

# Stručný prehľad problematiky epidermálnej nekrolýzy (EN) zahŕňajúcej Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN)

## A Brief Survey of the Epidermal Necrolysis (EN) Issues Including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

Péč, J.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

### Súhrn

Autori vysvetľujú problematiku epidermálnej nekrolýzy, ktorá zahŕňa Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) s postihnutím kože v menej ako 10 % a Lyellov syndróm, známy ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN) s postihnutím kože v 30 a viac percentách. Medzi TEN a SJS je tzv. prekrývajúci syndróm s postihnutím 10 % - 29 % kože. Autori uvádzajú stručný pohľad na problematiku TEN, ako je história vzniku nomenklatúry ochorenia, epidemiológia, klinický obraz ochorenia, diagnostické kritériá, lieky, ktoré najčastejšie môžu vyvolať TEN, patogenézu ochorenia, histologický obraz a liečbu TEN.

**Kľúčové slová:** epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, prekrývajúci syndróm, prehľad problematiky

### Abstract

The authors explain the issues of the epidermal necrolysis which include Stevens-Johnson syndrome (SJS) affecting the skin in less than 10 per cent and Lyell syndrome known as the toxic epidermal necrolysis (TEN) affecting the skin in 30 and more per cent. Between TEN and SJS there is the so called overlapping syndrome affecting 10 – 29 per cent of the skin. The authors present a brief view on the TEN issues such as the history of the disease nomenclature formation, epidemiology, clinical picture of the disease, diagnostic criteria, the drugs that can induce TEN most frequently, pathogenesis of the disease, histological picture and treatment of TEN.

**Key words:** epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, the overlapping syndrome, a survey of the issues

### Úvod

Epidermálna nekrolýza (EN) zahŕňa Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) s postihnutím kože v menej ako 10 % a Lyellov syndróm známy ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN) s postihnutím kože v 30 a viac percentách. Medzi TEN a SJS je tzv. prekrývajúci syndróm s postihnutím 10 % - 29 % kože [1].

### História

Ako prvý popísal TEN škótsky dermatológ Alan Lyell v roku 1956 [2]. Toto ťažké ochorenie začínalo ako toxická erupcia zápalu a lýzy kože, tiež s postihnutím slizníc. Kožné lézie sú erytematózne ložiská postihujúce rozsiahle plochy za oddeľovania epidermy, ktoré Dr. Lyell pomenoval ako nekrolýza. TEN bola asociovaná výlučne s expozíciou určitých liekov.

### Epidemiológia

TEN je zriedkavé (až raritné) ochorenie s ročnou incidenciou výskytu 0,4 – 1,2 prípadov na milión ľudí [3]. Predpokladá sa prítomnosť viacerých faktorov, ktoré majú vplyv na incidenciu SJS/TEN, ako sú regionálne rozdiely preskripcie liekov, tiež genetická výbava populácie ako je humánný leukocytový antigén (HLA), fenotyp metabolizujúcich enzýmov, koincidencia so zhubným nádorom, frekvencia rádioterapie, prevalencia určitých infekcií (HIV) [4]. Ochorenie sa najčastejšie popisuje u dospelaj populácie, hoci známe sú aj prípady TEN u detí [5], dvakrát častejši je výskytu u žien ako u mužov [6]. Napriek tomu, že výskyt TEN je sporadický, začína po masívnom užívaní liekov [7].

