DOI: 10.5937/pramed1502083V

PRIKAZI SLUČAJA

SYNDROMA STEVENS JOHNSON - EPIDERMOLYSIS NECROTICANS TOXICA OVERLAP POVEZAN SA KARBAMAZEPINOM KOD PACIJENTA SA SEKUNDARNOM EPILEPSIJOM UZROKOVANOM TUMOROM MOZGA (GLIOBLASTOMA MULTIFORME)

KORESPONDENT

ALEKSANDRA VOJVODIĆ
Vojnomedicinska Akademija - Klinika za kožne i polne bolesti
aleksandravojvodic@live.com

AUTORI

Vojvodić A., Dinić M., Kostić K
Vojnomedicinska Akademija - Klinika za kožne i polne bolesti

SAŽETAK

Syndroma Stevens Johnson , odnosno Toksična epidermalna nekroliza (TEN) je retka, epizodična, akutna mukokutana reakcija, koja je najčešće uzrokovana lekovima ili ređe infekcijom. Lekovi koji se najčešće povezuju sa ovim sindromom su antikonvulzivi, sulfonamidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antibiotici. Karbamazepin se često povezuje sa pojavom ovog sindroma. Prikazujem bolesnika kod koga je došlo do razvoja SJS-TEN overlap sindroma nakon primene karbamazepina u terapiji epileptičkog napada koji se javio tokom radioterapije primenjivane u cilju lečenja Glioblastoma multiforme, osnovne bolesti pacijenta, čija je simptomatologija pogoršala stanje pacijenta.

Ključne reči: Syndroma Stevens Johnson, toksična epidermalna nekroliza, karbamazepin

UVOD

Syndroma Stevens Johnson i TEN predstavljaju jednu od najtežih neželjenih reakcija na lekove opisanih u literaturi, koje su najčešće izazvane primenom različitih vrsta antikonvulziva, posebno u kombinaciji sa drugim faktorima rizika za razvoj ovog sindroma, kao sto su srednje životno doba, postojanje maligniteta i izloženost zračenju (primena radioterapije) [1]. Klinički, SJS se karakteriše pojavom makula, papula i urtikarijalnih promena na trupu, dlanovima, tabanima i sluzokožama, sa obimnom eksfolijacijom, praćenih povišenom temperaturom, malaksalošću, bolovima u mišićima i zglobovima, uglavnom 7-21 dan po početku uzimanja leka [2]. Zahvaćenost površine kože do 10% predstavlja SJS; 10-35% SJS-TEN overlap sindrom; a vise od 35% TEN (toksicnu epidermalnu nekrolizu). Stopa smrtnosti za SJS je oko1-5%, a za TEN i do 35%. Obimna eksfolijacija nastaje zbog smrti keratinocita putem apoptoze posredovane Fas - FasLigand mehanizmom, što dovodi do odvajanja velikih površina kože na dermalno-epidermalnoj granici, dajući izgled oparene kože i sluzokoža [3].

KLINIČKA SLIKA

Početni simptomi SJS i TEN su povišena temperature, malaksalost, žarenje očiju, bolovi u grlu uz otežano gutanje i prethode promenama na koži 1 do 3 dana. Promene na koži se načešće prvo javljaju na trupu sa širenjem na vrat, lice i proksimalni deo gornjih ekstremiteta u vidu tamno eritematoznih makula nepravilne veličine i oblika, koje se mestimično slivaju u plakove. Kako dolazi do zahvatanja celog epiderma, tako makule dobijaju sivu boju, sa razdvajanjem epiderma od derma sa ispunjavanjem tog prostora tečnošću što dovodi do nastanka plikova. Plikovi lako pucaju i šire se, ostavljujući ogoljeni derm koji lako krvari. Dlanovi i tabani su takodje često zahvaćeni i to u samoj početnoj fazi. Promene na bukalnoj, okularnoj i genitalnoj sluznici se javljaju kod više od 90% pacijenata. Može biti zahvaćena i respiratorna i gastrointestinalna sluznica uz pojavu hepaitisa i limfadenopatije.

