

СИНДРОМ НА СТИВЪНС-ДЖОНСЪН И ТОКСИЧНА ЕПИДЕРМАЛНА НЕКРОЛИЗА: КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Мария Пишмишева¹, Магдалена Баймакова², Георги Станчев³,
Недялка Методиева⁴, Милена Карамешева¹, Донка Велкова¹, Радина Андонова²,
Георги Т. Попов²

¹ Инфекциозно отделение, МБАЛ-Пазарджик

² Първа клиника по инфекциозни болести, ВМА-София

³ Второ вътрешно отделение, МБАЛ-Пазарджик

⁴ Кожно-венерологично отделение, МБАЛ-Пазарджик

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: CASE REPORTS

Maria Pishmisheva¹, Magdalena Baymakova², Georgi Stanchev³, Nedialka Metodieva⁴,
Milena Karamisheva¹, Donka Velkova¹, Radina Andonova², Georgi T. Popov²

¹ Department of Infectious Diseases, Hospital of Pazardjik

² First Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

³ Second Department of Internal Medicine, Hospital of Pazardjik

⁴ Department of Dermatology and Venereology, Hospital of Pazardjik

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза са редки заболявания. В настоящата статия представяме трима пациенти с вероятен синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, лекувани в МБАЛ-Пазарджик от април 2012 г. до май 2015г. Тримата болни се повлияха добре от проведената терапия и бяха изписани с подобрение.

Ключови думи: синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, температура

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are rare diseases. In this article we present three clinical cases of probable Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. They were treated at the Department of Infectious Diseases, Hospital of Pazardjik (BG) for the period of April 2012 to May 2015. The patients responded well after application of supportive therapy and were discharged with improvement.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, temperature

ВЪВЕДЕНИЕ

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), засягащи кожата, се установяват при 2-3% от хоспитализираните болни (2). Фактори, допринасящи за появата и зачестяването им в последните години, са: (а) развитието на фармацевтичната индустрия и постоянното въвеждане на нови лекарства; (б) професионален контакт с медикаменти; (в) генетична предиспозиция; (г) полиморбидност и полипрагмазия; (д) хормонални фактори; (е) консумация на храни, третирани с медикаменти; (ж) самолечение; (з) инфекциозни заболявания; (и) имунодефицитни състояния (4,6).

Към настоящия момент няма абсолютно точни медицински дефиниции за синдрома на Стивънс-Джонсън (SJS), за токсичната епидермална некролиза (TEN) и за синдрома на Лайл (LS). Те се разглеждат като потенциално животозастрашаващи кожно-лигавични идиосинкратични реакции, които по своята същност са варианти на едно и също заболяване и се различават помежду си основно по тежестта на протичане и по процентите засегнати кожа и лигавици. При синдрома на Стивънс-Джонсън е засегната до 10% от кожната и лигавична повърхност, при токсичната епидермална некролиза – над 30%, а при SJS/TEN overlap – между 10 и 30% (5,7).

За първи път през 1922 г. двамата американски педиатри Albert M. Stevens и Frank C. Johnson описват кожно-лигавичен синдром при две момчета и той става известен като синдром на Стивънс-Джонсън (15). През 1956 г. Alan Lyell, описвайки четирима болни с кожни ерупции, които по-късно еволюират до були, като по този начин въвежда термина токсична епидермална некролиза (10). Синдромът на Стивънс-Джонсън, токсичната епидермална некролиза и синдромът на Лайл се отнасят към най-тежките форми на лекарствена токсидермия. Медикаменти с висок риск за възникване на някой от изброените синдромите са: Allopurinol, Carbamazepine, Co-Trimoxazole, някои нестероидни противовъзпалителни средства от групата на оксикамите, Lamotrigine, Phenobarbital, Nevirapine (8,9). Често използваните в практиката лекарства като бета-лактамни антибиотици също могат да бъдат етиологично свързани с тези заболявания. Все още не е ясно как точно медикаментите предизвикват токсичната епидермална некролиза. Предполага се, че се касае за придобит имунологичен отговор към лекарство, което образува хаптени върху клетъчните мембрани на епителните клетки. Също така е възможна генетич-

на предиспозиция поради превалиране на определени HLA-хаплотипове при болни със SJS и TEN. HLA е ключов фактор при „представянето“ на медикаментите на Т-клетките в началото на имунологичния отговор. Имунохистохимично се наблюдават CD8+ Т-клетки в епидермиса и CD4+ Т-клетки в дермата, което предполага, че тези реакции са медирирани от Т-клетките. Некрозата на кератиноцитите при TEN е резултат на апоптоза с участието на цитотоксични Т-лимфоцити, TNF- α , перфорини и Fas Ligand.

