

SINDROMUL STEVENS-JOHNSON (SSJ) ȘI NECROLIZA TOXICĂ EPIDERMALĂ DE ETIOLOGIE MEDICAMENTOASĂ

Dalia Dop, Desdemona Stepan, Cristian Gheonea, Elena Carmen Niculescu
Clinica I Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza toxică epidermală (NTE) sunt afecțiuni rare care apar după administrarea medicamentelor cu risc. Ambele reprezintă grade de severitate ale aceleiași afecțiuni și sunt considerate urgențe medicale, deoarece sunt potențial letale. Sunt caracterizate prin sensibilitate cutaneomucoasă, eritem, necroză și dezlipire buloasă similar arsurilor extinse. În continuare vă prezentăm 3 cazuri de SSJ/NTE a căror etiologie a fost, probabil, medicamentoasă (Paracetamol, Atomoxetinum, Sulfamethoxazolum + trimethoprinum), cu refacere totală după administrarea de imunoglobuline intravenos.

Cuvinte cheie: sindromul Stevens-Johnson, necroliza toxică epidermală, etiologie medicamentoasă, imunoglobuline intravenos

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza toxică epidermală (NTE) reprezintă variante de severitate ale unei boli multi-organice rare, mediata imun, care afectează în special tegumentele și mucoasele. Etiologia medicamentoasă reprezintă principala cauză a acestor afecțiuni, dar pot fi implicate și *Mycoplasma pneumoniae* și infecțiile virale cu Herpes simplex. În unele cazuri, etiologia rămâne necunoscută (1). Din cauza riscului ridicat de mortalitate, pacienții cu SJS necesită diagnostic rapid, identificarea și întreruperea medicamentului vinovat și tratament specializat de îngrijire într-o unitate de terapie intensivă (2). Vă supunem atenției 3 cazuri de SSJ diagnosticate în Clinica I Pediatrie a Spitalului Clinic Județean de Urgență, Craiova în perioada 01.01.2009-30.03.2016 pe baza criteriilor anamnestice, clinice și paraclinice.

PREZENTARE DE CAZ

Cazul nr. 1

Prezentăm cazul unui pacient de sex F, în vârstă de 1 an și 5 luni, din mediu rural, care se internează prin transfer de la Spitalul Caracal pentru stare generală alterată, erupție eritemato-papuloasă generalizată, edeme palpebrale și ale feței, tuse. Antecedentele heredo-colaterale sunt nesemnificative.

Antecedentele personale fiziologice au relevat că este primul copil din sarcină urmărită, iminență de avort la 3 luni, tratament pe timpul sarcinii pe care nu îl poate preciza, naștere la termen, pe cale naturală, prezența craniană, având greutatea la naștere 3.200 g, alimentat natural 4 luni, ulterior lapte de vacă, diversificat incorect la 4 l, vaccinări efectuate. Antecedentele personale patologice au evidențiat la 1 an și 3 luni – strepto-stafilococie cutanată tratată cu topice cutanate.

Debutul bolii actuale a fost cu 7 zile anterior internării, cu simptome respiratorii, pentru care primește tratament cu Albuterol, Fluticasonum propionat inhalator, Paracetamol. La scurt timp apar macule eritematoase diseminate pe față și membrele inferioare, interpretate drept alergodermie. Se internează inițial la Spitalul Caracal unde urmează tratament cu Ceftriaxon, Gentamicină, Hydrocortisona Hemisuccinate, Albuterol și Fluticasonum propionate inhalator timp de 3 zile, cu evoluție favorabilă a simptomelor respiratorii, dar cu accentuarea și generalizarea erupției cutanate.

Examenul obiectiv la internare a pus în evidență următoarele elemente patologice: stare generală alterată, eritem cu edem al feței, cu zone violacee și flicte la nivel mentonier, în regiunea deltoidiană și a brațelor, erupție eritemato-papuloasă și peteșia-

Adresa de corespondență:

Dalia Dop, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Petru Rareș nr. 2, Craiova

E-mail: dalia_tastea@yahoo.com

lă generalizată cu extensie rapidă în decurs de câteva ore, buze uscate, fisurate, sângerări locale și cruste hemactice, edem palpebral bilateral, secreție conjunctivală seroasă minimă, stetic pulmonar raluri ronflante bilateral, sindrom meningeal absent.

