

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS

Tomasz Pawełczyk¹, Ewa Tarka-Barasińska², Agnieszka Pawełczyk²,
Mariusz Piechota³, Jolanta Rabe-Jabłońska¹

Toksyczna nekroliza naskórka u pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową leczonego lamotryginą

Toxic epidermal necrolysis in a patient with bipolar disorder treated with lamotrigine

¹ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi
– Centralny Szpital Weteranów

Correspondence to: Dr n. med. Tomasz Pawełczyk, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 675 72 14, e-mail: tomasz.pawelczyk@umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (TEN) należą do potencjalnie zagrażających życiu manifestacji odczynów polekowych, których wystąpienie jest praktycznie niemożliwe do przewidzenia. Uważa się, że SJS i TEN mają podobną patogenezę, która dotychczas nie została dokładnie poznana, jednak prawdopodobnie wiąże się z indukcją odpowiedzi immunologicznej przez lek, w wyniku czego dochodzi do apoptozy keratynocytów na drodze swoistej cytotoksyczności komórkowej, humoralnej lub nieswoistej odpowiedzi immunologicznej mediowanej przez układ dopełniacza. Sądzi się, że SJS/TEN może powstawać także na drodze nieimmunologicznej: idiosynkrazji, nietolerancji lub reakcji rzekomoalergicznej. Za większość polekowych odczynów skórnych są odpowiedzialne sulfonamidy, antybiotyki beta-laktamowe oraz leki przeciwpadaczkowe. Leki należące do tej ostatniej grupy są powszechnie stosowane w psychiatrii, a największym ryzykiem wywołania SJS/TEN obarczone są karbamazepina, lamotrygina, walproinian. Autorzy pracy przedstawiają przypadek 28-letniego mężczyzny leczonego z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, u którego w 12. dobie po włączeniu do leczenia lamotryginy wystąpiły rumieniowo-obrzękowe zmiany śluzówkowo-skórne mające tendencję do zlewania i szybkiego uogólniania, prowadząc do martwicy i spielania pozornie niezmiennego naskórka (dodatni objaw Nikolskiego). Znacznie nasilone były zmiany śluzówkowe, występowały liczne, głębokie owrzodzenia w obrębie jamy ustnej, nosowej oraz spojówek, co uniemożliwiało przyjmowanie pokarmów drogą enteralną. W badaniach dodatkowych obserwowano istotny wzrost niespecyficznych markerów stanu zapalnego (CRP), hipoproteinemię, hipokaliemię, podwyższone wartości D-dimerów oraz nieznacznie podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej. Pomimo szybkiej diagnozy i odstawienia leku podejrzanego o związek przyczynowy pacjent z powodu ciężkiego stanu ogólnego wymagał leczenia na oddziale intensywnej terapii, gdzie otrzymał dożylnie wlewy immunoglobulin G, cyklosporyny, glikokortykosteroidów, a także niezbędne leczenie wspomagające oraz miejscowe przeciwzapalno-odkaszające. Po 24 dniach pobytu na oddziale intensywnej terapii został wypisany do domu w stanie poprawy.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, lamotrygina, objawy niepożądane, toksyczna nekroliza naskórka

Summary

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are potentially life-threatening manifestations of drug-induced reactions that are virtually impossible to predict. It is hypothesized that SJS and TEN share similar pathogenesis, which has not been described in detail yet, however, is probably associated with induction of immune response by the drug, resulting in keratinocyte apoptosis that occurs through specific cellular or humoral or nonspecific immune response mediated by the complement. SJS/TEN may also be induced on non-immunological pathway

i.e.: idiosyncrasy, intolerance or pseudo-allergic reactions. Sulfonamides, beta-lactam antibiotics and antiepileptic drugs are responsible for the majority of drug-induced skin adverse drug reactions. Drugs belonging to this latter group are widely used in psychiatry, and the greatest SJS/TEN risk is connected with carbamazepine, lamotrigine, valproate. The authors present a 28-year-old man treated with lamotrigine because of bipolar disorder, who developed erythematous and edematous mucocutaneous efflorescences showing a tendency to merge and rapidly generalize, which lead to necrosis and exfoliation of seemingly unaffected skin (positive Nikolsky's sign). The presence of numerous deep mucosal ulcers in the mouth, nose and conjunctiva were preventing the intake of food by enteric route. Laboratory findings showed a significant increase in nonspecific inflammatory markers (CRP), hypoproteinemia, hypokalemia, elevated D-dimer products and a slightly elevated alanine aminotransferase activity. Despite early diagnosis and discontinuation of the suspected causal agent, the patient's severe general condition required treatment on the intensive care unit, where he received intravenous infusions of immunoglobulin G, cyclosporin, glucocorticoids, and the necessary supportive care, as well as local anti-inflammatory and disinfecting agents. The patient was discharged from ICU in a state of improvement after 24 days of hospitalization.