**Klinický obraz**

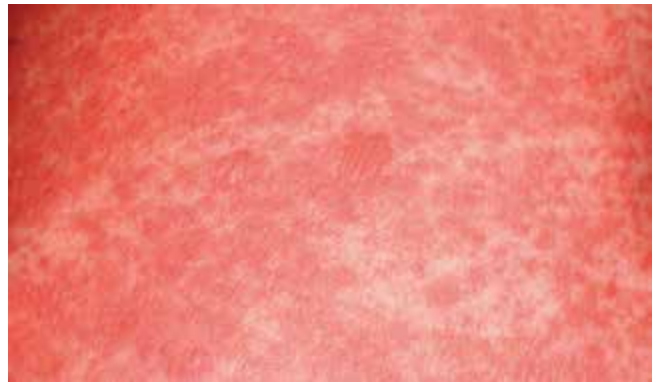
Popisujú sa 2 fázy vývoja ochorenia:

**1. Akútna fáza ochorenia**, život ohrozujúca, závisí od závažnosti a rozsahu kožných a slizničných lézií [8]. Hlavným klinickým prejavom TEN predchádzajú nešpecifické symptómy ako teploty, pálenie očí, ťažkosti s prehĺtaním trvajúce niekoľko hodín až dní. EN začína 4 - 28 dní po zahájení liečby. Charakteristické kožné lézie sa objavujú na miestach predilekcie ako sú presternálna oblasť, tvár, dlane a chodidlá, nohy. Postihnutie slizníc sa vyskytuje u viac ako 90 % pacientov. Predovšetkým sú to ústa, kde sú bolestivé ulcerácie gingív, jazyka, bukálnej sliznice, genitálu s tvorbou bolestivých hemoragických erózií až ulcerácií, a oči. V niektorých prípadoch môže byť postihnutý respiračný a gastrointestinálny systém. Morfológiu lézií charakterizuje erytém a erózie. Postihnutie očí je časté v podobe zápalu konjunktívy, vezikulácie, fotofóbie, ulcerácie rohovky a uveitídy [9]. Včasnú kožnú léziu sa často prezentujú ako lividné erytematózne makuly, ktoré môžu byť tiež mierne infiltrované. V dôsledku progresie ochorenia splyývajú do rozsiahlych plôch s rýchlo sa vyvíjajúcimi napnutými bulami s následnou lýzou epidermy s pozitívnym Nikolského fenoménom, niekedy až s prechodom do erythrodermie (Obr. 1 - 5). Prognóza ochorenia závisí od rozsahu poškodenia kože a slizníc a možno ju vypočítať podľa kritérií SCORTEN (Tabuľka č. 1; [10]).

**Tabuľka č. 1 • SCORTEN prognostický skórovací systém pre pacientov s EN**

Prognostické faktory	Body
Vek nad 40 rokov	1
Frekvencia srdca nad 120 úderov/min	1
Rakovina alebo hematologická malignita	1
Postihnutie povrchu tela nad 10 %	1
Hodnota urey v sére nad 10 m/M	1
Hydrogén uhličitán (HCO <sub>3</sub> ) <sub>1</sub> bikarbonát nad 20 m/M	1
Sérová hladina glukózy nad 14 m/M	1
SCORTEN	Mortalita
0-1	3,2 %
2	12,1 %
3	35,8 %
4	58,3 %
5	90,0 %

V akútnej fáze si liečba TEN vyžaduje pobyt vo vysoko špecializovanom centre a multidisciplinárnu kooperáciu dermatológa, špecialistu na intenzívnu starostlivosť, plastického chirurga z jednotky popáleninového centra, pediatra, pneumológa, infektológa, oftalmológa, stomatóloga, gynekológa, gastroenterológa, internistu, psychiatra a tiež psychológa, rovnako ako klinického farmakológa [11].



**Obr. 1 • TEN (Lyellov syndróm); s inflamáciou kože chrbta, tvorbou vezikul a búl s následnou nekrolýzou (užitie ibuprofenu, paracetamolu a ciprofloxacínu)**



**Obr. 2 • Ťažké postihnutie očí (TEN)**



**Obr. 3 • Začínajúca lýza kože chrbta (TEN)**

**2. Chronická fáza ochorenia** sa vyskytuje takmer u 90 % pacientov v priebehu roka [11]. Mechanizmus ich vzniku nie je presne známy. Prejavuje sa suchosťou kože, pigmentáciami a abnormalitami vlasov, nechtov a potením. Oči bývajú postihnuté suchým očným syndrómom, jazviacou konjunktivitídou, abnormalitami rohovky, postihnutím vízu rôzneho stupňa. V ústach pacienti pociťujú suchosť, dentálne

abnormality, abnormality rastu zubov u detí, postihnuté sú aj genitálie a tiež môžu mať poruchy tráviaceho systému, bronchov a tzv. post-traumatické stresové ochorenie [12]. Tieto ťažkosti môžu pretrvávajúť rok po zvládnutí akútnej fázy ochorenia.

