

Toksyczna nekroliza naskórka spowodowana radioterapią

Agnieszka B. Owczarczyk-Saczonek, Waldemar J. Placek, Joanna Rybak-d'Obyrn, Ewa Wygonowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Miejskiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie

kierownik: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2013, 100, 367–370

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

toksyczna nekroliza naskórka, radioterapia, rak pęcherza moczowego.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka B. Owczarczyk-Saczonek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
Miejski Szpital Zespołowy
al. Wojska Polskiego 30
10-595 Olsztyn, Poland
tel.: +48 601 057 800,
+48 89 678 66 70
faks: +48 89 678 66 75
e-mail: aganek@wp.pl

Wprowadzenie. Toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN), czyli zespół Lyella, jest zagrażającym życiu odczynem polekowym, który charakteryzuje się występowaniem zmian rumieniowych, martwicą i obecnością pęcherzy w obrębie naskórka i błon śluzowych. Śmiertelność w tym schorzeniu wynosi około 30–40%. W 90% przypadków TEN wiąże się z ekspozycją na lek. Bardzo rzadkim czynnikiem prowokującym jest radioterapia.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku TEN spowodowanego radioterapią.

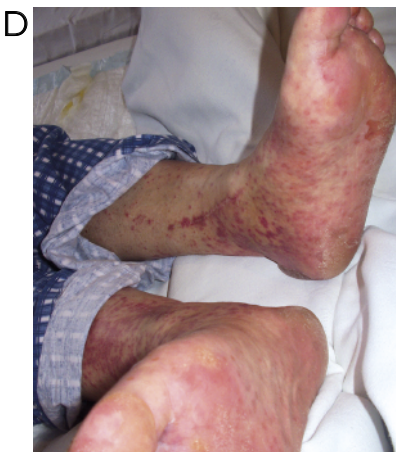
Opis przypadku. U 82-letniego pacjenta po zastosowaniu cyklu naświetlań radykalnych w przebiegu leczenia nieoperacyjnego raka pęcherza moczowego pojawiły się na skórze zmiany rumieniowe, splezające, z obecnością pęcherzy, zajmujące około 60% powierzchni ciała w dniu przyjęcia do szpitala. Obserwowano również zajęcie śluzówek jamy ustnej i spojówek, gorączkę oraz objawy skąpomocz. Z odchyień od normy stwierdzono leukocytozę, zwiększone stężenie kreatyniny, cukromocz i białkomocz. Po zastosowaniu terapii cyklosporyną w dawce 4 mg/kg m.c. i metyloprednizolonem w dawce 48 mg uzyskano w ciągu 3 tygodni wygojenie zmian w obrębie skóry i śluzówek oraz normalizację wyników badań laboratoryjnych.

Wnioski. W piśmiennictwie można spotkać opisy przypadków chorych z pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu, u których TEN wystąpiła po leczeniu pochodnymi fenytoiny w połączeniu z radioterapią. Taką reakcję określa się jako EMPACT (ang. *erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy*), natomiast doniesienia dotyczące wystąpienia TEN po radioterapii są rzadkie.

WPROWADZENIE

Toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis* – TEN), czyli zespół Lyella, jest ciężkim odczynem polekowym, obciążonym 30–40-procentową śmiertelnością. Charakteryzuje się ona ostrą martwicą naskórka i nabłonka błon śluzowych w postaci wiotkich, splezających pęcherzy, które obejmują ponad 30% powierzchni ciała [1, 2]. Zespół przebiega nagle i gwałtownie, występuje gorączka, zaburzenia elektrolitowe

i metaboliczne jako skutek obnażenia skóry z naskórka. Toksyczna nekroliza naskórka występuje głównie u dorosłych i wiąże się w 90% przypadków z ekspozycją na lek [3, 4]. Do najczęstszych czynników prowokujących zalicza się: leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, kwas walproinowy, lamotrygina), sulfonamidy, antybiotyki, allopurinol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (oksykamy) i leki przeciwwirusowe (abakawir, newirapina) [2, 5, 6].



