

Ciężki przebieg zespołu Stevens-Johnsona, pierwotnie rozpoznanego jako ospa wietrzna – opis przypadku

Severe course of Stevens-Johnson syndrome initially diagnosed as chickenpox – a case report

**Michał Chojnicki¹, Olga Slynko³, Arleta Kowala-Piaskowska³,
Katarzyna Korzeniowska², Mariola Pawlaczyk¹, Iwona Mozer-Lisewska³**

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zespół Stevens-Johnsona (Stevens-Johnson Syndrome – SJS) jest rzadką, ale bardzo poważną reakcją skórą zagrażającą życiu, ze względu na możliwość rozwoju sepsy. Jest to stan o etiologii głównie polekowej, rzadziej poinfekcyjnej. Leczenie wymaga hospitalizacji w ośrodku mogącym zapewnić wielodyscyplinarną opiekę oraz aseptyczne warunki, uniemożliwiające nadkażenie bakteryjne. Wśród środków leczniczych najczęściej indukujących ten zespół wymienia się leki przeciwbakteryjne, leki przeciwpadaczkowe oraz leki przeciwzapalne i przeciwbólowe. Przedstawiamy przypadek pacjenta przyjętego do Oddziału Zakaźnego z podejrzeniem ospy wietrznej, u którego w drugiej dobie hospitalizacji rozpoznano zespół Stevens-Johnsona. Chory, przed wystąpieniem zmian skórnych, leczony był lekami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi. (*Farm Współ 2013; 6: 41-46*)

Słowa kluczowe: zespół Stevens-Johnsona, niesteroidowe leki przeciwzapalne, reakcja niepożądana

Abstract

Stevens-Johnson syndrome is a rare but severe skin reaction occurring mainly after exposure to drugs or infection. Treatment requires hospitalization and interdisciplinary care providing aseptic conditions protecting against bacterial superinfection. Antibacterial, antiepileptic and anti-inflammatory drugs as well as painkillers are the drugs that trigger SJS most often. The authors report on a case of a patient primarily suspected of chickenpox but who eventually turned out to have SJS. Before skin lesions occurred, the patient was treated with painkillers and anti-inflammatory drugs. (*Farm Współ 2013; 6: 41-46*)

Keywords: Stevens-Johnson syndrom, nonsteroidal antiinflammatory drugs, advers reaction

Wstęp

Stosowanie leków, oprócz działania terapeutycznego, skutkuje prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji niepożądanych, w przebiegu których bardzo często dochodzi do zajęcia skóry i błon śluzowych. Spektrum objawów niepożądanych, mających swoją prezentację na skórze, obejmuje zarówno reakcje o niewielkim nasileniu i bez znaczenia klinicznego, takie jak

pokrzywka lub rumień, jak i ciężkie stany wymagające leczenia szpitalnego w ośrodkach specjalistycznych. Do ciężkich, zagrażających życiu reakcji polekowych należą: zespół Stevensa-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) oraz toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), określana także jako zespół Lyella [1].

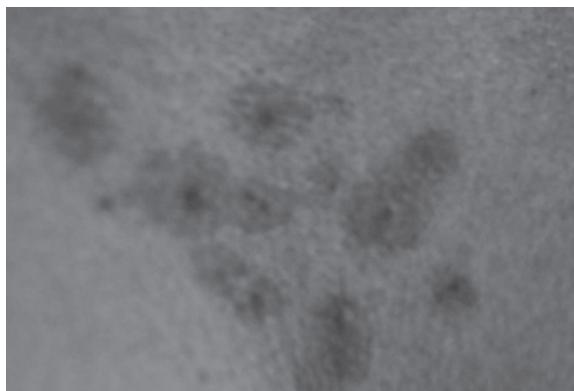
Opis przypadku

Chory 56-letni został przyjęty do Oddziału Zakaźnego Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu z podejrzeniem ospy wietrznej, sugerowanym po badaniach przeprowadzonych w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym innego poznańskiego szpitala. Pacjent od trzech dni zgłaszał narastający ból gardła połączony z dysfagią, a także ból dużych stawów oraz mięśni z towarzyszącym ogólnym uczuciem rozbicia. Około 48 godzin przed przyjęciem pojawiło się łzawienie, przekrwienie spojówek oraz gorączka do 39,0°C, ustępująca po zażyciu paracetamolu.