Освен с медикаменти възникването на изброените синдроми, макар и рядко, се свързва и с някои инфекции – инфекция с *Mycoplasma pneumoniae*, херпесни вируси, грипни вируси, хепатитни вируси (11,12). Заболяването е със сравнително ниска честота: за TEN приблизително 1-2 случая годишно на 1 млн. население и за SJS до 6 случая годишно на 1 млн. души (13,16). В последните години има тенденция за увеличаване на честотата – вероятно поради асоциирането му с костно-мозъчни трансплантации, мозъчни тумори и Lupus Erythematosus. При лица с HIV-инфекция се описват тежки лекарствени дерматози. Клинично заболяването се проявява след различно дълъг латентен период (до 4 седмици) и започва с неспецифични симптоми: температура, отпадналост, главоболие, болки в ставите и мускулите, гадене, повръщане. На по-късен етап се появява „парещ“ обрив, който започва най-често от лицето и горната част на торса. Ключова за диагнозата SJS/TEN е наличието на триадата: лигавични ерозии, таргетни лезии и епидермални некрози със свличане на епидермиса (17,18). Обикновено симптомът на Николски е положителен. Започнали от торса и лицето, лезиите за няколко дни (3-4 дни) се разпространяват навсякъде, вкл. длани и ходила. Лигавичните ерозии са силно болезнени и засягат лигавицата на устната кухина, както и назалната, аналната, вагиналната, уретралната лигавица (2,4). Развива се и конюнктивит с тенденция към сраствания и перфорации. Усложненията включват бактериални инфекции и сепсис, които много често са причина за неблагоприятен изход от заболяването. Клинико-биологичните параметри, които са прогностични за изхода на заболяването, са: (а) възраст над 40 г.; (б) тахикардия над 120 удара/мин.; (в) засягане на над 10% от кожната повърхност; (г) завишени стойности на уреята над 10 mmol/L; (д) завишени стойности на кръвната захар над 14 mmol/L; (е) серумни бикарбонати, по-малки от 20 mmol/L (11,18). Утежняващ фактор е наличието на онкологичен процес. SJS/TEN засягат по-често жени-

те в млада и средна възраст, като рискът нараства с възрастта. Диагнозата и лечението на пациентите не са лесни, а усложненията са чести и могат да бъдат тежки, дори фатални.

В нашата страна по темата SJS и TEN са работили няколко научни екипа. През 2005 г. Стоян Тонев и съавт. описват два клинични случая на TEN (1). Три години по-късно Julia Radenkova-Saeva от УМБАЛСМ „Пирогов” – София представя клиничен случай на 20-годишна жена със синдром на Лайл (14). През 2015 г. Razvigor Darlenski и сътр. публикуват в сп. „Clinics in Dermatology” (IF: 2.367) научен обзор, обхващащ детайлен анализ на SJS и TEN (3).

Целта на настоящата статия е да бъдат представени клиничните характеристики и терапията на трима пациенти с вероятен синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Пациентите са лекувани в МБАЛ-Пазарджик, като по време на техния престой в лечебното заведение са прилагани методите на клинично наблюдение, клинично-лабораторни изследвания, образни изследвания и проследяване.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ №1

През април 2012 г. в МБАЛ-Пазарджик постъпва за консултация и преглед 57-годишна жена. Същата е заболяла от две седмици след прием на антибиотик от групата на макролидите. Съобщава за светобоязън, болка в очите и гноевидна секреция от тях, болезнени ерозии в устната кухина. Пациентът трудно преглъща, отказва храна и дори вода. Започната е терапия с флуорохинолон, но състоянието се влошава. Телесната температура се повишава до 40.0°C, придружена с втрисане и болки в ставите и мускулите. Появяват се везикули по кожата, включително по дланите и ходилата. Част от тях образуват големи були, изпълнени с кръвно-съдържимо. С повишаване на температурата се появява парене при уриниране, кърваво вагинално течение и няколкократно изхождане на воднисти фекални маси. За период от около седмица пациентът отслабва с около 6 кг. С работна диагноза варицела пациентът е насочен за преглед и лечение към специалист по инфекциозни болести.

Пациентът постъпва в Инфекциозно отделение на МБАЛ-Пазарджик в увредено общо състояние, интоксикаран и блед. Установяват се лесно кървящи рагади по устните, от устната кухина изтича слюнка, поради трудно и болезнено преглъщане. Локалният статус на устната кухина показва: зачервен и с изгладени папили език,

много болезнен при допир. Лигавицата на устната кухина е осеяна с ерозии, покрити с фибринозни налепи и лесно свличане на повърхностния слой на лигавицата (изглежда като „попарена”). На места се установяват некротични промени. На втория ден след хоспитализацията аналогични промени се установяват и по носната лигавица. По кожата на торса и крайниците се установяват единични еритемо-ливидни папули, таргетни лезии тип кокарда, а по дланите и ходилата – еритемо-папули с червен ръб, конфлуиращи. Китките на двете ръце и ходилата са оточни и болезнени при допир.