SCROTEN faktori za procenu prognoze bolesti su: starost više od 40 godina, frekvenca srca viša od 120/min, postojanje kancera ili hematološkog maligniteta, zahvaćenost kože više od 10%prvog dana, serumski nivo ureje veći od 10mmol/L, serumski nivo bikarbonata veći od 20mmol/L, serumski nivo glukoze veći od 14mmol/L. Svaki prognostički znak nosi 1 bod, a skor govori o stopi mortaliteta. Skor 0-1 govori o stopi mortaliteta od 3,2% a skor 5 o stopi od 90%. (4-6) . Lekovi koji se najčešće povezuju sa ovim sindromom su antikonvulzivi, sulfonamidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antibiotici [1].

DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze o uzetim lekovima, kliničke slike, laboratorijske analize krvi sa posebnim osvrtom na funkciju jetre i bubrega, a

potvrda kliničke dijagnoze se dobija histopatološkim pregledom preparata biotirane koze [4]

Terapija podrazumeva isključivanje leka za koji se sumnja da je doveo do reakcije, adekvatnu negu i sistemsku terapiju. Nega podrazumeva prevenciju hipovolemije, elektrolitnog disbalansa, renalne insuficijencije i sepse u vidu adekvatne hidratacije, nutritivne podrške, i nege kože antibiotskim i kortikosteroidnim mastima uz korišćenje vazelinskih gaza, kao i redovne toalete usne duplje, nosne sluznice, sluznice anogenitalne regije i redovnih pregleda oftalmologa i toalete očne sluznice. Specifična terapija za SJS i TEN još nije pronadjena. Upotreba sistemskih kortikosteroida je opravdana i to kao pulsna, kratkotrajna terapija (prednisone 1-2mg/kg/dnevno u početnoj dozi) [3-4].

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik M.B. u dobi 59 godina, iz Beograda, primljen je u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA zbog sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, verovatno nastalog kao posledica terapije karbamazepinom. Dve nedelje po otpočinjanju primene karbamazepina indikovanog u terapiji epilepsije izazvane osnovnom bolešću pacijenta (tumorom na mozgu), došlo je do prvih promena na sluznici usne duplje u vidu crvenila sa jakim osećajem žarenja. Sledećeg dana su se javile erozije u usnoj duplji i crvene mrlje po ledjima koje su se širile na vrat i poglavinu, kao i promene na konjuktivama, koje su postale crvene i bolne uz osećaj žarenja.

Slika 1.

Eritem se širio po gornjim i donjim ekstremitetima,šakama i stopalima, a na poglavini, ledjima i skrotumu su se javile erozije. Sem otežane konzumacije hrane pacijent se nije žalio na druge tegobe. Trećeg dana po otpočinjanju tegoba radiolog je isključio karbamazepin. Pacijent boluje od tumora corpus calosuma (PH;Glioblastoma multiforme), dijagnostikovanog 4 meseca pre prijema u Kliniku za kožne i polne bolesti VMA. Od tada je primio 27 od 30 propisanih zračnih terapija na IORS. Dobijao je i antiedematoznu terapiju - deksametazon (8 mg/dn). Zbog pojave Grand mal epileptičkog napada nadležni lekar u terapiju je uključio Karbamazepin tablete u dozi od 400mg dnevno, koje je koristio dva dana posle početka pojave promena na kozi. Već dve godine je lečen ConCor tabletama (u dnevnoj dozi od 2,5mg) u terapiji blagih aritmija. Naveo je alergiju na penicillin (ospa, pre vise godina).

Slika 2.

Status localis na prijemu: na sluzokoži usne duplje i na površini jezika se nalaze brojne erozije. Konjuktive hiperemične sa erozijama, uz otok kapaka. Na koži trupa, ruku i nogu prisutne pojedinačne, ovalne eritematozne makule (izgled mete), koje se u predelu gornjeg dela trupa i ledja slivaju u veće eritematozne površine sa odvajanjem epiderma. Erozije prisutne i na skrotumu, vratu i poglavini. Ukupna zahvaćenost promenama oko 30% povrsine tela.