Analizele de laborator efectuate în momentul internării evidențiază: anemie hipocromă microcitară (Hb 10,1 g/dl, VEM 78,3 fL, HEM 26,9 pg/dl), transaminaze crescute (GOT 70 UI, GPT 62 UI), hiponatremie (Na 134,2 mmol/L), hipopotasemie (K 2,9 mmol/L) și VSH= 20/42 mm. Hemocultura a fost negativă, imunograma normală, iar radiografia cardio-pulmonară fără modificări. Examenul oftalmologic a evidențiat pol anterior normal, reflexe pupilare prezente bilateral, iar la fundul de ochi se întrezăresc papile bine conturate. Examenul dermatologic ridică suspiciunea de sindrom Stevens-Johnson. Anticorpi IgM virusul herpes simplex (HSV1, HSV2) negativi, anticorpi anti virusul imunodeficienței umane HIV 1, 2 negativi, Anticorpi IgM și IgA pentru Mycoplasma pneumoniae – negativi.

S-a instituit *tratament* de reechilibrare hidro-electrolitică, Aminoven 10%, Smof lipid 3 zile, ulterior alimentație orală, antibiotic (Meropenem), corticosteroizi sistemici, antihistaminice, antitermice, tratament local dermatologic și oftalmologic, tratament chirurgical local.

Evoluția leziunilor cutanate a fost inițial de generalizare a exantemului cu elemente veziculo-buloase cu tendința la confluație, bule decapate la nivel bucal, nazal, genital. Ulterior evoluția a fost lent favorabilă, cu descuamări tegumentare în lambouri care au lăsat zone eritematoase curate, dar la 10 zile de la internare reapare sindromul febril, cu 3-4 pusee febrile/zi, este polipneică în perioada febrilă, stetic pulmonar fără modificări, echilibrată cardio-circulator, primește alimentația orală, se joacă cu mama, fiind agitată doar în momentul consultului. În acest moment se transferă pe secția ATI unde se administrează Imunoglobuline iv 2 g/kg, timp de 5 zile, cu evoluție favorabilă, fiind externată la 2 săptămâni cu restituție ad integrum.

Particularitatea cazului constă în apariția sindromului Stevens-Johnson la o pacientă cu infecție de căi respiratorii inferioare și tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene (Paracetamol) cu evoluție prelungită, dar cu restituție ad integrum după administrarea de imunoglobuline i.v.

Cazul nr. 2

Prezentăm cazul unui copil în vârstă de 7 ani, de sex masculin, care se internează pentru febră, stare

generală alterată, erupție maculo-veziculoasă generalizată, edem al buzelor, afte bucale, secreții conjunctivale. Din antecedentele heredo-colaterale am reținut că bunicul și mătușa maternă sunt diagnosticați cu epilepsie. Antecedentele personale fiziologice sunt ne semnificative. Din antecedentele personale patologice reținem că la vârsta de 1 an și 6 luni este diagnosticat cu epilepsie reflexă (crize parțiale complexe declanșate la baie) pentru care urmează inițial tratament cu Acid valproic, la care se adaugă în urmă cu patru săptămâni anterior internării Atomoxetin. Menționăm, de asemenea, că la vârsta de 3 ani este diagnosticat cu sindrom hiperkinetic și enurezis pentru care nu urmează tratament.

Debutul bolii actuale a fost cu 24 h anterior internării prin edem al buzelor pentru care primește tratament cu antihistaminice, calciu. După câteva ore apare hiperemie conjunctivală, erupție eritemato-veziculară pe membre, ulterior și la nivelul regiunii cervicale; sialoree și afte la nivelul cavității bucale. Se prezintă la Spitalul de Boli Infecțioase Craiova unde se ridică suspiciunea de sindrom Stevens-Johnson și este redirecționat către Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova.

Examenul obiectiv la internare a pus în evidență următoarele elemente patologice: stare generală alterată, edem al buzelor, afte la nivelul cavității bucale, sialoree, hiperemie conjunctivală, secreții purulente la ambii ochii, erupție eritemato-veziculoasă la nivelul feței, regiunii cervicale, membre, eroziuni la nivelul maleolei stângi, sindrom meningeal absent.

Analizele de laborator efectuate în momentul internării evidențiază leucocitoză (L 18.200/mm³) cu neutrofilie (N 79%) și reactanți de fază acută negativi. Urocultura și hemocultura au fost negative. Examenul oftalmologic a evidențiat secreție conjunctivală bilaterală, la ochiul drept cornea fixează colorantul la limb la ora 1-2, în rest pol anterior normal, iar la ochiul stâng cornea nu reține colorantul. Anticorpi IgM virusul herpes simplex (HSV1, HSV2) negativi, anticorpi anti virusul imunodeficienței umane HIV 1, 2 negativi, anticorpi IgM și IgA pentru Mycoplasma pneumoniae – negativi. Examenul de chirurgie bucomaxilofacială a evidențiat stomatită ulcero-necrotică secundară bolii de bază.

