejněném Eganem et al. je uvedena nutnost použití plazmaferézy v léčebném režimu u šesti pacientů. Průměrný věk pacientů v této skupině byl 42 roky s převahou zastoupení žen. TMP/SMZ byl vyvolávajícím agens u šesti pacientů. Průměrná plocha poškozené kůže představovala 52 % povrchu těla. V celé skupině došlo k úmrtí 25 % pacientů. Žádný z pacientů léčených plazmaferézou nezemřel. Egan et al. podporuje užití plazmaferézy (odstranění nekrotytických faktorů) u pacientů s TEN, stejně jako Yamada et al., zatímco Furbacke et al. terapeutický efekt plazmaferézy u TEN neprokázal. Pro potvrzení dobrých léčebných účinků plazmaferézy jsou potřebná další data [20, 21, 22]. Při ztrátě kožního krytu je doporučováno použití autologních kožních štěpů s reimplantací kultivovaných keratinocytů [23]. Uvádí se i možnost použití semisyntetického materiálu (Biobrane) [24].

Antibiotika jsou indikována k léčbě pouze v případě infekcí typu septikémie a pneumonie. Publikovány byly i dobré odpovědi při užití intravenózně aplikovaného lidského imunoglobulinu. Ten je schopen blokády receptoru CD95, odpovědného za spuštění programované buněčné smrti keratinocytů [25].

ZÁVĚR

Toxická epidermální nekrolýza - Lyellův syndrom a Stevens-Johnsonův syndrom jsou vážným projevem polékové toxoalergické reakce. Z údajů o pacientech s touto diagnózou, dostupných v literárních pramenech, vyplývá, že se jedná spíše o výjimečný nežádoucí projev medikamentózní léčby. Při manifestaci je však pacient ohrožen na životě. V úspěšné léčbě je rozhodující okamžité vysazení léku a včasná komplexní mezioborová podpůrná péče na specializovaném oddělení. Nadějným léčebným postupem je použití plazmaferézy v léčebném schématu.

LITERATURA

- Berkow R. *Kompendium klinické medicíny* (Merck manual). Praha 1996; X-Egem: 2414 - 15.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333[24]:1600-7.
- Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52[4]: 388-93.
- Vaillant L. Mechanism of cutaneous drug reactions. *Rev Pract* 2000; 50 [12]: 1294-9.
- Wolkenstein P, Carriere V, Charue D et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995; 5[4]: 255-8.
- Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM et al. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21[3]: 199-204.
- Murphy JT, Purde GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18[5]: 417-20.
- Engerhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18[6]: 520-4.
- Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26[11]: 718-22.
- Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease with differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; 24[11]: 726-9.
- Criton S, Devi K, Sridevi PK et al. Toxic epidermal necrolysis-a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997; 36[12]: 923-5.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000; 18[3]: 485-95.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115[2]: 149-53.
- Chan HL, Stern RS, Arndt KA et al. 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; 126[1]: 43-7.
- Jick H, Derby LE. A large population-based follow-up study of trimethoprim/sulfamethoxazole, trimethoprim, and cephalixin for uncommon serious drug toxicity. *Pharmacotherapy* 1995; 15[4]: 428-32.
- Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136[3]: 323-7.
- Gibson CJ, Poduri KR. Heterotopic ossification as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78[7]: 774-6.
- Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123[9]: 1166-70.
- Wong KC, Kennedy PJ, Lee S. Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Austral J Dermatol* 1999; 40[3]: 131-4.
- Egan CA, Grant WJ, Morris SE et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40[3]: 458-61.
- Yamada H, Takamori K, Yaguchi H et al. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 1998; 2[2]: 153-6.
- Furbacke A, Berlin G, Anderson C et al. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999; 25[11]: 1307-10.
- Klein L, Mericka P, Strakova H et al. Biological skin covers in treatment of two cases of the Lyell's syndrome. *Ann Transplant* 1997; 2[1]: 45-8.
- Arevalo JM, Lorente JA. Skin coverage with Bionare biomaterial for the treatment of patient with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20[5]: 406-10.
- Vivard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282[5388]: 490-3.

MUDr. Miroslav Louda
Urologická klinika
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové