

SINDROMUL STEVENS JOHNSON INDUS DE MEDICAMENTE

Vera Onu¹, Marina Casapciuc², Diana Raspopa³,
Cristina Ogorodnic³, Iraida Serebreanschi²

¹Clinica medicală nr. 4 USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Spitalul Clinic Republican

³Compania farmaceutică „Isispharma”

Summary

Stevens johnson's drug etiology sindrom

Stevens-Johnson syndrome is a clinical cutaneous-mucosal syndrome consisting of appearance of macules, erythematous papules, vesicles, bullae, plaque in various stages of development, associated with severe intoxication and dysfunction of all organs and systems.

This rare syndrome sometimes induced as side effects of drugs is a danger to the patient's life.

Rezumat

Sindromul Stevens-Johnson reprezintă un sindrom clinic cutaneo-mucos care constă în apariția de macule, papule eritematoase, vezicule, bule, placarde în diverse stadii de evoluție, asociată cu intoxicație gravă și alternarea funcțiilor tuturor organelor și sistemelor.

Acest sindrom indus uneori de medicamente se întâlnește rareori, însă este o reacție adversă severă ce prezintă pericol pentru viața pacientului.

Administrarea medicamentelor reprezintă unul din punctele finale ale procesului terapeutic. Dar administrarea intensivă a numeroase generații de medicamente, timp de peste jumătate de secol a pus în fața medicilor și a pacienților noi probleme medicale cum ar fi apariția reacțiilor adverse, polipragmazia și administrarea nejustificată. Aceste probleme au un impact direct asupra sănătății și stării de bine a pacienților. Monitorizarea și cunoașterea reacțiilor adverse este importantă pentru prevenirea complicațiilor grave cauzate de medicamente. În ediția dată ne-am propus să vă informăm despre una dintre complicațiile severe ale terapiei medicamentoase – Sindromul Stevens-Johnson, cunoscut și sub alte denumiri: sindromul Baader, sindromul Fiessinger-Rendu, sindromul Fuchs, sindromul Klauder, sindromul Neumann.

Eritemul polimorf (multiform) – reprezintă un sindrom clinic cutaneo-mucos care constă în apariția de macule, papule eritematoase, vezicule, bule, placarde în diverse stadii de evoluție. Erupțiile se dispun simetric pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor, dar se pot răspândi și pe alte suprafețe [3].

O formă mult mai severă de eritem polimorf cu leziuni masive, cu alterarea stării generale prin implicarea organelor interne și cu prognostic rezervat a fost denumită eritemul polimorf major sau sindromul Stevens-Johnson (SSJ). Din totalul formelor de eritem polimorf aproximativ 80% din cazuri reprezintă forma minoră – eritemul polimorf și 20% forma majoră – sindromul Stevens-Johnson. După unele aprecieri, necroliza epidermică toxică (TEN – toxic epidermic necrolysis), numit și sindromul Lyell, reprezintă forma supraacută, cea mai gravă a acestor două procese. Alte puncte de vedere conform altor opinii se consideră TEN o entitate clinică separată [3, 7, 10].

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), indus de medicamente, se întâlnește rareori, însă este o reacție adversă ce prezintă pericol pentru viața pacientului.

Evaluarea incidenței cazurilor sindromului Stevens-Johnson induse de preparatele medicamentoase este de 1,4/100000/an, indicele mortalității variind de la 25% până la 80%. Majoritatea cazurilor au fost observate în faza supravegherii post-marketing, iar sistemul comunicărilor spontane a fost recunoscut ca cel mai util și eficient în cazul depistărilor reacțiilor adverse severe ce pun în pericol viața pacientului, și poate fi metoda cea mai accesibilă și rezultativă și în depistarea reacțiilor adverse noi.

Istoricul

În anul 1922, Stevens și Johnson au descris simptomele la doi copii: febră, stomatită ulceroasă, conjunctivită severă și erupții cutanate. Puțin mai târziu a devenit evident, că formele severe ale SSJ pot trece în necroza toxică epidermică (sindrom Lyell) și că ambele patologii pot fi induse de aceleași medicamente.

Sindromul SSJ se caracterizează clinic prin: alterarea masivă a stării generale și apariția unor erupții generalizate cu leziuni buloase extensive, eroziuni care se acoperă parțial sau total cu cruste hemoragice. O parte din leziuni rămân parțial acoperite, cu caracter eroziv hemoragic.

Debutul este brusc cu sindromul febril, alterarea marcată a stării generale, cefalee, artralgii, frisoane. Leziunile se dispun în special la nivelul mucoaselor, cel mai frecven la nivelul mucoasei conjunctivale, realizând conjunctivite bilaterale catarale sau purulente. Corneea în unele cazuri poate să prezinte ulcerații sau keratite. Mucoasa orofaringiană este, de asemenea, frecvent afectată perturbând grav alimentația. Mucoasa și semimucoasa buzelor apar denudate și dezvoltă cruste serosanguinolente.

Epiteliul esofagian sau traheal poate, de asemenea, să fie implicat. Poate să fie implicat și epiteliul vezicii urinare cu producere de hematurie. S-au semnalat cazuri cu pneumonie interstițială, modificări cardiovasculare, insuficiență renală.

Evoluția este de 4-6 săptămâni. După o săptămână de tratament cu corticoizi, antiinflamatoare și antiinfecțioase (când s-au stabilit circumstanțele etiologice), starea generală începe să se amelioreze și leziunile încep să se epitelizeze. Se apreciază că mortalitatea este în jur de 25-80% în dependență de extensia leziunilor cutanate și interne (pulmonare, renale, hepatice). Cauza morții o constituie în cele mai multe cazuri complicațiile infecțioase, în special sepsisul [1].

Mecanismul producerii eritemului polimorf este necunoscut. S-au acumulat o serie de argumente pentru existența unui mecanism imun [2]. Se consideră că sistemul imun recunoaște ca străin complexul medicament-celulă și rejectează/distruge acest complex. Astfel, sindromul Stevens-Johnson poate fi considerat ca o reacție grefă contra gazdă, care are loc la nivelul pielii, mucoaselor și viscerelor [4, 5].

Printre alți factorii etiologici care ar putea induce apariția eritemului polimorf sunt și factorii infecțioși (herpes, mycoplasma) [3].

Există însă și cazuri de eritem polimorf idiopatic [2]. Se apreciază că din totalul cazurilor de eritem polimorf în jur de 10-20% ar fi declanșat de medicamente [6]. Cât privește forma majoră a eritemului polimorf (SSJ) aproximativ 50% din cazuri sunt asociate cu administrarea de medicamente [1].

Simptomele clinice, de obicei, apar în 1-4-a săptămână de tratament, dar au fost descrise cazuri când clinica a debutat în primele ore-zile de administrare a preparatului [4, 5]. Anularea medicației inductoare nu produce imediat ameliorări evidente, evoluția clinică fiind dependentă de severitatea leziunilor, care pot evolua independent de factorul inductor.

Sindromul Stevens-Johnson trebuie tratat imediat, constituind o urgență. O evaluare completă este absolut necesară în continuarea tratamentului după administrarea terapiei de urgență (corticoizi și terapie de susținere a funcțiilor vitale, dacă este cazul).

Principiile de evaluare sunt:

- ✓ sistarea medicației incriminate;
- ✓ stabilirea severității bolii (extinderea și severitatea dermatitei, prezența veziculelor și a bulurilor, extinderea și severitatea leziunilor mucoaselor);
- ✓ consult oftalmologic;
- ✓ prezența ulcerațiilor la nivelul mucoaselor;
- ✓ stabilirea afectării pulmonare, renale, hepatice;
- ✓ administrarea corticoterapiei în doze: cazuri moderate – inițial se administrează 60-80 mg/zi prednizolon și se menține această doză următoarele 2-3 zile:
 - cazuri severe – inițial 60-80 mg prednizolon, sau mai mult, urmat de administrarea aceleași doze la un interval de 6 ore timp de 2-3 zile;

- dacă leziunile seamănă cu leziunile herpetice sau nu s-au putut stabili medicamentele inductoare, se administrează aciclovir;
- trebuie urmărit efectul dozei de corticoizi alasă prin progresia sau regresia leziunilor în 24 sau 48 ore. După 3-4 zile de corticoterapie trebuie făcută o evaluare a efectelor obținute, urmînd o creștere a dozei dacă este cazul;
- dozele de prednizolon trebuie reduse lent [5].

Există opinii conform cărora administrarea corticoterapiei nu este necesară în sindromul Stevens-Johnson. În prezent se consideră că medicația cu corticoizi este necesară. În lipsa ei, evoluția sindromului poate să ducă la necroza toxică epidermică cu deces. Aplicarea dozelor mari de corticoizi este însă discutabilă în necrozarea epidermică toxică [5].

Baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății (2002), privitor la reacțiile adverse la medicamente, conține în total 1707 de cazuri SSJ provocate de 106 medicamente în 31 țări.

Ca exemplu vă prezentăm un **caz clinic**:



Foto 1. Pacienta M.

