

Cyklosporin A v terapii toxické epidermální nekrolýzy

MUDr. David Nešpor², MUDr. Břetislav Lipový^{1,2}, MUDr. Nora Gregorová¹

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Toxická epidermální nekrolýza byla poprvé popsána skotským dermatologem Alanem Lyellem v roce 1956. Proto tato nosologická jednotka nese označení Lyellův syndrom. Jedná se o extrémně vzácné onemocnění projevující se rozsáhlou kožní nekrolýzou a systémovou toxicitou. Pouze včasná diagnostika, neodkladné zahájení terapie, kvalitní nutrice a péče o ránu, spolu s precizní mikrobiologickou monitorací, může zlepšovat prognózu takto postižených pacientů. V kazuistice předkládáme případ těžce postižené mladé ženy vietnamské národnosti léčené cyklosporinem A.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, cyklosporin A.

Ciclosporin A in treating toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis was first described by Alan Lyell, a Scottish dermatologist, in 1956. That is why this nosological entity is also referred to as Lyell's syndrome. It is an extremely rare disease characterized by extensive epidermal necrolysis and systemic toxicity. Only an early diagnosis, immediate initiation of treatment, good-quality nutrition and wound care along with accurate microbiological monitoring can improve the prognosis of patients with this disease. We report a case of a severely affected young Vietnamese woman treated with ciclosporin A.

Key words: toxic epidermal necrolysis, ciclosporin A.

Dermatol. praxi 2011; 5(3): 156–159

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN), neboli Lyellův syndrom je extrémně vzácné onemocnění s incidencí okolo 0,5–2 případy na 1 milion obyvatel za rok (1). Ze zatím nevysvětlených příčin bývají častěji postiženy ženy. V České republice bylo hlášeno za rok 2009 celkem 13 případů Lyellova syndromu. Roční incidence byla tedy 1,24 případů na 1 milion obyvatel. Jedná se o potenciálně život ohrožující polékovou toxoalergickou reakci, která způsobuje rozsáhlou kožní a slizniční exfoliaci v oblasti junkce. Stav je také komplikován systémovou toxicitou. I dnes věří řada autorů, že Steven-Johnsonův syndrom (SJS) je pouze jiná klinická manifestace stejného imunologického procesu jako u Lyellova syndromu, který způsobuje menší nekrolýzu v oblasti kůže, ovšem s výraznějším postižením sliznic (2). Tyto syndromy se spolu s erytema multiforme nebo pemfigus vulgaris řadí mezi hlavní zástupce skupiny tzv. „Burn-like syndromů“. A právě Lyellův syndrom představuje nejzávažnější onemocnění této skupiny. Celosvětově je udávaná mortalita okolo 40–90 % (3).

Jedná se o imunologickou reakci na přítomnost cizího antigenu. U 90 % pacientů se dá v anamnéze vystopovat medikament indukující rozvoj Lyellova syndromu (4). Mezi nejrizikovější léky patří antibiotika (trimetoprim-sulfamethoxazol, ampicilin-klavulanová kyselina), dále nestero-

idní antiflogistika, antiepileptika (karbamazepin, valproát), alopurinol, kortikosteroidy, antidepresiva, anxiolytika aj. Ovšem více než 10 % případů zůstane bez zjištěné vyvolávající příčiny.

V rámci věkových skupin bývají nejčastěji postiženi pacienti ve věku 40–60 let, přičemž starší lidé mohou mít relativně vyšší riziko rozvoje tohoto onemocnění, protože užívají více léků. Výskyt Lyellova syndromu je častěji pozorován u pacientů po transplantaci kostní dřeně a u HIV pozitivních pacientů (5).

Pro úspěšnou terapii a maximální zvýšení šance na přežití postižených pacientů je esenciální dodržení určitých zásad. Zvláště důležité jsou časná diagnostika, neoddalovaná terapie, vyvarování se jakýchkoliv nadbytečných medikamentů a precizní mikrobiologická surveillance.

Zlatým standardem v diagnostice a diferenciální diagnostice Lyellova syndromu je kožní biopsie, která odhalí exfoliaci způsobenou apoptotickým procesem v oblasti dermoepidermální junkce. Zároveň umožní odlišení také od Steven-Johnsonova syndromu. Kožní biopsie napomůže také vyloučit Stafylokokový syndrom opárené kůže (SSSS). SSSS je naprosto odlišný od Lyellova a Steven-Johnsonova syndromu, ovšem klinicky může tyto stavy napodobovat. Jedná se také o bulózní onemocnění, které způsobují exfoliatiny, produkované určitým typem (fágový typ 2) *Staphylococcus aureus*

(6). Tradičně jsou do této skupiny zařazovány toxiny jako ET-A a ET-B, recentní studie také zařazují ET-D. Tyto exfoliatiny působí jako superantigeny, které stimulují proliferaci T lymfocytů a masivním uvolněním cytokinů způsobují epidermální postižení. Exfoliatiny také způsobují prostřednictvím interakce s Desmogleinem -1 (protein desmozomů ze stratum granulosum epidermis) ztrátu adheze v této oblasti epidermis (7). Proto je při histologickém vyšetření patrné intraepidermální postižení, které vzniká ztrátou vazby desmozomů nikoliv indukci apoptózy. SSSS je typicky onemocněním dětského věku, popisované případy tohoto onemocnění jsou u dospělých zcela raritní. Je to způsobeno zejména tím, že exfoliatiny jsou vylučovány ledvinami a nezralost jejich funkcí zejména ve věku do 5 let může způsobovat jejich větší kumulaci.

V kazuistice prezentujeme případ mladé ženy vietnamské národnosti, u které způsobilo užití tetrazepamu Lyellův syndrom. Tato pacientka byla léčena cyklosporinem A.

Kazuistika

Pacientka vietnamské národnosti byla přijata dne 28. 7. 2010 na JIP Kliniky popálenin a rekonstrukční chirurgie Fakultní nemocnice Brno (dále KPRCH) s bulózním postižením 95 % celkového tělesného povrchu (obrázek 1, 2).

Obrázek 1. Fotografie pacientky při přijetí**Obrázek 2.** Fotografie pacientky při přijetí

K tomuto stavu došlo po léčbě bolestí zad benzodiazepinovým přípravkem obsahujícím Tetrazepam. Prvním projevem byl výsev puchýřnatých formací 22. den po prvním podání Tetrazepamu, který byl primárně diagnostikován jako erythema exsudativum multiforme. Pacientka byla v té době umístěna z nařízení soudu ve vazební věznici Praha Ruzyně.

Byla ihned zahájena terapie kortikosteroidy (Solumedrol) v dávce 3×80 mg, ale i přes postupné navýšování dávky až na 1 000 mg/den docházelo ke stálému zhoršování onemocnění. Proto byla pacientka přeložena do Vězeňské nemocnice Brno. Tamní dermatologický konsiliář doporučil ponechat stávající dávku kortikosteroidů a indikoval zahájení antibiotické terapie kombinací Oxacilin (29. den) a Amoxicilin (31. den). Opakovaně zde byly prováděny převazy exfoliovaných ploch bez použití celkové anestezie, tedy pro pacientku velmi bolestivé.

Pro další progresy onemocnění byla pacientka 39. den od prvního kontaktu s vyvolávající látkou přeložena na KPRCH. Primární evaluace rozsahu a lokalizace exfoliovaných oblastí byla provedena na operačním sále v celkové anestezii, byl zajištěn centrální žilní katétr a po předchozí telefonické domluvě s histopatologem byl odebrán biotický materiál z pravého předloktí, díky němuž byla potvrzena diagnóza Lyellova syndromu. Rozsah exfoliované oblasti byl 95 % TBSA s drobným výsevem bul v oblasti bukální sliznice. Na krku a tvářích byl přítomen výsev červených makul bez obsahu, periorbitálně exfoliace. Pokožka vlasové části hlavy zůstala nepoškozena. Při vyšetření per rectum a per vaginam sliznice intaktní. Provedena mikrobiologická surveillance exfoliovaných defektů, zhodnocen Nikolského fenomén, který byl pozitivní a plochy byly sterilně kryty mastným tylem s obklady s Chlorhexylinem.