Z przeprowadzonego wywiadu uzyskano informację, że pacjent od 10 lat pobierał leki przeciwbólowe z powodu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa. W ciągu ostatniego miesiąca nastąpiło nasilenie dolegliwości i chory otrzymał pięciodniowy puls leczenia deksametazonem (2 mg/dobę). W tym okresie pobierał również ketoprofen, w maksymalnej dawce dobowej 300 mg, tramadol przy nasilonym bólu w maksymalnej dawce dobowej 100 mg oraz ibuprofen w maksymalnej dawce dobowej 1200 mg. Na 10 dni przed wystąpieniem opisanych objawów choremu wykonano endoskopię przewodu pokarmowego z powodu bólu w nadbrzuchu, stwierdzając nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka i zalecono zwiększenie dawki omeprazolu do 40 mg.

W trakcie przyjęcia chory był w stanie ogólnym ciężkim z cechami odwodnienia, limfadenopatią migdałków podniebiennych. Na skórze głowy, tułowia i kończyn występowały liczne zmiany rumieniowe barwy od bladuróżowej do czerwonej. Większość z nich miała kształt okrągły i średnicę około 2 cm (fotografia 1). Na części wykwitów stwierdzono dodatkowo pęcherzyki i pęcherze. Na skórze kończyn górnych występowały wykwity typu tarcz strzelniczych, co obrazuje fotografia 3. Błona śluzowa spojówek była zaczerwieniona. Węzły chłonne obwodowe nie były powiększone. Ciśnienie tętnicze mieściło się w granicach normy przy nieznacznie przyspieszonej akcji serca (86/min) oraz podwyższonej temperaturze do 37,7°C. Kontakt słowny z chorym był utrudniony z powodu zmian na śluzówkach jamy ustnej.

Podjęto decyzję o przyjęciu pacjenta na salę intensywnego nadzoru z ciągłym monitorowaniem podstawowych funkcji życiowych.



Fotografia 1. Wykwity rumieniowe z ciemnym zabarwieniem w centrum przypominające tarcze strzelnicze.

Photograph 1. Red macular lesions with dusky center mimicking target-like lesions.



Fotografia 2. Nadżerki na błonie śluzowej jamy ustnej.

Photograph 2. Erosions of oral mucosa

W drugiej dobie hospitalizacji wystąpiły zmiany nadżerkowe na błonie śluzowej przedsionka jamy ustnej i czerwieni wargowej (fotografia 2) oraz nasilił się ból gardła. Konsultacja okulistyczna wykonana w trybie pilnym wykazała obecność błon rzekomych ograniczających ruchomość powiek, które przez kolejne dni były usuwane z wykorzystaniem lampy szczelinowej.

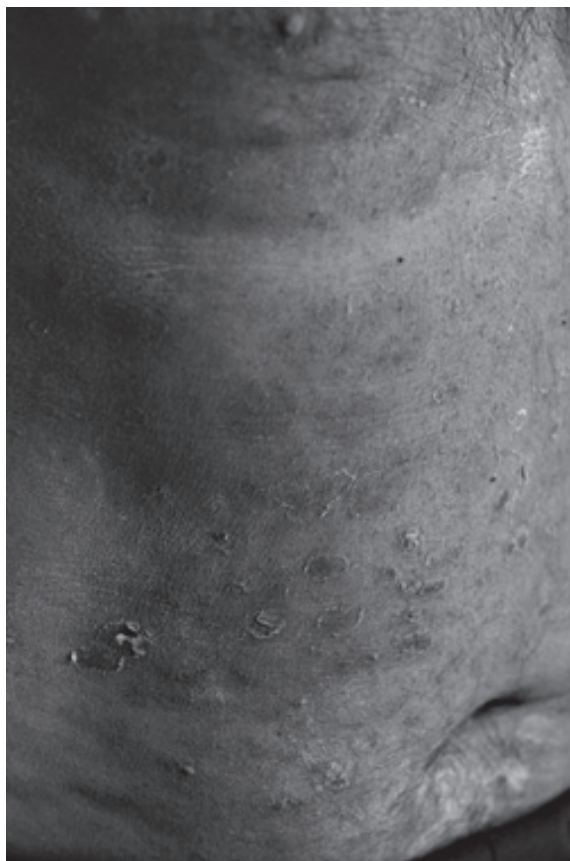
W trzeciej dobie hospitalizacji obserwowano nowe pęcherze na ramieniu lewym i plecach, nieprzekraczające 1% powierzchni ciała. Objaw Nikolskiego był ujemny. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczną leukopenię $3,8 \times 10^9/l$ z towarzyszącą limfopenią: $0,58 \times 10^9/l$ oraz nieznacznie obniżone stężenie

