

Fulminantní průběh lamotriginem indukované toxické epidermální nekrolýzy

MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Hana Řihová¹, MUDr. Tomáš Kempný, Ph.D.¹, MUDr. Ivan Suchánek¹

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je kritický exfoliativní syndrom, který svým lokálním charakterem imituje povrchní popáleniny. Jedná se o polékovou reakci, které se projevuje nejen v oblasti kůže, ale také na sliznicích. Podkladem tohoto onemocnění je indukce apoptotického procesu v oblasti dermo-epidermální junctce. Antiepileptika dnes představují z pohledu rozvoje TEN jednu z nejdůležitějších lékových skupin. V kazuistice prezentujeme případ mladé ženy s rozvojem toxické epidermální nekrolýzy po medikaci lamotriginu.

Klíčové slova: toxická epidermální nekrolýza, lamotrigin.

Fulminant course of lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a critical exfoliation syndrome that, due to its local nature, mimics superficial burns. It is a drug-induced reaction that is manifested not only on the skin, but also on the mucosae. The induction of an apoptotic process in the dermo-epidermal junction zone is the underlying cause of the disease. Antiepileptics currently represent one of the most important drug groups with respect to developing TEN. The case report presents a young woman who developed toxic epidermal necrolysis following lamotrigine treatment.

Key words: toxic epidermal necrolysis, lamotrigine.

Neurol. praxi 2015; 16(5): 299–301

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je vzácné systémové onemocnění, které se dominantně manifestuje v oblasti kůže a sliznice. Spolu se Stevens-Johnsonovým syndromem (SJS) představuje jisté kontinuum, ve kterém se jednotlivé syndromy odlišují zejména rozsahem exfoliované plochy. Jedná se o akutní polékovou toxoalergickou reakci, která se může vyvinout i po požití prakticky jakéhokoliv léku (Roujeau et al., 1995; Murphy, Purdue et Hunt, 1997).

V poslední době se výzkum tohoto stále nespokojivě terapeuticky ovlivnitelného onemocnění soustřeďuje do několika oblastí. Jde zejména o celkovou a lokální terapii a v posledních letech se objevuje také stále sílící tendence k prevenci tohoto onemocnění. Tato prevence se týká zejména včasné identifikace rizikové skupiny pacientů průzkumem jejich genomu. V minulosti bylo identifikováno několik minimálně velmi podezřelých oblastí v lidském genomu, které mohou být asociovány s vyšším rizikem právě pro rozvoj TEN (HLA-B*15:02, HLA-A*31:01). Nicméně stále nosným tématem jsou pokroky v lokální a celkové terapii. Přesto je dnes mortalita pacientů s TEN velmi vysoká a udává se 40–80% (Choi et Morrell, 2003). Jak je známo z klinické praxe, řada pacientů neumírá v primárním období, jinými slovy podaří se zastavit progresi samotného onemocnění, ale v období vrcholné imunoparalýzy až imunosuprese, kdy přichází velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelné infekční komplikace. Základem pro rozvoj infekčních

komplikací je samotná ztráta kontinuity kožního krytu, kdy pochopitelně kůže nemůže plnit své bariérové a imunologické funkce a exfoliovaná plocha se velmi rychle kontaminuje nejružnějším spektrem i oportunních potenciálně patogenních mikroorganismů. U těchto pacientů vzhledem k farmakologicky indukované imunoparalýze dochází k prudké progresi z kontaminace exfoliované plochy přes kolonizaci až k rozvoji lokální infekce. Vzhledem k absenci adekvátní místní imunitní reakce dochází až ke generalizaci samotného infekčního procesu.

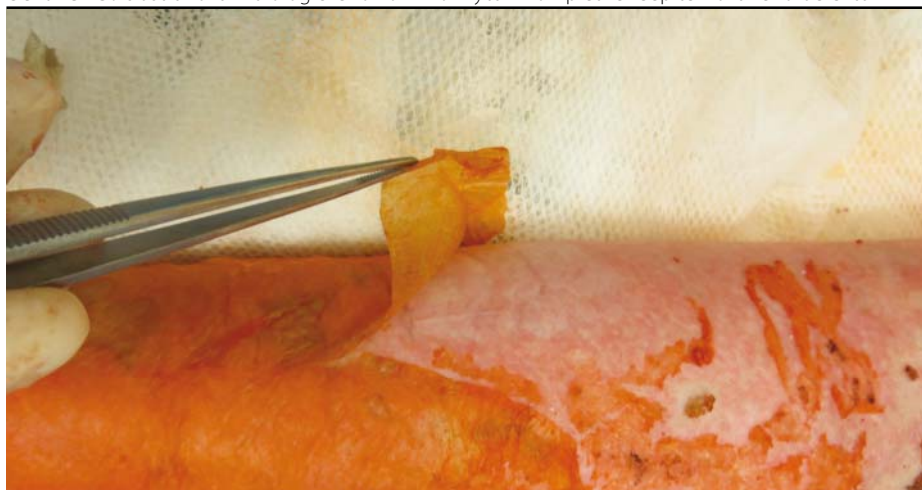
V kazuistice prezentujeme případ mladé ženy, u které došlo k rozvoji kožní exfoliace v rozsahu nad 80% TBSA (total body surface area) se současným postižením sliznic horních i dolních dýchacích cest a perianogitální oblasti.

