

Kasuistika Stevensova-Johnsonova syndromu

Medical Tribune, 16.07.2012, MUDr. Lenka Čábalová, doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph. D., MBA,
MUDr. Karol Zeleník, Ph. D.
str. 6, Sešit C - Tematická příloha – Kasuistiky
<http://www.medical-tribune.cz>



Na ORL ambulanci byl vyšetřen 35letý pacient pro jeden den trvající výraznou odynofagii a febrilie při výsevu krvavých puchýřů na rtech. Obtížím několik dní předcházelo lehčí chřipkovité onemocnění se subfebriliemi, při němž pacient neužíval žádnou medikaci. Při vyšetření byly zjištěny ulcerózní projevy v dutině ústní (obr. 1), krční lymfadenopatie, konjunktivitida a periuretrální ulcerace.

Nasazená antibiotická terapie (amoxicilin) byla bez efektu; pacient byl pro progresi dysfagických obtíží po dvou dnech přijat k hospitalizaci k rehydrataci, realimentaci a došetření stavu. Ze slizniční léze v dutině ústní byla provedena probatorní excize. Laboratorně byla zjištěna leukocytóza s převahou neutrofilů, CRP 181 mg/l a prokalcitonin 0,1 mikro g/l. Sérologicky byla zjištěna reaktivace či reinfekce virem herpes simplex (HSV), HIV infekce nebyla prokázána. V mikrobiologickém vyšetření stěru ze sliznice dutiny ústní byl nález *Haemophilus parainfluenzae* a *Candida albicans*. Pacient byl dále vyšetřen dermatologem a infektologem.

Po zavedení kombinované protizánětlivé a antimikrobiální léčby (prednison, aciklovir, ketokonazol, cefotaxim) a lokální péči o postižené sliznice došlo ke zlepšení polykacích potíží i lokálního nálezu na rtech a v dutině ústní, zhojení konjunktivitidy, periuretrálních ulcerací a k poklesu zánětlivých parametrů. Po 10 dnech se léze v dutině ústní a na rtech téměř úplně zhojily (obr. 2). Histologické a imunofluorescenční vyšetření potvrdilo Stevensův-Johnsonův syndrom, pravděpodobně parainfekční při virovém onemocnění.

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je onemocnění charakterizované náhlým výsevem hemorhagických bulózních lézí s postižením kůže na méně než 10 % tělesného povrchu a podobným postižením sliznic, jež provázejí febrilie, lymfadenopatie a celkové chřipkovité příznaky. Jedná se o lehkou formu toxické epidermální nekrolýzy (TEN), při níž je postiženo více než 30 % tělesného povrchu. Při postižení 10 až 30 % tělesného povrchu se hovoří o TEN/SJS překryvném syndromu. Všechny tři jednotky jsou velmi vzácná onemocnění, se souhrnnou incidencí 1 až 2 : 1 mil. ročně, s nejvyšší incidencí v druhé dekádě života, přičemž lehce převažují ženy. Letalita SJS je 1 až 5 %, TEN 25 až 35 procent. Asi 5 % pacientů se SJS či TEN je HIV pozitivní.

Patogeneticky se jedná o CD8+ T-lymfocyty a makrofágy zprostředkovanou nekrózu epitelových buněk kůže a sliznice, s účastí prozánětlivých cytokinů TNF alfa, IL-6 a proapoptoticky působících proteinů Fas a Fas-ligandu. Etiologie SJS/TEN je stále nejasná. Ve většině případů se jedná o hypersenzitivní reakci na některé léky, typicky s intervalem 1 až 3 týdny po začátku léčby. Vždy se jedná o reakci na první nasazení léku, bez předchozí senzitivace.

Mezi nejrizikovější látky patří sulfonamidy (zejména trimetoprim-sulfamethoxazol), nevirapin, lamotrigin, aminopeniciliny, cefalosporiny, chinolony, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a některé nesteroidní protizánětlivé látky ze skupiny oxikamů. Za vůbec nejrizikovější lék se považuje alopurinol, jehož užití je vedoucí příčinou SJS/TEN v Evropě. SJS/TEN bez anamnézy užívání léků je nesmírně vzácný, nicméně v literatuře byly opakovaně popsány případy tohoto onemocnění při infekci *Mycoplasma pneumoniae* či virem herpes simplex. Vyšší riziko vzniku SJS/TEN je u imunokompromitovaných pacientů, zejména u HIV pozitivních (až 1 000x vyšší). Zvýšená náchylnost je zvažována také u jedinců s některými typy HLA (HLA-B*1502, HLA-B*5801).