hemoglobiny 13,1 g/dl i erytrocytów: 4,26 mln/ μ l. Stwierdzono podwyższone stężenie białka C reaktywnego do 144 mg/l, mocznika do 47,7 mg/dl oraz aktywność amylazy do 316,7 IU/ml.



Fotografia 3. Nadżerki na ramieniu lewym i rumienie na tułowiu
 Photograph 3. Erosions on the left arm and erythematous macules on the trunk

Postępowanie lekarskie zostało prowadzone we współpracy z chirurgiem pracującym w ośrodku wyspecjalizowanym w leczeniu oparzeń. W trakcie hospitalizacji chory wymagał konsultacji okulistycznej, laryngologicznej oraz dermatologicznej. Konsultacja dermatologiczna potwierdziła rozpoznanie zespołu Stevensa-Johnsona. Ze względu na charakterystyczny obraz dermatologiczny odstąpiono od wykonania biopsji skóry zmienionej chorobowo. Konsultacja laryngologiczna wykluczyła utajone ogniska zakażenia. Konsultacja okulistyczna wykazała występowanie



Fotografia 4. Złuszczenie naskórka zmiany rumieniowe na tułowiu po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.
 Photograph 4. Desquamation and erythematous lesions on the trunk after 2 weeks of the therapy

błon rzekomych na spojówkach obu oczu i zmiany te były usuwane w trakcie hospitalizacji chorego. Stwierdzono także nadżerkę na rogówce oka lewego upośledzającą widzenie. Po ustaleniu rozpoznania chory otrzymał doustnie metyprednizolon w dawce początkowej 32 mg na dobę. Od chwili przyjęcia do oddziału, ze względu na rozległe nadżerki obejmujące błonę śluzową jamy ustnej, leczony był dożylnie preparatem amoksyliny z kwasem klawulanowym w dawce 1,2 g 2 razy dziennie przez 10 dni oraz metronidazolem w dawce 3 razy dziennie 500 mg. Chcąc uniknąć powikłań krwotocznych wdrożono także dożylnie leczenie cykloaminą 3 razy 250 mg. Na

zmiany skórne nakładano pastę silikonową z cynkiem, do oczu podawano detreomycynę (maść) i deksametazon (krople) oraz 0,3% krople z ofloksacyną, a na błony śluzowe jamy ustnej 2% mikonazol, 1% roztwór wodny gencjany, mieszanek boraksu z gliceryną oraz zawiesinę z nystatyną do płukania jamy ustnej. Po 10 dniach, od momentu zahamowania występowania nowych wykwitów na skórze i błonach śluzowych (fotografia 4), stopniowo obniżano dawkę metylprednizolonu (4 mg co 5 dni). Chory przebywał w oddziale przez 3 tygodnie. Zwolniony został w stanie ogólnym dobrym z białoróżowymi zmianami rumieniowymi na skórze tułowia i kończyn oraz delikatnym złuszczeniem naskórka. Nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej były wygojone. Wartość CRP obniżyła się do 29 mg/dl. Choremu zalecono kontynuowanie doustnego leczenia metylprednizolonem (w dawce 20 mg/dobę ze stopniowym obniżaniem dawki co 5 dni o 4 mg). Nakazano także bezwzględne unikanie stosowania preparatów ketoprofenu oraz ibuprofenu. Celem ustalenia dalszego leczenia przeciwbólowego pacjent został skierowany do Poradni Leczenia Bólu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Po trzech tygodniach od opuszczenia Oddziału chory zgłosił się do kontroli. Zaobserwowano wówczas dalszą, zdecydowaną poprawę stanu klinicznego. Chory od tego czasu podjął aktywność zawodową.