Kazuistika

Prezentujeme případ mladé ženy (21 let), která byla hospitalizována v protialkoholní léčebně. Jednalo se o polyvalentní alergičku. I přes alergii na citrusové plody vědomě pozřela citrus, následně došlo k rozvoji anafylaktického šoku

Obrázek 1. Vstupní lokální nález



Obrázek 2. Rozsah slizničního postižení v oblasti tvrdého patra (Lipový et al., 2014)**Obrázek 3.** Odstraňování biologického kožního krytu z kompletně reepitelizovaného defektu

a Quinckeho edému. Byla volána RZP, která pacientku primárně zajistila a transferovala na JIP spádové nemocnice spontánně ventilující již bez otoku v oblasti obličeje a krku a bez známek šoku. Druhý den došlo u pacientky k rozvoji kožního rashe. Z farmakologické anamnézy bylo zjištěno, že pacientka medikuje lamotrigin v denní dávce 100 mg a valproát v denní dávce 1 000 mg (pacientka byla v té době dispenzarizována pro epileptické záchvaty na neurologické ambulanci). Obě antiepileptika byly u pacientky užívány v dané dávce již půl roku. Valproát byl v terapii ponechán. Přivolaný konziliární dermatolog vyslovil podezření na možný rozvoj exfoliativního onemocnění. Byla indikována terapie kortikosteroidy. I přesto docházelo postupně k progresi stavu a 4. den hospitalizace bylo kontaktováno naše centrum a byl domluven transfer.

Při přijetí pacientka spontánně ventilovala s uspokojivou saturací. V klinickém obraze dominovaly rozsáhlé, splývající buly zejména v oblasti horní poloviny těla (obrázek 1).

Byla postižena také dutina ústní. Pro výraznou bolestivost bylo nutno u pacientky volit primární ošetření na operačním sále, kde byl zajištěn centrální žilní katétr, permanentní močový katétr a arteriální čidlo. Pacientka po celou dobu výkonu po domluvě s anesteziologem byla ventilována pouze na obličejové masce, vzhledem k vysokému riziku dalšího poškození sliznic v oblasti horních dýchacích cest.

Již při primárním ošetření bylo naprosto zřejmé, že se jednalo o TEN. Primární rozsah exfoliace byl napočítán na 55 % tělesného povrchu. Během několika hodin se obraz dramaticky zhoršil a rozsah exfoliace narostl až na 85 % tělesného povrchu spolu s poškozením sliznic dutiny ústní, horních dýchacích cest, pochvy i rekta (obrázek 2). Diagnóza TEN byla potvrzena histologickým vyšetřením.

Pacientka byla přijata s již zavedenou terapií kortikosteroidy (Solumedrol 250 mg á 8 hod). Během hospitalizace docházelo k redukci dávky a jeho postupný převod na perorální formu. Pro progresi onemocnění bylo nutno pacientce na-

sadit také Cyklosporin A v indukční dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Přesto obraz dramaticky progredoval, a proto bylo nutno 14 hodin po přijetí doplnit celkovou terapii o vysokodávkovaný antitrombin a intravenózní imunoglobuliny (IVIg terapii). Byla volena startovací dávka 0,2 g/kg tělesné hmotnosti a den po dobu 5 dní. Postupně docházelo k redukci počtu CD14+ na monocytech a pacientka se dostávala do stavu imunoparalýzy. Teprve v tomto stavu došlo k zastavení progresu rozvoje dalších kožních a slizničních exfoliací. Následně po konzultaci s imunologem byla indikována imunostimulační terapie, která hodnoty CD14+ na monocytech během jednoho týdne normalizovala.

Plochy postupně epitelizovaly a během 14 dní od primárního výsevu došlo k úplnému uzávěru a obnovení kontinuity kožního krytu (obrázek 3). Pacientka byla po 31 dnech přeložena na spádové oddělení vzhledem k tomu, že u ní přetrvávala polyneuropatie kriticky nemocných a byla nutná intenzivní rehabilitace.