Diagnóza se opírá o klinický nález -zpočátku lividní makuly na kůži, pozitivní Nikolského fenomén (epidermis postiženého místa může být tangenciálním tlakem lehce odloučena od základních vrstev kůže), později v horizontu minut až hodin vznik puchýřů, často hemorhagických, velmi bolestivých. Vždy dochází k postižení rtů a sliznic dutiny ústní, často také sliznic polykacích a dýchacích cest či

anogenitální oblasti. Konjunktivitida či méně často keratitida, ulcerace rohovky, přední uveitida až panofthalmitida se vyskytují v 70 % případů SJS. Změny v laboratorních hodnotách jsou nespecifické, svědčící pro systémovou zánětlivou odpověď: leukocytóza, ev. s eosinofilií, zvýšená sedimentace, vysoké CRP bez zvýšení prokalcitoninu.

Z dlouhodobých následků se vyskytují hyper- či hypopigmentace kůže (u 62 % pacientů) a při vážnějším postižení oka často také pozdní komplikace ve smyslu xeroftalmie, trichiázy (abnormálním směrem rostoucí řasy dráždící spojivku), symblefaronu či lagoftalmu. Při postižení sliznice dutiny ústní a polykacích cest (zejména při nedůsledné lokální péči) se mohou vytvořit striktury v této oblasti. Značné procento pacientů také trpí xerostomií; ve spojení s keratokonjunktivitidou potom hovoříme o "Sjögren-like" syndromu. K definitivnímu potvrzení diagnózy je třeba histologické a imunohistologické vyšetření postižené tkáně, které vyloučí některá autoimunitní onemocnění jako lineární IgA dermatóza, paraneoplastický pemfigus, pemphigus vulgaris nebo bulózní pemfigoid, případně Kawasakiho nemoc či stafylokokový syndrom opařené kůže (Ritterův syndrom).

Terapie spočívá v časném rozpoznání SJS, identifikaci případného spouštějícího léku a jeho okamžité vysazení. Pokud se jedná o SJS při mykoplazmové či HSV infekci, je nutná adekvátní antibiotická či antivirová terapie. Role systémově podávaných kortikoidů je kontroverzní z hlediska možného zvýšení náchylnosti k sekundární infekci, nicméně kortikoidy jsou v léčbě SJS/TEN stále standardně používány -některé studie dokonce prokazují jejich benefit. Jinou možností, v těžkých případech SJS/TEN, je podávání vysokých dávek lidských imunoglobulinů (IVIG), ovšem s ohledem na komorbiditu pacienta (renální či kardiální insuficience, tromboembolická rizika).

Další léčba je pouze nespecifická a symptomatická - lokální ošetřování kožních a slizničních lézí: výplachy úst antiseptickými roztoky (např. chlorhexidin), topické masti na rty (vazelína, lanolin), protizánětlivé oční kapky při konjunktivitidě, adekvátní analgetizace a antimikrobiální terapie sekundárních infekcí. Důležitá je samozřejmě dostatečná hydratace a realimentace pacienta, nejlépe enterální cestou, ať již per os či cestou nasogastrické sondy. Výhodnost časného zavedení enterální výživy proti výživě parenterální potvrdilo již několik studií.

Klinický obraz SJS, ač je poměrně typický, představuje diferenciatně diagnostický problém, neboť se jedná o velmi vzácné onemocnění. Často proto může být zaměněno za prostou aftózní stomatitidu, což navíc může podpořit anamnéza proběhlého chřipkovitého onemocnění. Ačkoli to není přímo život ohrožující onemocnění, jedná se o velmi bolestivý stav s krutou odynofagií, která může vyústit v dehydrataci a malnutrici pacienta, případně vést k závažným infekčním komplikacím, nevratnému poškození zraku či strikturám polykacích cest, což jsou následky, které pacienta závažně doživotně invalidizují. Proto je důležité mít u pacientů s podobným klinickým obrazem SJS na paměti, nepodceňovat jejich subjektivní obtíže a v diagnostice spolupracovat s dalšími odbornostmi.

Foto: Obr. 1: Ulcerózní léze na sliznici dutiny ústní

Foto: Obr. 2: Stav ústní sliznice po 10 dnech od přijetí k hospitalizaci

Foto archiv autorky

O autorovi: MUDr. Lenka Čábalová, doc. MUDr. Pavel Komínek, Ph. D., MBA, MUDr. Karol Zeleník, Ph. D.1,2 1 Otorinolaryngologická klinika, FN Ostrava 2 Katedra chirurgických oborů, LF **Ostravské univerzity** v Ostravě

Zpracovatel: Anopress IT a.s.

<http://www.osu.cz/>

<http://lf.osu.cz/>