V den přijetí byl pacientce proveden standardní odběr krve, včetně CIK (cirkulujících imunokomplexy) a IgE v séru, dále hCG, RRR a TPHA testy, vše s negativním nálezem. Byla zjištěna pozitivita u IgG na CMV, Anti HAV IgG, Anti HBc a HBsAg. Pacientka udávala, že při rozsevu bul byla přeočkována tetanovým antitoxinem, což vzhledem k imunosupresivní terapii kortikosteroidy se jeví jako nedostatečné, proto z profylaktických důvodů podán ještě TEGA 250 IU a následně po třech týdnech dávka 250 IU opakována. Dále po přijetí byla vyšetřena oftalmologem, který popsal pouze exfoliativní postižení víček s normálním očním nálezem. Vyšetření rtg skiografie hrudníku neobjevilo žádnou patologii. Vzhledem ke kritickému stavu při přijetí nasazen cyklosporin A o velikosti indukční dávky 5 mg/kg/den. Následující dny bylo pokračováno v dávkách o velikosti 4 mg/kg/den. Pravidelně byla sledována plazmatická koncentrace cyklosporinu A v séru. Léčba trvala 14 dní. Souběžně s imunosupresivní léčbou cyklosporinem A byly pozvolna snižovány dávky kortikosteroidů s ohledem na prevenci vzniku akutní adrenální insuficience.

Ihned po přijetí byla zahájena cílená mikrobiologická surveillance, a to nejen na defektech, ale i v krevním řečišti, v dýchacích a močových cestách. Byly pravidelně odebírány otisky exfoliovaných ploch k semikvantitativnímu hodnocení mikrobiologické situace včetně. Standardní odběry byly doplňovány o kultivace na půdách pro kvasinky a plísň. Do diagnostického konceptu byla zakomponována také sérologická diagnostika k určení invazivity mykóz, to znamená manan a galaktomanan. 40. den se rozvinul kandidový soor, kde byla kultivačně zjištěna *Candida albicans* a který byl podle citlivosti přeléčen Flukonazolem. Následně antimykotiko – antibiotická terapie volena podle výsledku mikrobiologického monitoringu s ještě větší intenzitou po 46. dni, kdy byla zjištěna kritická leukopenie, klesající až k $1 \times 10^9/l$. V následujících dnech již hodnoty leukocytů postupně normalizovány.

Během hospitalizace došlo u pacientky k rozvoji hypertenze, s možnou etiologií v léčbě kortikoidy a cyklosporinem A. Pacientka byla vyšetřena na lůžku lékařem Interní kardiologické kliniky pomocí transtorakální ECHO s nálezem hraničních hodnot krevního tlaku pro hypertenzi v plicnici, bez další patologie. Nasazeny blokátory Ca^{2+} kanálu.

Postupně po kombinované terapii dochází k epitelizaci zejména trupu a obličeje, následně také končetin. Pouze v oblasti bérců a drob-

Obrázek 3. Zbytkové defekty na dolních končetinách před autotransplantací dermoepidermálními štěpy



ných okrsků na končetinách nebyla pozorována schopnost spontánní reepitelizace, pravděpodobně došlo k prohloubení defektů z lokálních příčin, nejspíše se jednalo o plochy infikované (*Klebsiella pneumoniae*). Proto byly tyto defekty, s rozsahem 11 % TBSA, autotransplantovány dermoepidermálními štěpy (obrázek 3). Primární volba místa odběrové plochy byla v místech nepoškozených exfoliací.

Pacientka byla převazována v celkové anestezii obden. Na plochy topicky aplikován Flaminal Hydro.

Po 77 dnech od prvního požití Tetrazepam a po 55 dnech hospitalizace byla pacientka přeložena do Vazební věznice Praha s kompletně zhojenými defekty a snižující se dávkou kortikosteroidů (obrázek 4, 5).

Diskuze

Vzhledem k tomu, že se jedná o extrémně vzácné onemocnění a většina studií je na úrovni case-report nebo maximálně case-series, dosud neexistuje u Lyellova syndromu spolehlivý terapeutický protokol. V souvislosti s léčbou Lyellova syndromu se nejčastěji jako potenciálně prospěšné zmiňují tyto preparáty: kortikosteroidy, cyklosporin A, IVIG, thalidomid, plazmaferéza aj. Základem terapie je imunomodulační přístup. Strategie „wait-and-see“ je dnes již těžko přípustitelná, ale některými pracovišti stále používaná.