Key words: bipolar disorder, lamotrigine, adverse drug effects, toxic epidermal necrolysis

WSTĘP

Działania niepożądane leków (*adverse drug reactions*, ADR) stanowią poważny problem zdrowotny oraz społeczno-ekonomiczny. Eksperti Komisji Zdrowia Parlamentu Europejskiego szacują, że ponad 5% wszystkich hospitalizacji jest spowodowane działaniami niepożądanymi leków, a 5% wszystkich hospitalizowanych pacjentów cierpi z powodu niepożądanych działań leków. Działania niepożądane leków są również piątą z kolei najczęstszą przyczyną śmierci w szpitalach. Szacuje się, że rocznie około 197 000 zgonów w Unii Europejskiej (UE) jest efektem ADR, a ich całkowity koszt społeczny w UE wynosi rocznie 79 miliardów EUR⁽¹⁾. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia jako działanie niepożądane leku określa się każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania zalecanych u ludzi dawek w celach profilaktycznych, diagnostycznych oraz leczniczych⁽²⁾. Zgodnie z wprowadzonym w latach 90. XX wieku podziałem (Rawlins i Thompson⁽³⁾) wyróżnia się dwa główne typy działań niepożądanych leków: A i B. Typ A jest częstszy (około 80%) i obejmuje zależne od dawki reakcje toksyczności, wystąpienie objawów ubocznych będących następstwem interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Takie reakcje są możliwe do przewidzenia, ponieważ wynikają z działania farmakologicznego leku. Reakcje typu B występują znacznie rzadziej i w zasadzie nie można ich przewidzieć. Należą tu nietolerancja leku pojawiająca się przy stosowaniu niskich dawek, idiosynkrazja związana najczęściej z genetycznie uwarunkowanym niedoborem enzymów biorących udział w metabolizowaniu leku, reakcje nadwrażliwości przebiegające zgodnie z jednym z czterech głównych typów wg Gella i Coombsa, a także tzw. reakcje pseudoalergiczne (anafilaktoidalne), w przebiegu których dochodzi do uwolnienia histaminy na drodze nieimmunologicznej⁽³⁾. Z uwagi na dużą powierzchnię oraz znaczną aktywność immunologiczną i metaboliczną skóra jest narządem podatnym na występowanie objawów niepożądanych farmakoterapii, stanowiąc rodzaj narządu sygnałowego. Ocenia się, iż mniej więcej 60-70% wszystkich ADR manife-

stuje się pod postacią odczynów skórnych^(4,5). Skórne reakcje polekowe charakteryzują się znaczną różnorodnością symptomatologii, przy czym różne morfologicznie odczyny mogą być wywołane działaniem tego samego leku, a różne leki mogą indukować identyczne objawy. Plamiste i plamisto-grudkowe osutki skórne należą do najczęstszych dermatoz polekowych⁽⁵⁾. Mogą one przyjmować formę zagrażających życiu odczynów, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis*, TEN, zespół Lyella). Odczynom skórnym mogą towarzyszyć również niepożądane reakcje ze strony innych narządów (np. uszkodzenie wątroby łącznie z rozwojem piorunującego zapalenia tego narządu, dysfunkcje hematologiczne, od neutropenii do niedokrwistości aplastycznej). W takich przypadkach rozpoznaje się tzw. zespoły nadwrażliwości wywołane przez leki (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS). Reakcje te należą do typu B wg Rawlinsa i Thompsona, ich wystąpienie jest zatem bardzo trudne do przewidzenia. Według różnych autorów grupami leków najczęściej wywołującymi opisywane reakcje nadwrażliwości są antybiotyki, szczególnie beta-laktamowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki stosowane w chorobach układu krążenia, sulfonamidy oraz leki przeciwdrgawkowe^(4,5). W piśmiennictwie dostępne są opisy wskazujące na podwyższone ryzyko wystąpienia SJS/TEN u chorych leczonych za pomocą leków przeciwdrgawkowych⁽⁶⁾, w tym lamotryginy⁽⁷⁾ – leku przeciwdrgawkowego stosowanego w psychiatrii jako lek normotymiczny (LN) wykorzystywany w długoterminowej terapii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z dominującymi fazami depresyjnymi choroby⁽⁸⁾. Wielu autorów na podstawie szeroko zakrojonych badań populacyjnych uważa, że SJS oraz TEN mają podobną etiologię i powstają w zbliżonym patomechanizmie, natomiast różnią się nasileniem zmian⁽⁹⁾. Kryterium podziału pomiędzy powyższymi stanami jest procent powierzchni ciała, na którym występuje spęlanie naskórka (objaw Nikolskiego). Toksyzną nekrolizę naskórka rozpoznaje się, gdy spęlanie naskórka występuje na ponad 30% powierzchni ciała, natomiast SJS, gdy powierzchnia ta jest mniejsza niż 10%. Przy nekrolizie naskórkowej obejmującej 11-29% powierzchni ciała rozpoznaje się tzw. zespół nakładania SJS/TEN⁽¹⁰⁾.

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestoosmioletni pacjent leczony z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II (wg DSM-IV-TR), pozostający pod opieką psychiatryczną mniej więcej od 3 lat, został przyjęty do Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu nawrotu fazy depresyjnej choroby. Przyjęcie do Kliniki poprzedziło usiłowanie samobójstwa przez zadziergnięcie. Przy przyjęciu rozpoznano ciężki epizod depresyjny bez objawów psychotycznych w przebiegu ChAD. Dotychczasowy przebieg podłużny choroby u pacjenta charakteryzował się przewagą faz depresyjnych (5) w porównaniu z częstością epizodów hipomanii (2), przy czym wystąpienie tych ostatnich miało związek czasowy z terapią lekami przeciwdepresyjnymi (fluoksetyna w dawce 40 mg/d; wenlafaksyna w dawce 150 mg/d). Choroba zaczęła się u pacjenta od wystąpienia faz depresyjnych, których cechą była wyraźna sezonowość – pogorszenia występowały jesienią. Chory dwukrotnie podejmował próby samobójcze wymagające hospitalizacji. Terapia była znacznie utrudniona z powodu niemożności uzyskania stabilizacji nastroju w fazach depresyjnych pomimo stosowania leków normotymicznych, co wymagało włączenia do terapii leków przeciwdepresyjnych, które z kolei przyczyniały się do indukcji zmiany fazy. Chcąc uzyskać remisję kolejnego epizodu depresyjnego bez wywołania zmiany fazy i pogorszenia przebiegu choroby, zdecydowano się do leczenia walproinianem i kwetiapiną dołączyć trzeci lek normotymiczny – lamotryginę. Rozpoczęto terapię, dawkując lek zgodnie z zaleceniami producenta.