Diskuze

Dnes existuje řada etiologických faktorů, které jsou zodpovědné za rozvoj nežádoucích účinků v oblasti kůže. Léky představují jednu z nejvýznamnějších skupin. Během několika posledních let dochází k nárůstu počtu informací, které se týkají polékových reakcí v oblasti kůže (rash až bulózní formace) a mají souvislost právě s lamotriginem či jiným antiepileptikem (Choi et Morrell, 2003). Lamotrigin je používán již 20 let a již od jeho uvedení do běžné klinické praxe se ví o možných nežádoucích účincích v oblasti kůže. Přesto v poslední době narůstá počet případů, které demonstrují progresi kožního rashe až k rozvoji SJS a TEN. Nárůst počtu případů může být způsoben změnou v zastoupení jednotlivých antiepileptik.

Lamotrigin je stále relativně novější antiepileptikum, které je používáno na různé typy epilepsie. Nejčastější nežádoucí reakcí, která vede k přerušování podávání lamotriginu, je právě rozvoj kožního rashe (Wong, Mawer et Sander, 1999). V průběhu klinické studie byl zaznamenán 3% výskyt kožního rashe, což vedlo k ukončení podávání lamotriginu pacientům. V té samé studii byla potřeba pacienty s rashem hospitalizovat ve třech případech z tisíce dospělých pacientů a u jednoho ze sta dětí (Rzany et al., 1999).

Byly také identifikovány rizikové faktory, které vedly k vyššímu výskytu nežádoucích kožních reakcí. Byla to zejména nadměrná úvodní dávka, chybné titrování v průběhu terapie a kombinace s jinými antiepileptiky jako např. valproát (Hirsch

et al., 2006; Kaur et Dogra, 2013; Blaszczyk et al., 2013; Ginory et al., 2013).

Četnost kožních reakcí vyvolaných lamotriginem si vynutila detailnější studium, které bylo podpořeno nálezem asociace mezi indukci kožních změn lamotriginem a pozitivitou v oblasti HLA-B*1502 (An et al., 2010). I když byla většina studií provedena v oblasti východoasijské populace, výsledky byly natolik alarmující, že se tato skutečnost promítla do informací v příbalovém letáku nejen na samotný lamotrigin, ale také na karbamazepin. Předpokládá se totiž, že právě pozitivita v oblasti HLA-B*1502 může být spojena s rozvojem SJS po požití i karbamazepinu.

Rutininní screening nelze u stredo-evropské společnosti doporučit, přesto si myslím, že minimálně u pacientů s hypersenzitivním syndromem (syndrom, který je většinou definovaný triádou – febrilie, kožní rash a postižení hlouběji uložených orgánů) by mohl před samotným podáním lamotriginu nebo karbamazepinu prospěšný. Bohužel takovéto vyšetření není v současné době v České republice dostupné.

Závěr

V kazuistice prezentujeme případ raritního onemocnění, které způsobilo podávání lamotriginu. V případě zahájení terapie tímto antiepileptikem je nutno, aby indikující lékař měl vždy na mysli, že lamotrigin může způsobit i život bezprostředně ohrožující kožní exfoliaci.

Literatura

1. An DM, Wu XT, Hu FY, Yan B, Stefan H, Zhou D. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population. *Epilepsy Res.* 2010; 92(2–3): 226–230.
2. Blaszczyk B, Szpringer M, Czuczwar SJ, Lasoń W. Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(2): 399–409.
3. Ginory A, Chaney-Catchpole M, Demetree JM, Mayol-Sabatier LM, Nguyen M. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in an Adolescent Treated With Lamotrigine. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18(3): 236–240.
4. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia.* 2006; 47(2): 318–322.
5. Choi H, Morrell MJ. Review of lamotrigine and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(2): 243–251.6. Kaur S, Dogra A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic Acid. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(5): 406.

7. Lipový B, Rihová H, Kaloudová Y, Mager R, Suchánek I. Use of Xe-Derma(), a novel biological cover, in a female patient with toxic epidermal necrolysis. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014; 27(3): 136–40.

8. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1997; 18: 417–420.

9. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear N, Schöpf E, Kaufman DW. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333(24): 1600–1607.

10. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet.* 1999; 353(9171): 2190–2194.

11. Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol.* 1998; 16(3): 399–408.

12. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother.* 1999; 33(10): 1037–1042.

Článek doručen redakci: 5. 3. 2014
Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2014

MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
blipovy@fnbrno.cz