Dyskusja

Obraz kliniczny, dane z wywiadu oraz odpowiedź na leczenie pozwoliły na rozpoznanie u pacjenta zespołu *Stevensa-Johnsona*. Pierwotne podejrzenie ospy wietrznej było spowodowane objawami prodromalnymi oraz licznymi, drobnymi pęcherzykami na skórze całego ciała. W omawianym przypadku SJS wystąpił prawdopodobnie jako niepożądana reakcja po stosowanych lekach. W etiopatogenezie nie można jednak wykluczyć również współdziałania czynnika wirusowego, ze względu na porę roku i występujące w tym czasie liczne zakażenia górnych dróg oddechowych. Za czynnik predysponujący do rozwoju infekcji wirusowej należy też uznać leczenie deksametazonem.

Zespół *Stevensa-Johnsona* jest ostrą reakcją skórno-śluzówkową związaną z nadwrażliwością na lek. Niekiedy może być także wywoływana przez drobnoustroje. Ostatnio coraz częściej jako przyczynę tego zespołu rozważa się koincydencję leku z czynnikiem infekcyjnym.

Według danych epidemiologicznych roczna

częstość występowania SJS wynosi 1-7 przypadków na milion osób rocznie [2]. Na śmiertelność, sięgającą około 5%, wpływa stan kliniczny chorego, czas wdrożenia metod terapeutycznych oraz intensywność leczenia [2].

Polekowa postać SJS, stanowiąca około 50% przypadków, występuje częściej u dorosłych.

Wśród leków indukujących SJS najczęściej wymieniane są antybiotyki, sulfonamidy, leki przeciwpadaczkowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne [2]. W piśmiennictwie światowym opisano ponad 100 leków wywołujących SJS [3]. W opisywanym przypadku rozważano rolę zarówno leków niesterydowych przeciwzapalnych jak i omeprazolu, którego dawka uległa podwojeniu po stwierdzeniu zapalenia błony śluzowej żołądka [4]. Kontynuacja leczenia omeprazolem przy jednoczesnej regresji objawów wykluczyła ten lek z grupy podejrzanych.

Natomiast czynniki zakaźne odpowiedzialne są za większość przypadków SJS u dzieci. Za potencjalne czynniki infekcyjne uważa się wirus opryszczki zwykłej, adenowirusy, enterowirusy, wirus zapalenia wątroby typu B [3,5].

Gwałtowny początek choroby (od 2 do 14 dni) objawia się wysoką gorączką, której towarzyszą bóle mięśniowo-stawowe, kaszel oraz utrata apetytu. W kolejnym etapie na skórze chorego pojawiają się zmiany początkowo rumieniowe, a następnie o charakterystycznym wyglądzie tarcz strzelniczych, z pęcherzykami w centrum, początkowo ograniczone do twarzy i ramion a następnie uogólniające się na tułów i kończyny. Z czasem formują się duże, wiotkie pęcherze, łatwo pękające, co skutkuje uwolnieniem znacznej ilości płynu oraz odsłonięciem sączących nadżerek. Nadżerki po pękniętych pęcherzach lokalizując się głównie na błonach śluzowych jamy ustnej, na czerwieni wargowej w postaci nawarstwionych, krwistych strupów, w znaczny sposób utrudniają chorym przyjmowanie płynów i pokarmów. Zajęcie spojówek może prowadzić do niekorzystnych zmian w narządzie wzroku, w tym uszkodzenia rogówki. Proces chorobowy może obejmować również błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu oddechowego, moczowego i płciowego, co prowadzi wówczas do krwawień z przewodu pokarmowego czy wystąpienie zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Zmiany dotyczyć mogą także wątroby, nerek, trzustki i szpiku. Objawy utrzymują się zwykle przez czas 3 do 6 tygodni. Powikłania narządowe wymuszają regularne wyko-

nywanie oznaczeń laboratoryjnych, w tym hematologicznych i biochemicznych. Posiewy mikrobiologiczne krwi, moczu i wymazów skórnych pozwalają kontrolować podatność chorych na zakażenia [6].