Mezi nejvíce debatované preparáty patří kortikosteroidy. V žádné z dosud provedených studií se neprokázal benefit podání kortikosteroidů u pacientů s Lyellovým syndromem. Naopak

oproti kontrolní skupině se u pacientů ve skupině s kortikosteroidy výrazně zvyšují infekční komplikace a tedy i mortalita. Navíc se udává, že kortikosteroidy užívané v indikaci jiného onemocnění způsobují okolo 5 % případů Lyellova syndromu (8). Kortikosteroidy také zhoršují fázový postup a způsobují prolongované hojení rány. Proto dnes nelze doporučit kortikosteroidy v terapii tohoto syndromu. Výsledkem řady studií je přímo kontraindikace podávání kortikosteroidů u diagnózy Lyellova syndromu. Řada pacientů, kteří se dostávají do specializovaných center pro diagnózu Lyellova syndromu již má zavedenou terapii kortikosteroidy a jejich náhlé vysazení může způsobit akutní adrenální insuficienci. Proto je nutno v terapii kortikosteroidy s pozvolnou deeskalací pokračovat a při progresi volit do kombinace jinou strategii terapie. Intravenózní podání imunoglobulinů preferuje řada pracovišť. Opírá se o četné studie, které poukazují na účinnou inhibici indukce apoptózy. Za indukci apoptózy u Lyellova syndromu může vazba Fas-Fas L, kterou ruší právě podání intravenózních imunoglobulinů. Z tohoto pohledu by se mělo jednat o ideální preparát v léčebném konceptu Lyellova syndromu. Výsledky studií in vitro jasně podporují zastavení apoptotických procesů, ovšem klinická data již nejsou tak příznivá. Doposud nebylo přesvědčivě zdůvodněno, proč navzdory slibnému mechanismu účinku stále velké množství terapie tímto preparátem selhává. U terapie intravenózními imunoglobuliny se navíc přidává také řada nežádoucích účinků jako – hyperviskózní syndrom (akutní infarkt myokardu, ischemická cévní mozková

Obrázek 4. Fotografie pacientky před propuštěním



Obrázek 5. Fotografie pacientky před propuštěním



příhoda), anafylaktická reakce, aseptická meningitida, akutní renální selhání. Existují studie, které doporučují profylaktické podávání intravenózní imunoglobulinů u HIV pozitivních pacientů, kteří užívají trimetoprim –sulfametoxazol v léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (9). Dalším preparátem je cyklosporin A, který byl poprvé použit v terapii Lyellova syndromu v roce 1986. Jedná se o potentní imunosupresivum, jehož mechanismus účinku je zastavení syntézy interleukinu 2 (IL-2) prostřednictvím inhibice kalcineurinu. V řadě klinických studií a kazuistik je tento preparát kladně hodnocen z pohledu zkrácení hospitalizace, přežití a zrychlení reepitelizace (10). Ovšem chybí velká metaanalýza těchto výsledků.

Závěr

I v dnešní době představuje Lyellův syndrom onemocnění se stále neuspokojivě vyso-

kou mortalitou. Vzhledem k raritnímu výskytu v populaci bude velmi obtížné najít konsenzus v účinné terapii.

Literatura

1. 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.
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417–1420.
3. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 417–420.
4. 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): 1600–1607.
5. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, et al. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1990; 26: 567–574.
6. Elias PM, Fritsch P, Epstein EH. Staphylococcal scalded skin syndrome: clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch Dermatol* 1977; 113: 207–219.

7. Dancer SJ, Garratt R, Sanhanha J, et al. The epidermolytic toxins are serine proteases. *FEBS Lett* 1990; 268: 129–132.

8. Pasricha JS, et al. Toxic epidermal necrolysis. *Int. J Dermatol.* 1996; 35: 523–527.

9. Sanwo M, et al. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous drug reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 1112–1115.

10. Paquet P, et al. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatol.* 1999; 198: 198–202.

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 11. 8. 2011

MUDr. David Nešpor

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