Rycina 1 A-D. Pacjent w dniu przyjęcia na oddział dermatologii

Radioterapia (RT) jest jedną z najważniejszych metod leczenia nowotworów, a jej działania niepożądane dotyczące skóry są dobrze znane. U około 5% chorych występuje ostra reakcja popromienna w postaci rumienia i złuszczenia lub reakcje odległe – zwłóknienie i teleangiektazje [7], natomiast RT rzadko może być czynnikiem prowokującym TEN [3].

Patofizjologia zespołu Lyella nie została w pełni poznana. Wiadomo jednak, że wiąże się z immunologiczną cytotoksyczną reakcją prowadzącą do niszczenia keratynocytów, które wykazują ekspresję obcego antygeny [5]. Jest to mechanizm nadwrażliwości opóźnionej typu IV c, w której udział biorą limfocyty T CD8+, co wywołuje apoptozę [8]. Wydaje się, że lek indukuje na powierzchni keratynocytów ekspresję HLA klasy I. Antygen wiąże się na powierzchni komórki, następuje bezpośrednia stymulacja limfocytów T, które przekształcają się w limfocyty cytotoksyczne (Tc/CD8+) wywołujące apoptozę poprzez reakcję Fas–ligand. Powstały kompleks FasL ulega ekspresji na powierzchni limfocytów cytotoksycznych i wiąże się z receptorem na komórkach docelowych. Kolejnym mediatorem apoptozy są wydzielane przez limfocyty cytotoksyczne, komórki NK i NKT, proteazy cytotoksyczne: perforyny, granzym B, które tworzą kanały w błonie komórek docelowych, niszcząc je. Apoptoza wywołuje stan gąbczasty w keratynocytach, co powoduje powstawanie pęcherzyków, następnie pęcherzy i w konsekwencji spękanie uszkodzonego naskórka [2, 4, 5, 8, 9].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 82, został przyjęty na oddział dermatologii 22 kwietnia 2005 r. z powodu zmian rumieniowo-obrzękowych, którym towarzyszyło spękanie naskórka w polu naświetlanym promieniami rentgenowskimi (RTG) 3 dni przed hospitalizacją. U chorego stosowano naświetlania radykalne (X 6/25 MV w dawce 4500 Gy oraz X 15 MV w dawce 2000 Gy) od 2 miesięcy z powodu nieoperacyjnego raka pęcherza moczowego, rozpoznanego w styczniu 2005 r. W dniu przyjęcia zmiany chorobowe zajmowały około 60% powierzchni ciała. Miały one postać zlewnych zmian rumieniowo-obrzękowych, wiotkich pęcherzy ze spęcaniem naskórka, zajmujących skórę tułowia, kończyn, były nasilone na dłoniach i stopach (ryc. 1 A–D). W obrębie błon śluzowych jamy ustnej widoczne były pojedyncze zmiany rumieniowe, na wargach nawarstwienia strupów oraz rumień obejmujący spojówki i powieki. Dodatkowo u chorego wystąpiły objawy skąpomoczu i gorączka (temperatura 38°C). W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy stwierdzono leukocytozę (30,9 G/l), stężenie kreatyniny 2,5 mg/dl, w badaniu ogólnym moczu cukier 100 mg/dl i obecność białka 30 mg/dl. Wymazy ze skóry oraz posiewy krwi

i moczu były jałowe. W leczeniu zastosowano cyklosporynę A w dawce 4 mg/kg m.c., metyloprednizon w dawce 48 mg oraz cefuroksym $2 \times 0,5$ mg. W ciągu 3 tygodni uzyskano prawie całkowite wygojenie zmian na skórze oraz normalizację wyników badań laboratoryjnych (WBC 4,11 G/l, kreatynina 1,24 mg/dl).