S-a întrerupt administrarea de Atomoxetin și s-a instituit *tratament* de susținere volemică, Aminoven, antibiotic (Ampicilină), corticoizi sistemici, antihistaminice, antitermice, tratament local dermatologic și oftalmologic și s-a continuat administrarea de acid valproic. Inițial, erupția tegumentară eritemato-maculo-veziculoasă s-a generalizat, apar

elemente buloase care confluează, se sparg lăsând eroziuni acoperite de cruste hematice, sângerânde la nivelul buzelor, mucoasei jugale, limbii, mucoasei genitale, edem al scrotului, ulterior apare descumare tegumentară în lambouri sau fină și ulterior reepitelizare treptată tegumentară și a mucoaselor. Pacientul este externat în a 17-a zi de la internare afebril, cu descumare fină pe trunchi, fără cruste pe tegumente, cruste în curs de detașare pe buze, echilibrat cardio-respirator, abdomen simplu, apetit prezent.

Particularitatea cazului constă în apariția sindromului Stevens-Johnson la câteva săptămâni de la începerea tratamentului cu Atomoxetin la un școlar cu epilepsie, evoluția fiind favorabilă, fără apariția complicațiilor.

Cazul nr. 3

Prezentăm cazul unui copil în vârstă de 5 ani, de sex feminin, care se internează pentru edem al buzelor, placarde papulo-eritematoase la nivelul feței, palmelor și plantelor, disurie, polakiurie. Antecedentele heredo-colaterale și personale fiziologice sunt ne semnificative. Antecedentele personale patologice au evidențiat episoade recurente de infecții urinare (ITU), reflux vezico-ureteral.

Debutul bolii actuale a fost cu 10 zile anterior internării prin disurie, polakiurie; efectuează urocultura care este pozitivă pentru *Escherichia Coli* și primește tratament cu Sultamicillină, 5 zile, ulterior Sulfamethoxazolum + trimethoprimum. Cu trei zile anterior internării, prezintă hiperemie conjunctivală pentru care a primit tratament local cu Azitromicină. Cu 12 h anterior internării, prezintă erupție maculo-eritematoasă la nivelul obrazilor, plantelor, palmelor și ulterior la nivelul trunchiului, motiv pentru care se internează.

Examenul obiectiv la internare a pus în evidență următoarele elemente patologice: stare generală influențată, exces ponderal, edem al buzelor, edeme palpebrale, secreții conjunctivale la ambii ochii, erupție eritemato-maculoasă în placarde la nivelul feței, trunchiului și membrilor, mai intensă la nivelul palmelor și plantelor, leziuni veziculoase la nivelul gingiei și buzelor, abdomen sensibil difuz, disurie, polakiurie, sindrom meningeal absent. *Analizele de laborator* efectuate în momentul internării evidențiază leucocitoză (L 18.900) cu neutrofilie (N 77%), reactanți de fază acută pozitivi (VSH 18/32 mm; fibrinogen 410 mg/dl) și glicemie 120 mg/dl. Probele hepatice au fost modificate (GOT 806 UI, GPT 864 UI) cu valori normale ale bilirubinemiei. A prezentat hipernatremie (Na 153 mmol/L) cu normopotasemie și rezerva alcalină 18,6 mEq/L.

Urocultura a fost pozitivă pentru *Escherichia Coli*, iar examenul oftalmologic a evidențiat conjunctivită acută bilaterală. Imunograma a fost negativă, de asemenea și markeri hepatici pentru hepatita virală (Atg HBS, Anti HAV Ig M, antiHCV IgM). Anticorpi IgM virusul herpes simplex (HSV1, HSV2), anticorpi anti virusul imunodeficienței umane HIV 1, 2, precum și anticorpi IgM și IgA pentru *Mycoplasma pneumoniae* au fost negativi.

S-a întrerupt administrarea de Sulfamethoxazol + trimethoprim și s-a instituit *tratament* de reechilibrare hidro-electrolitică și acidobazică, Aspartofort, antibiotic (Cefoperazonă + Sulbactam), corticoizi sistemici, antihistaminice, antitermice, tratament local dermatologic, oftalmologic și al cavității bucale. *Evoluția* a fost nefavorabilă, cu generalizarea erupției tegumentare, cu leziuni buloase cu conținut serocitrin decapate la nivelul feței, plantelor și palmelor, leziuni ulcerative acoperite de false membrane la nivelul cavității bucale, genitale, congestie și secreții conjunctivale la ambii ochii, sialoree, deglutiție dificilă, disurie. Astfel, s-au introdus în tratament Imunoglobuline i.v. 2 g/kg, timp de 5 zile, ulterior evoluția fiind favorabilă.

Particularitatea cazului constă în apariția sindromului Stevens-Johnson, complicat cu hepatită reactivă la o pacientă de 5 ani cu infecție urinară, care urma tratament cu Sulfamethoxazol și Trimethoprim.