W 12. dobie od włączenia lamotryginy u pacjenta wystąpiła osutka płamista o charakterze zmian rumieniowo-obrzękowych. Chory otrzymywał wówczas walproinian w dawce 1500 mg/d, kwetiapinę w dawce 75 mg/d, lorazepamem

w dawce 1 mg/d oraz lamotryginę w dawce 25 mg/d. Początkowo skarżył się na świąd i pieczenie spojówek, czemu towarzyszyło przekrwienie, głównie w obrębie części powiekowej spojówek. Następnie wystąpił żywoczerwony rumień, który w początkowej fazie objął nieowłosioną skórę twarzy pacjenta i śluzówkę jamy ustnej. Z powyższymi objawami występowały: świąd skóry twarzy, uczucie pieczenia zmienionych chorobowo miejsc oraz gorączka (38-40°C). W ciągu pierwszych godzin od pojawienia się wykwitów rumień szybko rozwijał się, obejmując coraz niższe części skóry szyi, ramion oraz tułowia. W pierwszych godzinach od wystąpienia objawów na śluzówkach jamy ustnej zaobserwowano powstawanie owrzodzeń, a na skórze – objaw Nikolskiego przejawiający się spelnianiem pozornie niezmiętej skóry, np. w wyniku jej potarcia. Objaw ten wystąpił początkowo na skórze okolic czerwieni wargowej i pokrywającej nos, a także szyi i ramion. Zdecydowano o odstawieniu leków, które mogły wywołać objawy nadwrażliwości, w tym najbardziej prawdopodobnego – lamotryginy. Pacjenta z podejrzeniem zespołu Stevensa-Johnsona przetransportowano do Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie obserwowano postępowanie procesu nekrolizy naskórka i rozwoju zmian rumieniowo-obrzękowych, które w 2. dobie obejmowały 80-90% powierzchni skóry. Ustalono rozpoznanie toksycznej nekrolizy naskórka i włączono do terapii doustnie cyklosporynę w dawce 400 mg/d (5,5 mg/kg m.c.), deksametazon i.v. w dawce 16 mg/d oraz leczenie miejscowe na zmiany skórne (hydrokortyzon, natamycyna, neomycyna), boraks z gliceryną i neomycynę na śluzówkę jamy ustnej, preparat złożony zawierający fludrokortyzon, neomycynę oraz gramicydynę dospojówkowo. Ponadto stosowano płynoterapię dożylną.

W 3. dobie od pojawienia się zmian skórnych, tj. po 48 godzinach pobytu na oddziale dermatologicznym, stan pacjenta uległ znacznemu pogorszeniu – pęcherze objęły ponad

Nazwa leku	Dawka	Droga podania	Czas terapii [doby]
Odstawienie lamotryginy	25 mg/d	p.o.	1.
Klinika Dermatologii			
Cyklosporyna	400 mg/d (5,6 mg/kg m.c.)	p.o.	1.-3.
Deksametazon	16 mg/d	i.v.	1.-3.
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii			
Immunoglobulina G	0,5 g/kg m.c.	i.v.	4.-9.
Cyklosporyna	200 mg/d (2,8 mg/kg m.c.)	i.v., a następnie p.o.	4.-8. (i.v.) + 9.-14. (p.o.)
Metylprednizolon	1000 mg/d (14 mg/kg m.c.)	i.v.	4.-6.
<i>Hydrocortisonum hemisuccinatum</i>	400 mg/d; stopniowo zmniejszana, 200 mg/d	i.v.	7.-17. 21.-28.
20% albuminy	100 ml/d	i.v.	4.-12.
20% mannitol	100 ml/d	i.v.	5.-24.
Tazobaktam + pieracylina	4,5 g co 6 godz.	i.v.	21.-28.
Esomeprazol	40 mg	i.v.	4.-28.

Tabela 1. Zestawienie głównych działań terapeutycznych i leków zastosowanych w terapii TEN u opisywanego pacjenta w czasie hospitalizacji na oddziale dermatologii oraz oddziale anestezjologii i intensywnej terapii

50% powierzchni skóry, owrzodzenia śluzówek jamy ustnej uniemożliwiały przyjmowanie pokarmów z powodu nasilonych dolegliwości bólowych, chory zaczął się skarżyć na duszność, wystąpił kaszel. Chorego w 4. dobie od wystąpienia zmian skórno-śluzówkowych przewieziono do Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi, gdzie przebywał 24 dni.

W dalszym rozwoju schorzenia obserwowano szerzenie się zmian nekrotycznych naskórka, powstawanie sączących obszarów odsłoniętej skóry; doszło do zajęcia zmianami martwiczymi spojówek oraz błon śluzowych i wtórnych zakażeń bakteryjnych miejsc pozbawionych ochrony naskórka (por. rys. 1).

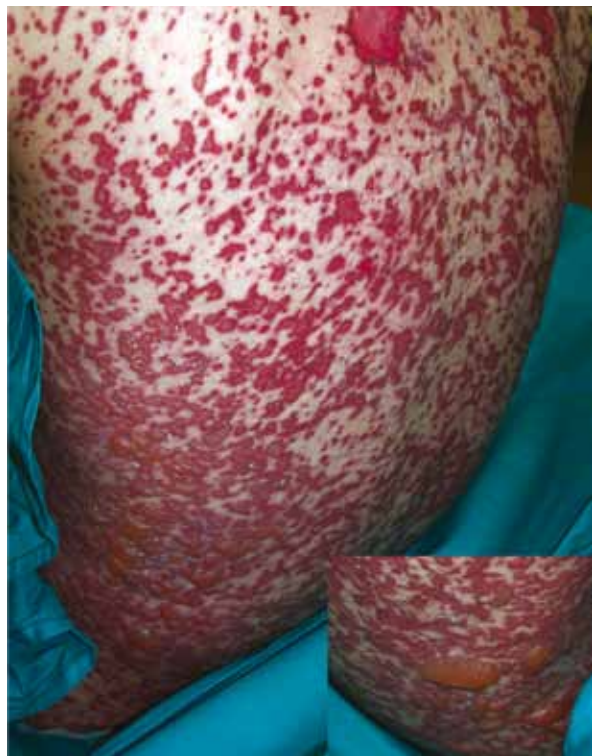
Zmiany skórne miały charakter rozległej, intensywnej osutki plamisto-grudkowej umiejscowionej głównie na tułowiu, szyi i dosiebnych częściach kończyn oraz twarzy. Wykity miały tendencję do zlewania się, tworząc ogniska rumieniowo-obrzękowe, dodatkowo na tułowiu i szyi obserwowano występowanie licznych, łatwo ulegających przerwaniu pęcherzy, które obejmowały ponad 80% powierzchni skóry. Objaw Nikolskiego był dodatni (por. rys. 2).

Na czerwienu wargowej, śluzówkach jamy ustnej oraz śluzówce powiekowej stwierdzono liczne nadżerki. Chory skarżył się na znaczne osłabienie, bóle stawowo-mięśniowe oraz tklliwość skóry całego ciała. Wystąpiło złuszczenie wszystkich płytek paznokciowych.

W leczeniu w ramach oddziału intensywnej opieki medycznej zastosowano dożylne wlewy immunoglobulin, 20% albumin, cyklosporyny, zmodyfikowano sterydoterapię, podając począt-

kowo metyloprednizolon, a następnie dożylnie hydrokortyzon w stopniowo zmniejszanych dawkach, również dożylnie esomeprazol, a także 20% mannitol i flukonazol. Rodzaje i dawki leków wraz z drogą podania i czasem terapii zestawiono w tabeli 1.

Na skórę ciała stosowano opatrunki hydrożelowe, parafinowe i chlorheksydynowe oraz maści sterydowe, a na śluzówki maść sterydową, maść z antybiotykiem oraz maść ze środkiem przeciwgrzybiczym. Do worków spojówkowych kortykosteroidy i antybiotyki w kroplach i maściach. Największe nasilenie objawów obserwowano w 6. dobie od początku pojawienia się wielopostaciowej osutki. W 7.-8. dobie zaobserwowano stabilizację obrazu klinicznego, a od 10.-14. doby bardzo powolne ustępowanie zmian: stopniową reepitelializację, czemu towarzyszyło zmniejszenie stężenia wykładników stanu zapalnego (stopniowe obniżanie się wartości CRP). Nie zaobserwowano klinicznych objawów złuszczenia nabłonka dolnych dróg oddechowych i dróg moczowych. Pacjent w trakcie pobytu był żywiony pozajelitowo, a następnie doustnie dietą zmiększoną. W 18. dobie od wystąpienia zmian skórno-śluzówkowych chory zagorączkował, stwierdzono objawy infekcji górnych dróg oddechowych; ze względu na stosowanie leczenia immunosupresyjnego wymagał szerokowidmowej antybiotykoterapii. W badaniu histopatologicznym wycinka skórno-śluzówkowego potwierdzono rozpoznanie kliniczne toksycznej nekrolizy naskórka. W 28. dobie od wystąpienia pierwszych objawów skórno-śluzówkowych pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, w pełni wydolnego krążeniowo i oddecho-



Rys. 1. Osutka plamisto-grudkowa z tendencją do zlewania zajmująca większość skóry grzbietu; obecne pęcherze oraz obszary złuszczonego nekrotycznego naskórka (6. doba)



Rys. 2. Plamisto-grudkowa osutka na skórze twarzy, owrzodzenia śluzówek jamy ustnej i nosowej oraz spojówek, obszary wtórnej infekcji bakteryjnej (6. doba)

wo. W dniu wypisu na skórze tułowia i twarzy oraz spojówkach nadal występowały zmiany o charakterze ustępującej osutki plamisto-grudkowej (por. rys. 3).

Przy wypisie z oddziału anestezjologii i intensywnej terapii zalecono przyjmowanie następujących leków: a) doustne: prednizon – w zmniejszających się dawkach 10 mg/d przez 7 dni, następnie 5 mg/d, omeprazol – 40 mg/d wieczorem, flukonazol – 50 mg/d; b) miejscowo: boraks do pędzlowania jamy ustnej 3 razy dziennie, miód z krzewu manuka – na czerwień warg, dekspantenol – do worka spojówkowego 2 razy dziennie.

W trakcie wizyty kontrolnej po 2 miesiącach od wystąpienia wysypki nadal na skórze twarzy i tułowia obserwowano bladobłękitne wykwity drobnoplamisto-grudkowe.

BADANIA DODATKOWE

Badania laboratoryjne wykonane w pierwszej dobie od wystąpienia pierwszych objawów skórno-śluzówkowych ujawniły nieznacznie podwyższone aktywności aminotransferaz: alaninowej (ALT) do 60 U/l oraz asparaginianowej (AST) do 52. Pozostałe wskaźniki morfologii krwi pełnej oraz badania biochemicznego i elektrolitów nie ujawniły odchyleń od wartości prawidłowych. W trakcie hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii obserwowano wzrost stężenia białka C-reaktywnego do 102 mg/dl, D-dimerów do 2376 ng/ml i aktywności aminotransferazy alaninowej do 64 U/dm³. Ponadto w 4. dobie pobytu na tym oddziale odnotowano wystąpienie zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia), co było związane z nasileniem spelniania naskórka. Od 7. doby wartości CRP zaczęły się stopniowo obniżać, czemu towarzyszyła poprawa stanu klinicznego-



110 Rys. 3. Ustępowanie zmian skórno-śluzówkowych – 28. doba

go pacjenta i bardzo powolne ustępowanie zmian skórnych i na śluzówkach. Wyniki badań zebrano w tabeli 2.

OMÓWIENIE

Osutki polekowe to zmiany skórne wywołane lekami stosowanymi miejscowo (wyprysk kontaktowy) lub wewnętrznie. Dermatoloji te charakteryzuje wielopostaciowość wykwitów skórnych – drobnoplamistych, plamisto-grudkowych, plamisto-krostkowych, pęcherzykowych czy krwotocznych, umiejscowionych głównie na tułowiu, ramionach i udach. Zmiany skórne są liczne i symetryczne. Zwykle zajmują okolice twarzy oraz śluzówki. Mogą przyjmować formę ciężko przebiegających i zagrażających życiu stanów, takich jak SJS czy TEN. U opisywanego pacjenta pierwszymi niepokojącymi objawami było zajęcie spojówek oraz rumień na twarzy; zmiany te stopniowo rozprzestrzeniły się na skórę szyi, tułowia i kończyn. Doszło do zajęcia błon śluzowych i spojówek. Wykwity miały wielopostaciowy charakter: rumieniowe, drobnoplamisto-grudkowe wykwity ulegające zlewaniu, pęcherze, płyty spelnającego naskórka. Dynamika zmian była znaczna: w ciągu 48 godzin rozwinął się pełen obraz kliniczny, zmiany miały cechy charakterystyczne dla osutki polekowej. Obecność płaskich spelnających pęcherzy i płatowego oddzielenia naskórka na obszarze przekraczającym 30% powierzchni skóry, nagły początek objawów z występowaniem wysokiej gorączki wskazują na toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella).

W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę przede wszystkim pęcherzycę zwykłą, która różni się zasadniczo obecnością pęcherzy bez płatowego spelniania naskórka, mniej gwałtownym i niegorączkowym przebiegiem. W tym przypadku rozstrzygające są badania immunologiczne. Kolejną dermatozą wymagającą różnicowania z TEN jest zapalenie pęcherzowe i złuszczone skóry noworodków (*staphylococcal scaled skin syndrome*, SSSS), różniące się występowaniem głównie u noworodków, zakaźnym charakterem zmian, niezajmowaniem błon śluzowych i szybszym przebiegiem. Ponadto w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę pęcherzową odmianę pemfigoidu i tocznia rumieniowatego, krostkową odmianę łuszczycy i oparzenia chemiczne i termiczne, odczyny po przeszczepach – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, linię dermatozę IgA. U opisywanego pacjenta obserwowano nasilone zmiany na błonach śluzowych i spojówkach, przysychające nadżerki tworzące nawarstwione krwotoczne strupy. Zmiany te są charakterystyczne dla zespołu Stevensa-Johnsona, jednak zgodnie z obowiązującą klasyfikacją o rozpoznaniu tych dwóch jednostek chorobowych (SJS vs TEN) decyduje stopień zajęcia skóry spelnianiem naskórka – w przypadku opisywanego chorego obejmowało ono ponad 30% powierzchni. Spełnione zatem były kryteria rozpoznawcze toksycznej nekrolizy naskórka.

RYZYKO TEN/SJS PODCZAS TERAPII LAMOTRYGINĄ

Ulotka informacyjna lamotryginy zawiera informację o możliwości wystąpienia poważnych powikłań dermatologicznych

wymagających hospitalizacji. W rejestracyjnych badaniach klinicznych lamotryginy stosowanej wśród pacjentów chorujących na padaczkę poważne powikłania dermatologiczne wystąpiły u 0,08% dzieci w wieku poniżej 16 lat, a także u 0,13% pacjentów dorosłych przy terapii skojarzonej oraz u 0,3% w traktamentoterapii⁽⁷⁾. Najwyższy ryzyko wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości obserwowano wśród chorych otrzymujących dodatkowo preparat soli sodowej walproinianu oraz w grupie pacjentów, u których stosowano dawki lamotryginy przekraczające zalecenia producenta i u których dawkę zwiększano zbyt szybko⁽¹¹⁾. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lamotryginy w populacji pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie odnotowano poważnych reakcji nadwrażliwości przebiegających z manifestacją dermatologiczną. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych i niekontrolowanych) lamotryginy w populacji chorych z ChAD częstość występowania poważ-

nych wysypek skórnych wynosiła 0,1% (3 na 2272 pacjentów). Zarejestrowano jeden przypadek umiarkowanie nasilonego zespołu Stevensa-Johnsona, który nie wymagał hospitalizacji.