Ponownie pacjent został przyjęty na oddział po 2 miesiącach z powodu ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis* – AGEP) (hospitalizacja 30.06.05–12.07.05). Przy przyjęciu obserwowano zmiany rumieniowe w obrębie pachwin i przyśrodkowych powierzchni ud. Obecne były również liczne, drobne, mlecznobiałe krostki na obwodzie ognisk, którym towarzyszyło spleźanie naskórka. W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy stwierdzono leukocytozę 10,4 G/l z neutrofilią 85%, anemizacją (RBC 3,61 T/l, HGB 10,8 g/dl), OB 64 mm/godz., stężenie kreatyniny 1,4 mg/dl. W wykonanym RTG klatki piersiowej uwidoczono zagęszczenia miąższowe w dolnym polu płuca prawego (prawdopodobnie ognisko przerzutowe z raka pęcherza). Zastosowano metotreksat w dawce 15 mg tygodniowo i prednizon w dawce 30 mg/dobę. Po 13 dniach uzyskano wygojenie zmian na skórze i chorego wypisano ze skierowaniem na Oddział Chorób Płuc w celu dalszej diagnostyki zmian w płucach.

OMÓWIENIE

Promieniowanie jonizujące wywołuje różne niepożądane skórne reakcje, najczęściej w postaci ostrego popromiennego zapalenia skóry, natomiast zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens Johnson syndrome* – SJS) i TEN stwierdza się wyjątkowo rzadko [3, 10]. Znane są opisy przypadków chorych z pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu leczonych pochodnymi fenytoiny w połączeniu z radioterapią [3, 10, 11]. Delattre i wsp. w 1988 r. opisali 8 takich przypadków i wysunęli koncepcję, że te dwa czynniki – lek i radioterapia – w połączeniu mogą sprzyjać wystąpieniu TEN [11]. Zaproponowano więc wprowadzenie nowego terminu – EMPACT (ang. *erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy*) [10, 11]. W analizie 24 przypadków tej reakcji nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką fenytoiny i stosowanego napromieniania a histopatologicznym typem guzów, natomiast zmiany skórne ustąpiły po odstawieniu prowokującego leku. Nie odnotowano również zgonów [12]. Później opisano jednak przypadki prowokacji choroby przez radioterapię w połączeniu z różnymi lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak karbamazepina czy fenobarbital [10]. Chociaż patogenezę tych reakcji nie jest znana, wysunęto kilka hipotez. Po pierwsze, radioterapia może wywoływać niedobór enzymu hydroksylazy epoksydowej, odpowiedzialnej za eliminację toksycznych metabolitów fenytoiny, a po drugie – może wpły-