Konieczność hospitalizacji chorych wynika nie tylko z ich ciężkiego stanu ogólnego, ale również z potrzeby zapewnienia im prawidłowej pielęgnacji i odżywiania. W wyborze ośrodka kluczowe znaczenie ma dostępność wielodyscyplinarnego zespołu zapewniającego opiekę okulistyczną, dermatologiczną a zwłaszcza specjalistów doświadczonych w leczeniu oparzeń. Szczególnie istotna jest izolacja chorego zapobiegająca rozwojowi nadkażeń bakteryjnych. U pacjentów z SJS wywołanym przez środki farmakologiczne postępowanie polega na zidentyfikowaniu i odstawieniu leku odpowiedzialnego za wywołanie reakcji. Rozpatruje się środki lecznicze stosowane w okresie do 4 tygodni przed pojawieniem się zmian, a w przypadku wątpliwości, jeśli pozwala na to stan chorego, odstawia się wszystkie leki. Leczeniem przyczynowym może być hamowanie aktywności układu immunologicznego poprzez selektywną blokadę przeciwciałami monoklonalnymi antygeny CD 95 [6,7]. Pomimo dobrych wyników, te leki biologiczne nie zostały jeszcze oficjalnie zarejestrowane. Zastosowanie powinno opierać się na indywidualnej ocenie stanu chorego i być wdrożone nie później niż do 72 h od wystąpienia objawów [6]. Istnieją również przesłanki o celowości zastosowania cyklosporyny A, jako leku immunomodulującego. Udowodniono, że w SJS o ciężkim przebiegu terapia ta skraca okres hospitalizacji [6]. Opisano bardzo dobre efekty po leczeniu dożylnym immunoglobulinami [8]. Utrata dużej ilości wody i ciepłoty ciała, wynikające z uszkodzenia rozległych powierzchni skóry powodują konieczność utrzymania

aseptycznych warunków i odpowiedniej temperatury otoczenia, najlepiej w pomieszczeniu ze stałym obiegiem powietrza i izolacją antybakteryjną oraz kontroli nawodnienia, odżywiania a także równowagi elektrolitowej [3,6,9].

Wysoka śmiertelność wśród chorych z SJS wynika z występujących u nich powikłań septycznych, nadkażeń bakteryjnych oraz zaburzeń wodno-elektrolitowych [9].

Zmiany skórne będące konsekwencją niepożądanych działań leków z jednej strony komplikują terapię ze względu na konieczność jej przzerwania, z drugiej zaś, stanowią ważny objaw sugerujący wystąpienie tych reakcji [10]. W omawianym przypadku rezygnacja ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, których rola w SJS wydaje się być najbardziej prawdopodobna, wymaga doboru leków przeciwbólowych z innej grupy [11]. Powszechność stosowania NLPZ, coraz większa możliwość samodzielnego ordynowania przez pacjentów oraz częste użycie ze środkami leczniczymi sprzyjającymi wystąpieniu powikłań, powinna skłonić do ostrożności w ich stosowaniu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Iwona Mozer-Lisewska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3; 61-285 Poznań
☎ (+48 61) 873 93 76; 691 683 249
✉ iwonalisewska@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
2. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, et al. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991;127:831-8.
3. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-32.
4. Thakor AS, Burke A, Handfield-Jones S, Sinha A, et al. Toxic epidermal necrolysis and neutropaenia: complications of omeprazole. *Australas J Dermatol* 2009;50:207-10.
5. Mazur-Melewska K, Macedulski T, Figlerowicz M, Kemnitz P, et al. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka – niepożądane reakcje skórne na zastosowane leczenie farmakologiczne w stomatologii. *Dental Forum* 2010;2:93-8.

6. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2011;66:995-1003.
7. Woo T, Saito H, Yamakawa Y, Komatsu S, et al. Severe obliterative bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med* 2011;50:2823-7.
8. Teo L, Tay YK, Liu TT, Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore Med J* 2009;50:29-33.
9. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011;57:115-9.
10. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006;86:523-7.
11. Broniarczyk-Dyła G, Urysiak-Czubatka I. Niepożądane objawy skórne po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. *Post Dermatol Alergol* 2007;24:274-81.