CZYNNIK ETIOLOGICZNY

W przypadku osutek polekowych niezmiernie trudnym zadaniem jest ustalenie związku przyczynowego pomiędzy wystąpieniem objawów a odpowiedzialnym lekiem. Jest on nieoczywisty szczególnie u chorych otrzymujących więcej niż jeden lek. W opisywanym przypadku pacjent przyjmował trzy leki, które mogły doprowadzić do wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości z manifestacją skórą. SJS/TEN opisywano zarówno w trakcie terapii walproinianem⁽¹²⁾, jak i lamotryginą⁽¹¹⁾. Wystąpienie poważnych skórnych objawów niepołączanych w formie rumienia wielopostaciowego odnotowano także podczas leczenia kwetiapiną⁽¹³⁾. Jak widać, decyzja o zwią-

Badanie dodatkowe	Jednostka (zakres wartości prawidłowych)	2010-03-16*	2010-04-07**
WBC	[tys./ μ l] (4,0-10,0)	4,99	7,85
RBC	[mln/ μ l] (4,0-5,5)	4,58	3,87
HGB	[g/dl] (12,0-16,5)	13,7	11,4
HCT	[%] (36,0-48,0)	40,5	34,4
MCV	[fl] (80,0-100,0)	88,4	88,9
MCH	[pg] (27,0-34,0)	29,9	29,5
MCHC	[g/dl] (32,0-36,0)	33,8	33,1
PLT	[tys./ μ l] (150-400)	157	175
NEUT	[tys./ μ l] (1,9-8,0)	3,1	4,27
LYMPH	[tys./ μ l] (0,90-5,00)	0,75	2,39
MONO	[tys./ μ l] (0,20-0,80)	1,1	0,7
EO	[tys./ μ l] (0,10-0,50)	0,02	0,48
BASO	[tys./ μ l] (0,00-0,20)	0,02	0,01
MPV	[fl] (9,0-13,0)	10,5	11,4
aPTT – czas koagulinowo-kefalinowy	[s] (28,2-42,2)	32,7	34,7
Współczynnik aPTT	(0,80-1,20)	0,93	0,99
D-dimery – ozn. met. ELFA	[ng/ml] (do 500)	1122,17	2242,95
Glukoza	[mg/dl] (74 -109)	105,8	98,43
Mocznik	[mg/dl] (do 50)	31,08	22,69
Kreatynina	[mg/dl] (0,70-1,20)	0,64	0,51
CRP – białko C-reaktywne	[mg/dl] (0,0-5,0)	81,32	7,65
Białko całkowite	[g/dl] (6,6-8,7)	6,3	6,85
Bilirubina całkowita	[mg/dl] (0,00-1,00)	0,89	0,46
Potas	[mmol/l] (3,50-5,10)	3,37	3,62
Chlorki	[mmol/l] (98-107)	98,73	99,52
Sód	[mmol/l] (136-145)	136,14	137
AspAT	[U/l] (0-40)	32,95	20,94
AlAT	[U/l] (0-41)	62,2	38,41

* 4. doba od początku wystąpienia objawów.

** Zakończenie hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (28. doba).

Podkreśleniem zaznaczono nieprawidłowe wartości badań dodatkowych.

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych obserwowane u chorego w trakcie rozwoju TEN

ku przyczynowo-skutkowym z leczeniem była w opisywanym przypadku utrudniona. Jednakże SJS/TEN występuje zazwyczaj w okresie 1-3 tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem odpowiedzialnym za reakcję nadwrażliwości⁽¹²⁾. Oprócz lamotryginy oba leki były u chorego stosowane przez dłuższy czas (walproinian od 5 miesięcy, kwetiapina od 5 tygodni). Reakcja nadwrażliwości wystąpiła w 12. dobie stosowania lamotryginy, tj. w okresie opisywanym jako typowy dla tej reakcji nadwrażliwości. Biorąc ten fakt pod uwagę, jak również liczne opisy przypadków oraz badania RCT wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia SJS/TEN podczas terapii lamotryginą, szczególnie w skojarzeniu z walproinianem^(11,14,15), autorzy pracy są zdania, że jest to najbardziej prawdopodobny czynnik sprawczy wystąpienia TEN w opisywanym przypadku.

MOŻLIWY PATOMECHANIZM

Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka występują najczęściej jako objawy niepożądane farmakoterapii. Dokładny mechanizm patofizjologiczny nie został jednak dotychczas poznany. Według jednej z hipotez osoby, u których dochodzi do rozwoju SJS/TEN, i ich krewni pierwszego stopnia posiadają defekt genetyczny dotyczący szlaków metabolizmu leku, co prowadzi do kumulacji w organizmie toksycznych metabolitów. Taki patomechanizm potwierdzono w przypadku sulfonamidów, gdzie występuje genetycznie uwarunkowany defekt jednego z enzymów cytochromu P450, polegający na upośledzeniu acetylacji leku, co skutkuje produkcją toksycznej hydroksylaminy sulfonamidu. Toksyczny metabolit może wywoływać odpowiedź immunologiczną, pełniąc rolę hapenu. Rozwój SJS/TEN może wyjaśniać indukcja apoptozy keratynocytów wtórna do reakcji cytotoxyczności komórkowej, co wydaje się potwierdzać skuteczność w SJS/TEN cyklosporyny – leku hamującego aktywność limfocytów CD8, skracającego czas aktywnej fazy choroby i przyspieszającego wystąpienie pełnej epitelializacji zmian skórnych⁽¹⁶⁾. W przypadku SJS wykazano obecność apoptozy keratynocytów indukowanej perforyną – białkiem uwalnianym z limfocytów cytotoxycznych T oraz komórek NK w odpowiedzi na podanie leku^(17,18). Opisany mechanizm może zachodzić równolegle z ekspresją ligandu Fas (FasL) – białka uważanego za induktor nieprawidłowej apoptozy keratynocytów. U chorych z TEN wykazano występowanie wysokich stężeń rozpuszczalnej formy FasL (sFasL) w surowicy⁽¹⁹⁾, co więcej badacze dowiedli, że stężenie sFasL korelowało dodatnio z nasileniem zmian skórnych – powstawaniem pęcherzy i spęłaniem naskórka oraz ulegało normalizacji wraz z ustąpieniem progresji wykwitów⁽²⁰⁾. Powyższa obserwacja stała się podstawą do zastosowania wlewów dożylnych immunoglobuliny ludzkiej IgG (IVIG) w terapii SJS/TEN. Wykazano, że IVIG zawiera przeciwciała przeciwko kompleksowi FasL oraz hamuje *in vitro* apoptozę keratynocytów indukowaną przez FasL⁽¹⁹⁾. Istnieją również doniesienia, że terapia IVIG może nie być korzystna u chorych z TEN, szczególnie tych, u których doszło do rozwoju powłok narządowych, takich jak niewydolność nerek⁽²¹⁾. Inna grupa badaczy wykazała, iż płyn wypełniający pęcherze po-