DISKUSIJA

Stevens-Johnsonov sindrom najčešće nastaje kao posledica uzimanja antikonvulzivnih lekova, antibiotika i analgetika (prvenstveno nesteroidnih antiinflamatornih lekova NSAIL) [5]. Karbamazepin i lamotrigin su lekovi koji najčešće dovode do pojave SJS I TEN [6]. Od antibiotika najčešće povezivani sa ovim sindromom su trimetoprim-sulfametoksazol, ostali sulfonamidi i penicillin [7].

Godišnja incidenca za SJS i TEN se kreće od 1,2-6 odnosno 0,4-1,2 na million stanovnika [8]. Na incidencu utiče vrsta lekova koji se dominantno prepisuju, genetska predispozicija (HLA, metabolišući enzimi), postojanje tumora u komorbiditetu, primena radioterapije. Takođe,

porast HIVom infiiranih osoba je doveo do porasta SJS, pošto se u ovoj populaciji znatno češće javlja ovaj sindrom sa incidencom 1-2 na 1000 obolelih [9]. Period koji protekne od uzimanja leka do pojave prvih simptoma je prosečno oko 15,3 dana, sa rangom od 2 dana do 2 meseca, ali većina pacijenata razvije simptome unutar 2 nedelje. Antibiotici imaju najkraći interval do pojave simptoma, dok karbamazepin daje simptome, u proseku, 15 dana od početka primene [10].

Slika 3.

Ovaj sindrom nastaje kao posledica imunološke reakcije posredovane ciotoksicnim T limfocitima, aktiviranim HLA putem. Postoji dokazana povezanost između određenih HLA tipova i TEN i SJS reakcije na određeni lek (HLA-B*15:02 i karbamazepin) [11]. Imunološka reakcija biva pokrenuta vezivanjem leka (karbamazepin) za HLA alel (HLA-B*15:02) na keratinocitima koje na taj način postaju glavne antigen prezentujuće ćelije u SJS-TEN. Zatim, specifični T ćelijski receptor (TCL) na CD8+ T limfocitima, prepoznaje vezan lek za HLA kompleks, što dovodi do aktivacije limfocita (CTL i NKL) i produkcije različitih citokina koji dovode do apoptoze keratinocita [12]. Takođe do aktivacije apoptoze može doći i putem interakcije FAS-FASL. Fas je receptor na površini ćelije čijom se aktivacijom pokreće apoptoza. FasLigand je receptor na T limfocitima koji prepoznaje izmenjen Fas (ili neizmenjen u AI bolestima). Dolazi do promene konformacije Fas i njihove trimerizacije, sto omugućava vezivanje domena smrti regulatornih protein koji potom dovode do aktivacije kaspaze 8, koja zatim aktivira kaspazu 3 koja inaktivira inhibitor cepanja DNK, tako da se odgovarajući enzim oslobađa bez inhibitora, ulazi u nucleus i cepa DNK što dovodi do apoptoze keratinocita [13].

Nekoliko studija je pokazalo da postoji velika genetska povezanost izmedju HLA alela i sklonosti ka hipersenzitivnim reakcijama na lekove. Genetska povezanost može biti specifična za lek, kao sto je lokus HLA-B*1502 povezan sa pojavom SJS ili TEN usled uzimanja karbamazepina. Takodje, genetska povezanost može biti i fenotipski specifična, pa je tako isti HLA alel povezan samo sa karbamazepinom izazvanim SJS ili TEN, i ni sa jednom drugo hipersenzitivnom reakcijom. Osim toga, genetska povezanost može biti i etnički specifična, pa je tako karbamazepinom izazvan SJS ili TEN povezan sa HLA-B*1502 alelom jako čest kod Azijata ali se ne sreće kod pripadnika bele rase, što se moze objasniti različitom frekvencom alela. Ta povezanost je dokazana u 95% pacijenata Azijata kod kojih je došlo do zahvatanja kože više od 5% [14].

U najnovijim studijama, analizirani su nivoi endotelijalnog specificnog molekula ESM1, markera endotelijalne disfunkcije, u sistemskoj cirkulaciji SJS/TEN pacijenata. Povise nivo ESM1 korelira sa težinom SJS/TEN [15].