DISCUȚII

NTE și SJS afectează aproximativ 1 sau 2/1.000.000 anual și sunt considerate urgențe medicale, deoarece sunt potențial letale (1). Amândouă reprezintă grade de severitate ale aceleiași afecțiuni. Astfel, afectarea sub 10% din suprafața pielii, este denumit SSJ, afectarea între 10 și 30% este denumit overlap; SSJ/NTE, iar afectarea a mai mult de 30% reprezintă NTE (3). Cazul nr. 1 a prezentat o afectare de aproximativ 20% din suprafața pielii deci reprezintă un overlap, cazul nr. 2 a prezentat sub 10% din suprafața pielii deci reprezintă un sindrom Stevens-Johnson, iar cazul numărul 3 a prezentat peste 30%, reprezentând necroliza toxică epidermolitică.

Cauza principală a SSJ este reprezentată de administrarea medicamentelor cu risc, aici intrând alopurinolul, sulfonamidele, aminopenicilinele, macrolidele, chinolonele, tetraciclonele, cefalosporinele, carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi (2-7). Infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* sau infecțiile virale (herpes simplex sau HIV), radi-

oterapia recentă, neoplazmele și bolile de colagen sunt suspectate a avea un rol în inducerea SSJ (8).

Fiziopatologia SJS/RTE rămâne necunoscută, dar mecanismele imunologice, reacțiile citotoxice și hipersensibilitatea întârziată par a fi implicate (9). Manifestările de debut sunt necaracteristice, ulterior apar elemente eritemato-maculoase pe trunchi și la nivelul feței care se generalizează, apar necroza și detașarea buloasă a epidermului asemănător arsurilor întinse. Alături de epiderm sunt afectate și mucoasele orală, genitală, anală, conjunctivală, digestivă, respiratorie (2).

Diagnosticul se bazează în principal pe semnele clinice, împreună cu analiza histologică a unei biopsii a pielii care arată necroliza tipică epidermică din cauza apoptozei extinse a cheratinocitelor.

Întreruperea medicației declanșatoare ar trebui să fie o prioritate atunci când se suspicionează SSJ. Garcia-Doval și colaboratorii au arătat că întreruperea rapidă a medicamentului incriminat determină un prognostic mai bun, iar pacienții expuși la medicamentele cauzatoare pe o perioadă mai mare au un risc crescut de a deceda (1,12). Pentru identificarea medicamentului incriminat este important să se ia în considerare cronologia administrării medicamentului și capacitatea raportată de inducere a SJS/NTE. Apariția SSJ secundară administrării unui tratament se produce la distanță de 1 până la 8 săptămâni de la inițierea tratamentului (2,11). În cazurile prezentate, apariția primelor leziuni a fost la 1 săptămână de la inițierea terapiei în cazurile 1 și 3 și la 4 săptămâni la cazul numărul 2. În toate cele 3 cazuri, medicamentul suspect a fost întrerupt de îndată ce s-a ridicat suspiciunea de SSJ.

Sechelele sunt caracteristice în general NET și sunt reprezentate de afectări cutanate hipo sau de-

pigmentări, distrofii unghiale, complicații oculare, mai rar ale mucoasei ureterale sau digestive (12,13). Mortalitatea este raportată a fi de 1-5% în cazul SSJ și de 25-35% în cazul NTE (1,14).

Tratamentul SJS/NTE este similar cu tratamentul arsurilor majore și include tratamentul de susținere și îngrijire a plăgilor, menținerea volemiei, antibiotice cu spectrul larg, tratamentul cu medicamente imunosupresive. Cu toate că administrarea parenterală a corticosteroizilor și imunoglobulinelor (IGIV) este utilizată pentru tratamentul SJS/RTE, studiile sunt contradictorii (9,15). În cazul nostru, corticosteroizi parenteral au fost administrați de la debut și evoluția a fost favorabilă la cazul numărul 2. În celelalte două cazuri, complicate cu infecții, s-au utilizat imunoglobuline iv care au determinat evoluția favorabilă cu restitución ad integrum.

CONCLUZII

Sindromul Stevens-Johnson este o afecțiune rară care pune probleme de diagnostic diferențial în faza inițială a bolii. Diagnosticul inițial în toate cele trei cazuri a fost de alergodermie, iar etiologia a fost probabil medicamentoasă (Paracetamol, Atomoxetin, Sulfamethoxazol + Trimethoprin) în 2 cazuri survenind pe fondul unor infecții (respiratorie, respectiv urinară). Evoluția a fost favorabilă la cazul nr. 2, fără complicații, în timp ce cazurile de sindrom Stevens-Johnson care au debutat pe fondul unor infecții s-au complicat, evoluția fiind prelungită (6-9 săptămâni), dar cu restituție ad integrum după administrarea de imunoglobuline i.v.