wstające w następstwie martwicy keratynocytów i oddzielenia naskórka u chorych z TEN zawiera podwyższone stężenia cytokin: interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Możliwa jest zatem również indukcja śmierci keratynocytów poprzez aktywację receptorów TNF- α , co może potwierdzać szybka poprawa kliniczna obserwowana u pacjentów otrzymujących preparaty blokujące działanie TNF- α , takie jak infliksimab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1, wiążące się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworów TNF- α ⁽²²⁾. Możliwa jest także indukcja humoralnej odpowiedzi immunologicznej, na co może wskazywać okres zwykle około 3-4 tygodni od rozpoczęcia po raz pierwszy terapii odpowiedzialnym lekiem, tj. okres wystarczający do produkcji przeciwciał. Kolejnym argumentem na rzecz udziału odpowiedzi humoralnej w patogenezie SJS/TEN jest krótki czas od podania leku po raz kolejny a wystąpieniem objawów skórnych. Ponadto badacze wykazali u chorych z SJS/TEN obecność przeciwciał przeciw periplakinie, które także występują u chorych z paraneoplastyczną formą pęcherzycy⁽²³⁾.

LECZENIE

Niedostępne są wytyczne oparte na potwierdzonych danych, ponieważ przeprowadzenie badań kontrolowanych w przypadku leczenia SJS/TEN jest praktycznie niemożliwe z uwagi na niską częstość zjawiska i problemy natury etycznej, jakie napotyka zaplanowanie takiego badania. Z tego powodu zalecenia dotyczące leczenia opierają się głównie na doniesieniach klinicznych i zaleceniach ekspertów. W rokowaniu najistotniejsze znaczenie ma wczesne rozpoznanie. Podstawową formą leczenia jest odstawienie leku podejrzanego o wywołanie reakcji nadwrażliwości. W leczeniu stosuje się: dożylnie wlewy immunoglobulin G (0,8-4 g/kg/d przez 1-4 dni)⁽²⁴⁾, glikokortykosteroidy, których podawanie pozostaje kontrowersyjne i nie jest zalecane we wszystkich ośrodkach z powodu potencjalnego wzrostu ryzyka wtórnych zakażeń zmian skórnych (odpowiednik 400 mg prednizolonu na dobę w początkowej dawce, którą stopniowo się obniża w ciągu następnych 4-6 tygodni), cyklosporynę doustnie lub dożylnie w dawce 3-5 mg/kg/d, którą stopniowo się zmniejsza wraz z postępem epitelializacji⁽¹⁶⁾. Istnieją doniesienia o skuteczności plazmaferezy⁽²⁵⁾, dożylnego podawania N-acetylocysteiny (300 mg/kg/d)⁽²⁶⁾ oraz infliksimabu^(27,28). Bardzo istotną rolę odgrywa leczenie miejscowe oraz zapewnienie homeostazy elektrolitowej i wodnej z powodu utraty znacznej ilości płynów, białka i elektrolitów przez uszkodzoną, pozbawioną naskórka skórę.

ZAPOBIEGANIE

W większości przypadków wystąpienie SJS/TEN nie jest możliwe do przewidzenia. Z tego powodu niezbędna jest uważna obserwacja pacjentów leczonych za pomocą leków istotnie częściej wywołujących poważne reakcje skórne, do których w psychiatrii należą leki przeciwpadaczkowe stosowane jako

leki normotymiczne w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, tj. głównie karbamazepiny, walproinianu, lamotryginy. W zapobieganiu wystąpieniu SJS/TEN podczas leczenia lamotryginą najważniejsze znaczenie ma przestrzeganie zaleceń producenta preparatu w zakresie powolnego zwiększania dawki leku, minimalizowanie ryzyka poprzez unikanie łączenia leków o podwyższonym ryzyku, regularne i częste monitorowanie stanu pacjenta, zbieranie dokładnego wywiadu dotyczącego polekowych odczynów skórnych w przeszłości.