От соматичния статус се установява тахикардия (120 удара/минута) и хипотония, а в белите дробове – дребни влажни хрипове и проведени шумове от горните дихателни пътища. Не се наблюдава органомегалия и/или патологична неврологична симптоматика. Консултацията и прегледът при специалист гинеколог показва пръснати ерозии с кървящи ръбове по лигавицата на влагалището (на места конфлуиращи). От офталмологичния статус се установи двустранен хеморагичен конюнктивит. Клинично-лабораторните изследвания презентираха лекостепенна и краткотрайна левкоцитоза без олевяване, ускорена СУЕ, лекостепенна хипопротеинемия, завишени стойности на уреята. В урината се установи хематурия: макроскопска и седимент с левкоцити и еритроцити. Останалите хематологични показатели бяха в референтни стойности. Изследванията за хепатитни вируси, *Human Immunodeficiency Virus* и *Treponema pallidum* се оказват с отрицателен резултат. Осъществени хемокултура и урокултура са стерилни и не подпомагат диагностичното дирене. Серологичните изследвания за *Varicella-Zoster Virus* (VZV) и *Herpes Simplex Virus 1* (HSV-1) показват ниски стойности на антителата от клас IgG.

Терапевтичното поведение включи приложение на антимикробен препарат (цефалоспорин трета генерация), витамини, кортикостероиди (*Dexamethasone*, последван от *Methylprednisolone*), антихистаминови препарати и различни локални средства. Подобрене в общото състояние се отчете след 7-ия ден от хоспитализацията, като кожните лезии се повлияха по-бързо в сравнение с лигавичните. Тяхното лечение продължи още месец след дехоспитализацията, а промените по вагиналната лигавица – по-дълго.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ №2

Представя се 25-годишен мъж, който през декември 2014 г. постъпва за диагностика и лечение

в МБАЛ-Пазарджик. Същият заболява с втрисане, кашлица, болки в гръдния кош, появява се фебрилитет (до 39.5°C). Започната е перорална терапия с *Cefuroxime*, а по-късно и с *Cefoperazone* (интравенозно приложение) и макролид (перорално). Появяват се ерозии по лигавицата на устната кухина и свличане на последната. Постепенно пациентът отказва прием на храна и вода поради силна болка, има и дизурични смущения. По данни на майката подобни прояви, но в по-лека форма, е имал и друг път при прием на антибиотик.

Пациентът постъпва в лечебното заведение в увредено общо състояние. От пулмологичния статус се установяват физикални данни за десностранна пневмония. Сърдечните тонове са ясни без шумове, презентира се тахикардия (100 удара/минута). По торса се установяват единични везикули с мътно съдържимо и макули с тенденция към конfluиране по дланите и ходилата. Конюнктивите на двете очи са хиперемични, с цилиарна инекция. Лигавицата на устната кухина е осеяна с некротични лезии по езика, при допир пациентът изпитва силна болка, а повърхностният слой на лигавицата лесно се свлича. В центъра на везикулите се установяват точковидни некрози.

Клинико-лабораторните изследвания демонстрираха нормоцитоза и нормално разпределение на белите кръвни клетки, ускорена СУЕ и високи стойности на CRP, останалите кръвни показатели са в референтни граници. Реализираните серологични изследвания за *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *Hepatitis A virus*, *Hepatitis B virus*, *Hepatitis C virus* и *Human Immunodeficiency Virus* показаха отрицателни резултати. Проведените хемокултура и

урокултура са стерилни и не съдействат в диагностичното търсене.

От рентгенографията на белите дробове се откриха данни за десностранна пневмония. Абдоминалната ехография констатира уголемен черен дроб, без структурни промени, с повишена ехогенност на паренхима; далакът е с нормални размери, с повишена ехогенност на паренхима.

Терапевтичната схема включи прилагане на *Ciprofloxacin* (интравенозно приложение), кортикостероиди, антихистаминови медикаменти, витаминни комплекси, симптоматични и локални средства. Възстановяването се оказва продължително, като в рамките на последващата една година при всяка нова инфекция се наблюдаваха по-леки рецидиви.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ №3

В МБАЛ-Пазарджик през май 2015 г. постъпва за диагностика и лечение 63-годишен мъж. Лицето заболява с висока до 40.0°C температура, болки в големите стави, поява на обрив и оток по стъпалата. Започнато е лечение с *Azithromycin*, след което обривът става много обилен и се появяват изменения в устната кухина.