Takođe, prema studijama, nekroza čitavog epiderma je povezana sa mortalitetom, ali u sklopu ostalih faktora Scroten prognoze, dok izraženost dermalnog infiltrata nije povezana sa mortalitetom [16].

Nas pacijent je od 7 prognostički bitnih faktora imao starost veću od 40 godina i postojanje maligniteta (glioblastoma multiforme), dok je frekvenca srca bila u granicama referntnih vrednosti, kao i nivoi ureje, bikarbonata, glukoze u krvi. Prvog dana je došlo do zahvatanja samo sluznice.

Međutim, stanje pacijenta na prijemu je bilo jako teško, zbog postojanja tumora na mozgu i iscrpljenosti organizma koju je pojava SJS sindroma jos vise pogoršala, prvenstveno zbog otežanog uzimanja hrane i tečnosti.

Takođe, naš pacijent je bio podvrgnut radioterapiji pri pojavi ovog sindroma, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima da postojanje maligniteta uz radioterapiju povećava rizik od nastanke kutanih reakcija ovog tipa. Uz to, bio je na terapiji karbamazepinom, jednim od najčešćih uzročnika SJS.

SJS/TEN zahteva rano otkrivanje, odgovarajuću obradu i tretman, kako bi se smanjio potencijalni morbiditet i mortalitet. Reakcije ovog tipa su dosta retke, pa su izučavanje i razumevanje potencijaalnih uzroka i režim lečenja od vitalnog značaja za ishod [17].

U lečenju je jako bitno što ranije identifikovati i isključiti lek koji je izazvao neželjenu rekaciju. Pored toga, adekvatna nega je od krucijalnog znacaja i podrazumeva prevenciju sepse, hipovolemije, elektroloitnog disbalansa i renalne insuficijencije, a postiže se adekvatnom hidratacijom, nutritivnom podrškom, obradom rana na koži, koriscenjem vazelinskih gaza, adekvatnom obradom sluznica i sličnim [18].

Sistemska terapija kortikosteroidima se koristi decenijama, ali su mišljenja oprečna. Smatra se da je opravdana primena kortikosteroida bez povećanja učestalosti sekundarnih infekcija ako se koriste kratkotrajno u pulsnim dozama [19].

Naš pacijent je već bio na antiedematoznoj terapiji sistemskim kortikosteroidima pri pojavi SJS/TEN (deksametazon 8mg dnevno). Po prijemu je lečen metilprednizolonom u dozi od 80mg prvih 5 dana, zati 40 mg metilprednizolona uz 20 mg prednizona narednih 5 dana, a zatim do otpusta 40mg metilprednizolona, uz konsul-

taciju neurologa i neurohirurga o minimalnoj neophodnoj antiedematoznoj dozi. Celokupna nega i primenjena terapija su dovele do potpune regresije promena na koži.

Tokom nekih istraživanja dokazano je da istovremena primena sistemskih kortikosteroida i intravenskih imunoglobulina ne dovodi do boljeg terapijskog odgovora u odnosu na primenu samih kortikosteroida ili imunoglobulina [20]. U nekoliko studija je dokazano da je i samostalna primena intravesnskih imunoglobulina u odgovarajucoj dozi efikasna [21].

ZAKLJUČAK

Zbog visokog mortaliteta SJS/TEN, potrebno je na vreme preoznati ovu neželjenu reakciju na lek, izdvojiti lek koji ju je izazvao i što pre ga isključiti. Takođe, pacijentima koji su na radioterapiji i sa malignitetom, poželjno je davati lekove koji imaju manju učestalost neželjenih reakcija ovog tipa (na primer valproinska kiselina (Eftil) umesto karbamazepina u cilju prevencije ponovnog epi napada).