Przy rozpoczynaniu terapii dawki lamotryginy miareczkuje się przez ponad sześć tygodni od 25 mg/d aż do osiągnięcia dawki 200 mg/d⁽²⁹⁾. Takie postępowanie przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania poważnych odczynów skórnych. Korekty dawek początkowych i docelowych są wymagane, jeżeli lamotryginę podaje się razem z walproinianem lub karbamazepiną. Powody powyższego działania są dwa: a) występowanie interakcji farmakokinetycznej polegającej na hamowaniu (walproinian) lub indukcji (karbamazepina) metabolizmu lamotryginy oraz b) addytywne zwiększenie ryzyka przy stosowaniu politerapii lekami mogącymi wywołać SJS/TEN w monoterapii⁽³⁰⁾. Włączanie lamotryginy u chorych leczonych dodatkowo walproinianem wymaga zgodnie z zaleceniami producenta preparatu rozpoczęcia terapii od 25 mg co drugi dzień, a dawką docelową jest 100 mg/d, którą osiąga się w 6. tygodniu terapii⁽⁷⁾. Odwrotne zalecenia dotyczą dawki lamotryginy przy równoległym podawaniu karbamazepiny: dawka początkowa to 50 mg/d, a docelowa 400 mg/d od 6. tygodnia⁽⁷⁾.

W najczęściej przebiegających przypadkach istotne znaczenie ma wczesna hospitalizacja na oddziałach intensywnej terapii⁽³¹⁾. Zaawansowane techniki podtrzymywania życia dostępne na oddziałach intensywnej terapii mają za zadanie zapewnienie czasowego wspomaganie podstawowych funkcji życiowych chorego, które zostały istotnie zaburzone w przebiegu potencjalnie odwracalnego procesu chorobowego.

WNIOSKI

1. W czasie terapii lekami normotymicznymi, w tym lamotryginą, mogą wystąpić zagrażające życiu skórne objawy niepożądane terapii pod postacią zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolyzy naskórka.
2. Wczesne rozpoznanie i odstawienie podejrzanego leku jest podstawową metodą leczenia zmniejszającą śmiertelność. Przy szybkim postępie zmian i ciężkim przebiegu chorzy wymagają leczenia na oddziale intensywnej terapii.
3. Zapobieganie obejmuje przestrzeganie zaleceń producenta leku dotyczących dawkowania i szybkości zwiększania dawek lamotryginy, wnikliwe monitorowanie występowania działań niepożądanych, unikanie polipragmatyzacji lekami przeciwpadaczkowymi i innymi obciążonymi zwiększonym ryzykiem, np. sulfonamidami, antybiotykami beta-laktamowymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
4. Przy konieczności stosowania politerapii lekami normotymicznymi konieczna jest modyfikacja dawek początkowych i docelowych oraz szybkości zwiększania dawek lamotryginy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Demoly P, Viola M., Gomes E. i wsp.: Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. W: Pichler W.J. (red.): Drug Hypersensitivity. Karger, 2007: 438.
2. Nebeker J.R., Barach P., Samore M.H.: Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 795-801.
3. Rawlins M., Thompson W.: Mechanisms of adverse drug reactions. W: Davies D. (red.): Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford University Press, Nowy Jork 1991: 18-45.
4. Bigby M.: Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 765-770.
5. Kacalak-Rzepka A., Klimowicz A., Bielecka-Grzela S. i wsp.: Retrospective analysis of adverse cutaneous drug reactions in patients hospitalized in Department of Dermatology and Venereology of Pomeranian Medical University in 1996-2006. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2008; 54: 52-58.
6. Gau S.S., Chao P.F., Lin Y.J. i wsp.: The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28: 509-517.
7. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T. i wsp.: Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63: 2029-2050.
8. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. i wsp.: WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry* 2010; 11: 81-109.
9. Roujeau J.C.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J. Dermatol.* 1997; 24: 726-729.
10. Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L. i wsp.: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1019-1024.
11. Calabrese J.R., Sullivan J.R., Bowden C.L. i wsp.: Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 1012-1019.
12. Warnock J.K., Morris D.W.: Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4: 21-30.
13. Lin G.L., Chiu C.H., Lin S.K.: Quetiapine-induced erythema multiforme minor: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 668-669.
14. Fogh K., Mai J.: Toxic epidermal necrolysis after treatment with lamotrigine (Lamictal). *Seizure* 1997; 6: 63-65.
15. Schlienger R.G., Shapiro L.E., Shear N.H.: Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39 (supl. 7): S22-S26.
16. Khalili B., Bahna S.L.: Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 272-280; quiz 281-283, 320.
17. Inachi S., Mizutani H., Shimizu M.: Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Arch. Dermatol.* 1997; 133: 845-849.
18. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L. i wsp.: Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1209-1215.

19. Viard I., Wehrli P., Bullani R. i wsp.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
20. Chang H.Y., Cooper Z.A., Swetter S.M. i wsp.: Kinetics and specificity of fas ligand induction in toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 242-244.
21. Bachot N., Revuz J., Roujeau J.C.: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 33-36.
22. Chave T.A., Mortimer N.J., Sladden M.J. i wsp.: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 241-253.
23. Park G.T., Quan G., Lee J.B.: Sera from patients with toxic epidermal necrolysis contain autoantibodies to periplakin. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155: 337-343.
24. Paquet P., Kaveri S., Jacob E. i wsp.: Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp. Dermatol.* 2006; 15: 381-386.
25. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E. i wsp.: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 458-461.
26. Redondo P., de Felipe I., de la Pena A. i wsp.: Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 645-646.
27. Fischer M., Fiedler E., Marsch W.C. i wsp.: Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146: 707-709.
28. Hunger R.E., Hunziker T., Buettiker U. i wsp.: Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 923-924.
29. Bazire S., Benefield W.H.: *Psychotropic Drug Directory: The Mental Health Professionals' Handbook*. Quay Books; Organon Inc., 2009.
30. Ciraulo D.A.: *Drug Interactions in Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
31. Piechota M., Banach M., Kopeć A. i wsp.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): case report and review of the literature. *Arch. Med. Sci.* 2008; 4: 480-485.