Пациентът постъпва в лечебното заведение за болнична помощ в увредено общо състояние, високо фебрилен, интоксигиран. Установява се булозно-некротичен обрив по торса и крайниците – по-обилен по крайниците, дланите и ходилата (отоци по двете стъпала, болезнени при палпация) (вж. Фиг. 1). Наблюдават се хеморагично-некротични були в областта на пениса и перианалната област, ерозии по *Glans penis*. Констатира се силно положителен симптом на Николски. От офталмологичния статус се установи двустранен конюнктивит, като едностранно е хеморагичен с изразен оток на конюнктивата. Лигавицата



Фиг. 1. Булозно-некротични обриви по долните крайници при 63-годишен мъж със синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза



Фиг. 2. Оток и некрози по лицето на 63-годишен пациент със SJS и TEN

на устната кухина е осеяна с ерозии със зачервен ръб, некрози и лесно свличане на повърхностния слой. По-големи некрози се наблюдават по устните (вж. Фиг. 2). От пулмологичния статус се установи двустранно отслабено везикуларно дишане, с дребни влажни хрипове в основите. Констатираха се глухи сърдечни тонове без шум, тахикардия (105 удара/минута) и хипотония.

Клинико-лабораторните изследвания презентираха левкоцитоза с олевяване, ускорена СУЕ, хипопротеинемия, незначително завишени стойности на цитолитичните ензими. Осъществените серологични изследвания за типични и нетипични инфекциозни патогени дадоха отрицателни резултати. Реализираната урокултура е стерилна, а от хемокултурата се изолира *Staphylococcus aureus* (през втората седмица на провежданото лечение).

Проведе се лечение с *Vancomycin*, кортикостероиди, витаминни комплекси, симптоматични и локални средства. Пациентът е изписан в задоволително общо състояние, но не е проследяван поради невявяване на контролни прегледи.

ДИСКУСИЯ

В настоящата статия се представиха трима пациенти с вероятен синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Диагнозата е поставена на база данните от анамнезата и физикалния преглед, поради което приемаме случаите за вероятни. В диагностичен аспект възможностите на областна болница като МБАЛ-Пазарджик не са особено високи, което затруднява доказването и потвърждаването на редки заболявания като SJS и TEN. Освен това такива болни изискват високи финансови разходи по тяхното лечение и възстановяване, което от своя страна „изяжда“ финансовия ресурс за диагностика. Представените трима пациенти бяха в тежко общо състояние със сериозни дер-

матологични усложнения, но след положените грижи и адекватна терапия се подобриха и дефинитивно оздравяха.

В заключение, синдромът на Стивънс-Джонсън и токсичната епидермална некролиза се характеризират с тежки увреждания на кожата и лигавиците. Диагнозата на тези синдроми е клинична, но може да бъде подпомогната и от хистологични изследвания. Най-често различни медикаменти са причина за по-голямата част от случаите. Токсичната епидермална некролиза изисква ранна диагноза, подходящи условия за обгрижване на болния и подходяща терапия, която цели ограничаване на кожните и лигавични изменения, както и предпазване от усложнения и неблагоприятен изход.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторите изказват искрена благодарност на всички лекари, медицински сестри, лабораторни специалисти и помощен персонал от МБАЛ-Пазарджик, взели активно участие в диагностиката и лечението на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тонев, С., Кадурин, М., Петров, Н., Димитров, Б., Боянова, Н., Митов, К. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): два случая и обзор на литературата // Дерматология и венерология, 2005, №2, с. 13-19.
2. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8): 598-605.
3. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015; 33(5): 538-541.

4. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(6): 475-493.
5. French, LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006; 55(1): 9-16.
6. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011; 39(6): 1521-1532.
7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39.
8. Hussain W, Craven NM. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Clin Med (Lond)* 2005; 5(6): 555-558.
9. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(4): 419-436.
10. Lyell, A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68(11): 355-361.
11. Mockenhaupt, M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33(1): 10-16.
12. Mockenhaupt, M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(6): 803-813.
13. Parrillo, SJ. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7(4): 243-247.
14. Radenkova-Saeva, J. A non-fatal case of Lyell's syndrome. *J of IMAB* 2008; 14(1): 18-20.
15. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with Stomatitis and Ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24(6): 526-533.
16. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: what do we know? *Ther Drug Monit* 2010; 32(6): 669-672.
17. Thong, BY. Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis: an Asia-Pacific perspective. *Asia Pac Allergy* 2013; 3(4): 215-223.
18. Yager, JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Vet Dermatol* 2014; 25(5): 406-e64.

Адрес за кореспонденция:

Гл. ас. д-р Магдалена Баймакова, д.м.
Първа клиника по инфекциозни болести
Военномедицинска академия
ул. Св. Георги Софийски № 3
1606 София
e-mail: dr.baymakova@gmail.com