#### Extrakutánne lézie TEN sú:

- postihnutie respiračného systému (dyspnoe, pretrvávajúci kašeľ, bronchiálna obštrukcia, respiračný distress syndróm dospelých, pneumónia, pneumothorax, pľúcny edém);
- postihnutie gastrointestinálneho traktu sa prejavuje bolesťami brucha, hnačkou, krvácaním z gastrointestinálneho traktu, perforáciou čreva, melenou, dehydratáciou, hemodynamickým šokom;
- postihnutie srdca sa môže prejaviť myokarditídou, infarktom myokardu;
- postihnutie obličiek sa manifestuje mikro-albuminúriou, akútnou tubulárnou nekrózou, glomerulonefritídou a zlyhaním obličiek [13].

#### Klinické diagnostické kritériá sú:

- purpurové makuly alebo atypické terčiky diseminované, nie však dominantne na končatinách, vezikuly, buly;
- oddelenie epidermis (vlhké);
- pozitívny Nikolského fenomén (oddeľovanie epidermis ťahom prsta);
- mnohohožiskové erózie na slizniciach (enantém, buly, erózie postihujúce bukálnu dutinu, nazofarynx, orofarynx, nos, oči a genitoanálnu areu).

Na diagnostiku EN je potrebné mať aspoň 3 z uvedených kritérií [11].

#### Sérologické testy súvisiace s TEN:

- sérologické testy na diagnostiku *Mycoplasma pneumoniae* IgG, IgM, opakované po 3 týždňoch;
- PCR na *Mycoplasma pneumoniae* zo sterov z hrdla [14];
- sérologické testy na baktérie vyvolávajúce atypické pľúcne infekcie (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia species*);
- vyšetrenie HIV;
- vyšetrenie antinukleárných protilátok ako u lupusu (SSA/SSB; [15]).

Veľmi dôležité je identifikovať liek, ktorý spustil TEN, čo sa však až v 15 % prípadov nepodarí [11]. Laboratórne abnormality sú nešpecifické, podobne ako u popálenín II. stupňa. Sú to stredná leukocytóza, elevované hepatálne enzýmy, dysbalancia elektrolytov, hypoproteínémia, mikroalbuminémia a zvýšená sedimentácia erytrocytov. Biochemickým obrazom akútnej fázy TEN môžu byť zníženie hodnôt CD4+ T-lymfocytov a pokles cytotoxických lymfocytov, prirodzených zabíjačov CTL. Ďalšími biochemickými nálezmi môžu byť eozinofília a pozitívita cirkulujúcich imunokomplexov. Nedobrá prognózu predstavuje neutropénia [13].



**Obr. 4** • Lýza kože gluteálnej oblasti aj genitálu (ibuprofen, paracetamol a ciprofloxacín)



**Obr. 5** • Ťažké postihnutie periorálnej oblasti, pier, úst, bukálnej sliznice (ibuprofen, paracetamol a ciprofloxacín)

Najrizikovejšie lieky spojené s možným spôsobením TEN [16]:

- Allopurinol
- Sulfonamidy (vrátane sulfasalazínu)
- Nevirapin
- Antiepileptiká zo skupiny aromatických amínov (karbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin)
- Lamotrigen
- Nesteroidné antireumatiká (NSAID) z oxikamovej skupiny
- Pantoprazol
- Kyselina acetylsalicylová a NSAID
- Rôzne antibiotiká ako makrolidy, chinolóny, aminopenicilíny, penicilíny, vankomycín, antituberkulotiká, cefalosporíny a tetracyklíny.