LITERATURA

1. Khalid AlQuilti, Basem Ratrout, Alaa AlZaki; Antiepileptic drugs toxicity: A case of toxic epidermal necrolysis in patient with phenytoin prophylaxis post-cranial radiation for brain metastases. Saudi Pharm J. Sep 2014; 22(4): 381-384.
2. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, ChristopherGriffiths. Rooks Textbook of Dermatology.Wiley-Bleckwell, 2010.; 4132-4164.
3. Jean L.Bolognia, Joseph L.Jorizzo, Ronald P Rapini. Dermatology, 2nd edition. 2008.;319-334.
4. Klaus Volff, Lowell A.Goldsmith, Stephen I.Katz, Barbara A.Gilchrest, Amy S.Paller, David J.Leffel. Fitchpatriks Dermatologz in General Medicine, 7th edition, McGraw-Hill Companies, 2008.349-355.
5. Mokharti F, Nikyar Z, Naeini BA, Esfahani AA, Rahmani S. Adverse cutaneous drug reactions: Eight year assessment in hospitalized patients. J Res Med Sci. 2014 Aug;19(8):720-725.
6. Litt's D.E.R.M. Drug Eruptions and Reactions Manual, 20th Edition [20 ed.],CRC Press, 462-464.
7. David Gaist, Morten Andersen, Jens S Schou. Spontaneous Reports of Drug-Induced Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Denmark 1968- 1991,Pharmacoepidemiology and drug safety. Vol.5:79-86 (1996).
8. Thomas Harr ,Lars E French; Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39 doi:10.1186/1750-1172-5-39.
9. Mittmann N, KnowlesSR, Koo M, Shear NH, Rachils A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. Am J Clin Dermatol. 2012 Feb 1;13(1):49-54.
10. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. Acta Derm Venereol. 2012 Jan;92(1):62-6.
11. Chung WH, Hung SI. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. J Dermatol Sci. 2012 Jun;66(3):190-6.
12. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. . Allergol Int. 2010 Dec;59(4):325-32.
13. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Aug;7(4):317-23.
14. Hsiao YH, Hui RC, Wu T, Chang WC, Hsih MS, Yang CH, Ho HC, Chang YG, Chen MJ, Lin JY, Chen DP, Chang PY, Wu TL, Hung SI, Chung WH. Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlations. J Dermatol Sci. 2014 Feb;73(2):101-9.
15. Syed D1, Iqbal O, Mosier M, Mitchell R, Hoppensteadt D, Bouchard C, Fareed J, Gamelli R. Elevated endocan levels and its association with clinical severity in stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Int Angiol. 2014 Nov14.
16. Valeyrie-Allanore L1, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, Revuz JE, Wechsler J, Wolkenstein P. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2013 Feb;68(2):e29-35.
17. Ellender RP, Peters CW, Albritton HL, Garcia AJ, Kaye AD. Clinical considerations for epidermal necrolysis. Ochsner J. 2014 Fall;14(3):413-7.

18. Del Pozzo-Magana BR1, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011;18:e121-33.
19. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective Analysis of Corticosteroid Treatment in Stevens-Johnson Syndrome and/or Toxic Epidermal Necrolysis over a Period of 10 Years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. Dermatol Res Pract. 2014;2014:237821.
20. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. . Int J Dermatol. 2009 Oct;48(10):1122-8.
21. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. J Dermatol. 2009 Mar;36(3):150-3.

ENGLISH

SYNDROMA STEVENS-JOHNSON – TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS OVERLAP ASSOCIATED WITH CARBAMAZEPINE IN PATIENT WITH SECONDARY EPILEPSY CAUSED BY BRAIN TUMOR (GLIOBLASTOMA MULTIFORME)

Vojvodić A., Dinić M., Kostić K
Miltary Medical Academy- Clinic for Dermatovenerology

SUMMARY
Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a severe, episodic, acute mucocutaneous reaction that is most often elicited by drugs and occasionally by infections. The drugs commonly implicated as the cause of SJS are anticonvulsants, sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. Carbamazepine has been commonly implicated in SJS. We report a case of SJS-TEN overlap syndrome developing in patient who was prescribed carbamazeine after epileptic attack during radiotherapy for the purpose of treatment Glioblastoma multiforme, patients underlying disease, whose symptomatology deteriorated patients condition.

Key words: Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; carbamazepine