wać na funkcje limfocytów T supresorowych [10]. Ponadto promieniowanie jonizujące może zmieniać naturalny metabolizm fenytoiny, co powoduje powstawanie związków, które są bezpośrednio toksyczne dla komórek lub jako hapteny są zdolne do stymulowania wtórnej odpowiedzi immunologicznej [12]. W przekrojowej metaanalizie dotyczącej danych pacjentów poddawanych radioterapii, u których wystąpiły reakcje z kręgu rumieni, Vern-Gross i Kowal-Vern [13] przeanalizowali 89 doniesień naukowych opublikowanych w latach 1903–2011 z opisami 165 pacjentów. W 57 (38%) ze 151 ocenianych przypadków reakcje te opisano jako rumień wielopostaciowy, w 46 (30,5%) jako SJS, w 14 (9%) jako zespół nakładania SJS/TEN oraz w 34 (22,5%) jako TEN. Najczęstszymi lekami przyjmowanymi w trakcie radioterapii były leki przeciwpadaczkowe oraz amifostyna – lek stosowany jako ochrona przed skutkami radioterapii, wywołujący powstające wolne rodniki [13]. Yoshitake i wsp. [14] opisali współistnienie reakcji rumieniowych po radioterapii nowotworów niedotyczących głowy. U 2 kobiet z rakiem piersi oraz rakiem szyjki macicy wystąpiły po naświetlaniach objawy SJS. W opisanych przypadkach zmiany ustąpiły po 2–4 tygodniach trwania choroby [14]. Hafiji i wsp. [7] opisali reakcję wręcz odwrotną. U 49-letniego pacjenta rasy czarnej z przerzutowym *rhabdomyosarcoma* wystąpił TEN, a naświetlania promieniami RTG prawdopodobnie miały działanie ochronne. U chorego podczas leczenia zapalenia płuc amoksycyliną z kwasem klawulanowym i lewofloksacyną wystąpiła TEN obejmująca 60% powierzchni ciała. Pozostała niezmienną skóra tylko w okolicach wcześniej napromieniowanych (ostro odgraniczony obszar na klatce piersiowej i dokładnie obszar w jego rzucie na plecach). Trzy miesiące wcześniej zakończono napromienianie tej okolicy jako regionu dla żyły głównej górnej. Jest to pierwszy opisany przypadek, w którym wydaje się, że RT ma znaczenie ochronne. Być może radioterapia inaktywuje limfocyty cytotoksyczne, które są istotne w etiologii TEN [7]. Prawdopodobnie efekt tej reakcji zależy od predyspozycji genetycznych pacjenta. W populacji chińskiej wykazano, że wystąpienie SJS lub TEN spowodowanego karbamazepiną silnie wiąże się z obecnością HLA-B* 1502 [7, 15], natomiast w badaniach u Europejczyków nie stwierdzono związku powyższych reakcji z HLA-B* 1502 w przypadku karbamazepiny, sulfometaksazolu, lamotryginy i oksykamów [4, 16]. Może dlatego u niektórych pacjentów RT prowokuje wystąpienie SJS lub TEN, a u innych ma działanie ochronne.

Piśmiennictwo

1. Roujeau J.C., Stern R.S.: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994, 331, 1272-1285.
2. Schwartz R.A., McDonough P.H., Lee B.W.: Toxic epidermal necrolysis. Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 173.e1-13.

3. **Elazzazy S., Abu Hassan T., El Seid A., Jacob C.M.:** Toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs and cranial radiation therapy. *Case Rep Oncol Med* 2013, 2013, 415031.
4. **Harr T., French L.E.:** Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5, 39.
5. **Pereira F.A., Mudgil A.V., Rosmarin D.M.:** Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 181-200.
6. **Thammakumpee J., Yongsiri S.:** Characteristics of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a 5-year retrospective study. *J Med Assoc Thai* 2013, 96, 399-406.
7. **Hafiji J., Orpin S., Roberts C., Heagerty A., Lewis H.:** Radiotherapy: a protective role for toxic epidermal necrolysis? *Br J Dermatol* 2010, 162, 1138-1158.
8. **Czarnobilska E., Obtulowicz K., Wsołek K.:** Type IV hypersensitivity reaction and its subtypes. *Przegl Lek* 2007, 64, 506-508.
9. **Abe R., Shimizu T., Shibaki A., Nakamura H., Watanabe H., Shimizu H.:** Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* May 2003, 162, 1515-1520.
10. **Fernández F.A., Pintor E., Quesada R., Garcésa F.J.:** Toxic epidermal necrolysis induced by phenytoin and whole brain radiotherapy. *Actas Dermosifiliogr* 2007, 98, 483-485.
11. **Delattre J.Y., Safai B., Posner J.B.:** Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1988, 38, 194-198.
12. **Ahmed I., Reichenberg J., Lucas A., Shehan J.M.:** Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004, 43, 67-73.
13. **Vern-Gross T.Z., Kowal-Vern A.:** Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy: a literature review. *Am J Clin Oncol* 2012, 13 [Epub ahead of print].
14. **Yoshitake T., Nakamura K., Shioyama Y., Sasaki T.:** Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome following radiotherapy. *Radiat Med* 2007, 25, 27-30.
15. **Man C.B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K.M., Cheng A.S., Ng M.H.:** Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007, 48, 1015-1018.
16. **Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P. i inni:** Toxic epidermal necrolysis: effector cells or drug specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114, 1209-1215.

Otrzymano: 25 X 2013 r.

Zaakceptowano: 26 XI 2013 r.