### Patogenéza

Patofyziológia TEN je stále nejasná, napriek tomu je to hypersenzitívna reakcia neskorého typu alebo IV typ reakcie. Zdá sa, že abnormálna reakcia má genetickú koreláciu s hypersenzitivitou na liek [17, 18]. Patogenetickým mechanizmom kože je príčina vzniku nekrózy keratinocytov nasledujúcej apoptózy v dôsledku abnormálnej aktivácie CD8+ T-lymfocytov. Expozícia lieku navodzuje ich dozrievanie do cytotoxických T-lymfocytov cez MHC I komplex 5 spôsobmi stimulácie, alebo haptén/haptén abnormálnym mechanizmom rozpoznania [19, 20]. Ukazuje sa, že inkriminovaný liek alebo lieky, alebo ich metabolity poskytujú antigénom keratinocytov väzbu na ich povrch. Defekt detoxikačného systému pečene aj kože môže vyústiť do priamej toxicity alebo do alterácie antigénových vlastností keratinocytov, z čoho rezultuje cytotoxická celulárna imunitná reakcia [21].

### Histopatológia

Včasnú poškodenie epidermis sa prejavuje ako nekróza satelitných buniek, tiež je možné pozorovať hniezda apoptotických keratinocytov. Progresiou ochorenia dochádza ku excesívnej eozinofilnej nekróze bazálnej a suprabazálnych vrstiev epidermis, vyúsťujúce do sub-epidermálnej separácie. Ďalšou progresiou ochorenia dochádza ku vzniku totálnej nekrózy a lýze epidermis. Prítomný je riedky aj denzný infiltrát, zložený z mononukleárných buniek, najmä lymfocytov v papilárnej vrstve dermis s exocytózou do epidermis. Môže byť pozorovaný aj nukleárny prach pochádzajúci z neutrofilov. Spongioza a edém dermis nie sú prítomné [22].

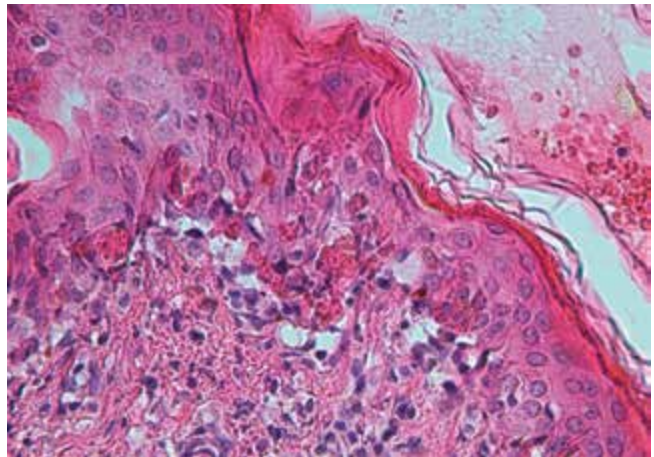
Priamou imunofluorescenciou je možné pozorovať obraz podobný lineárnej IgA bulóznej dermatóze (Obr. 6, 7).

### Liečba [23]

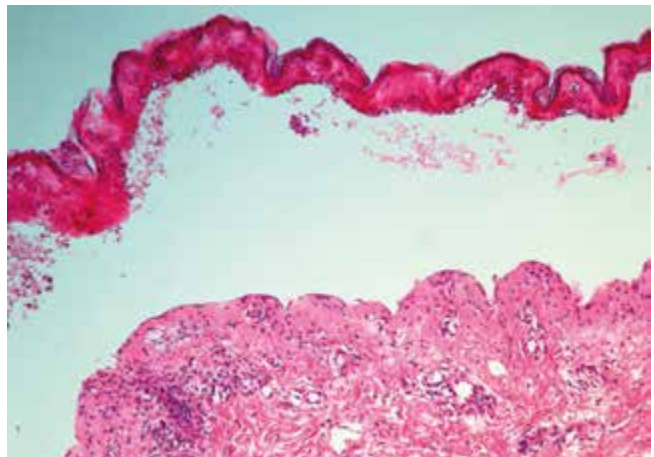
1. Systémovo podávané kortikosteroidy, pulzy kortikosteroidov.
2. Vysokodávkové intravenózne imunoglobulíny IgG (2g/kg hmotnosti denne 2 - 4 dni).
3. Cyklosporín A (2,5 – 3,0 mg/kg/denne).
4. Plazmaferéza alebo hemodialýza.
5. Biologiká zo skupiny tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa).

### Literatúra

1. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996-2011.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68(11):355-361.
3. Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions *Lancet* 1999;353(9171):2190-2194.
4. Aquiar D, Pazo R, Duran I, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsant and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 2004;66(3):345-350.



**Obr. 6** • Regresívne zmenená epiderma s početnými apoptotickými keratinocytmi a s ložiskami vakuolárnej degenerácie bazálnych buniek epidermy. V stróme mierny zápalový infiltrát (HE, obj. 40x)



**Obr. 7** • Vezikula medzi epidermou a dermou. Epiderma regresívne zmenená. V stróme slabý zápalový infiltrát (HE, obj. 10x)

### Podporná liečba:

antibiotiká, virostatiká, antimykotiká, albumíny (25-30 kcal/kg/denne), teplota prostredia nie viac ako 28oC, vlhkosť vzduchu, úprava vnútorného prostredia, N-acetyl cystein, nepoužívať nijakú dermabráziu, jemné regeneračné a epitelizačné krytia, multidisciplinárna starostlivosť o lézie slizníc (oči, dutina ústna, genitál), respiračného systému, spolupráca aj so psychiatrom resp. psychológom.

5. Foman R, Koren G, Shear NH. Em. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf* 2002;25:965-972.
6. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis nad Stevens-Johnson syndrome: an epidemiological study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-842.
7. Hernburgh A. Stevens-Johnson syndrome after mass profylaxis with sulfadoxine for cholera in Mozambique. *Lacet* 1985;1:1072-1075.
8. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patientst with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-1204.
9. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular coplications. *Ophthalmology* 2009;116(4):685-690.
10. Bastuji-Garin S, et.al. SCORTEN: A severity of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 200;115:149.
11. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, Lebrun-Vignes B, Gueudry J, Bequignon E, Zaghib K, Royer G, Colin A, Do-Pharm G, Bodemer Ch, Ortonne N, Berbaud A, Fardet L, Chosidow O, Wolkenstein P, The French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018;13:56:1-19. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0793-7>.
12. Yang CW, Cho YT, Chen KL, Chen YC, Song HL, Chu CY. Long-term sequalae of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2016;96:525-529.
13. Seghal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatol Treatment* 2005;16:278-286.
14. Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, Yamane Y, Ikezawa Z. Statistical analysis Stevens-Johnson syndrome caused by macoplasma pneumoniae infection in Japan. *Allergol Int* 2011;60:523-532.
15. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis - like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004;13:941-950.
16. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi I, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis assessment of medication risk emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
17. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-1622.
18. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf* 2002;25:965-972.
19. 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;134:710-714.
20. Nassif A, Bensussan A, Bounsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: efcator cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-1215.
21. Lerner LH, Qureshi AA, Reddy BV, Lerner EA. Nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Dermatol* 2000;114:196-199.
22. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JE, Penso D, Touraine R. Treatment of toxic epidermal necrolysis – Creteil's experience. *Arch Dermatol* 1987;123:1156-1158.
23. Roujeau JC. Erythema multiforme pp. 431-472. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8 ed., Medical Mc Graw Hill, New York; 2012:3021.