Pacienta M (a.n. 1952) (foto 1) la internare prezenta acuze la erupții maculo-papuloase pe cutaneul feții, suprafețele extensorii ale antebrățelor, cutiei toracice; vezicule și pustule dureroase la nivelul buzelor; senzație de arsură în cavitatea bucală; usturime și hiperestezie cutanată; micții dureroase; senzație de „nisip” în ochi, slăbiciune generală.

Anamneza bolii: se consideră bolnavă de 2 zile, când în urma administrării amoxicilinei (timp de 5 zile) pentru prima dată au apărut erupții maculo-papuloase pe tegumentele feții, pe buze și partea dorsală a mâinilor, senzație de „nisip în ochi”, febră – 37,5⁰C. S-a adresat la medic pe locul de trai. Tratamentul efectuat a fost neefectiv. Starea s-a agravat: erupțiile maculo-papuloase se extind pe abdomen, membrele inferioare, conjunctiva devine hiperemiată, apare senzația de „nisip în ochi”, micții dureroase și a doua zi se adresează la medicul alergolog din policlinica SCR unde se stabilește diagnosticul de sindrom Stevens-Johnson și se internează în secția de alergologie a SCR. În staționar, în aceeași zi starea s-a agravat: în cavitatea bucală apar ulceratii, deglutiția devine dificilă, se menține febra, iar papulele se transforma în vezicule.

Antecedente patologice: tonsilită cronică subcompensată, sinusită maxilară.

Examenul obiectiv: starea generală gravă. Erupții papulo-eritematoase, ovale, cu contur bine delimitat, de culoare purpuriu-violacee, vezicule cu conținut lichid, pustule pe tegumentele feții, membrelor superioare și inferioare, cutiei toracice – stadiul I eritematos –bulos. Se constată semne de conjunctivită alergică, în cavitatea bucală unice eroziuni și ulceratii. La a 4 zi, în staționar starea pacientei cu ameliorare în dinamică, erupții noi nu apar, se constată sectoare de epitelizare, pete pigmentate - stadiul II – de regresie.

Persistă leziuni la nivelul cavității bucale, care s-au micșorat în dimensiuni – stadiul reparativ.

Sistemul respirator: respirația nazală îngreuiată din cauza edemului mucoasei nazale. Câmpurile pulmonare în limitele normei. Percutor: sunet clar pulmonar. Auscultativ în pulmoni respirație veziculară. FR – 18’.

Sistemul cardio-vascular: limitele matității relative ale cordului sunt în normă. Auscultativ zgomotele cardiace ritmice, clare. FCC – 88 bătă/minut. T/A – 120/70 mm Hg.

Sistemul digestiv. Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul moale, sensibil la palpare în regiunea epigastrală. Ficatul și splina nu se palpează. Scaun unic, oformat.

Sistemul urinar. Micții libere, durere. Semnul Giordani negativ bilateral.

Sistemul nervos. Menționează dereglarea somului. Este anxioasă și depresivă.

Rezultatele investigațiilor paraclinice (la internare):

- ✓ *Analiza generală a sângelui:* Eritrocite - $3,9 \times 10^{12}/l$, Hg - $124^9/l$, Leucocite – $6,0 \times 10^9/l$; nes. 6,0%, segm – 83%; limfocite – 10%, monocite – 1%, VSH – 25 mm/h.
- ✓ *Analiza generală a urinei:* culoarea galbenă, puțin tulbure, densitatea relativă – 1018; reacția neutră, proteina – negativă, epiteliu plat în cantități mici; Leucocite – 10-15, corpi cetonici – negativi.
- ✓ *Biochimia sângelui:* Bilirubina generală – 15 $\mu\text{mol}/l$, proteina – 45 g/l, ureea – 4,5 mmol/l, creatinina – 80 mmol/l, glucoza – 4,5 mmol/l, AST – 0,18 mmol/l, ALT – 0,24 mmol/l, Amilaza – 16 g/o/l.

Radiografia cutiei toracice – pulmonii transparenți. Desenul pulmonar accentuat. Cordul – norma.

Consultația oftalmologului – conjunctivită alergică. Se recomandă picături oftalmice Dexametazon.

Consultația stomatologului – se recomandă anestezia caviții bucale cu Sol. Anestezină 5% și lavaj cu tinctură de Mușețel.

Consultația combustiologului – de continuat prelucrarea tegumentelor cu Sol. Abastru de metilen 2%, aplicarea pansamentului uscat; prelucrarea cu Solcoseril, expunere la raze infraroșii.

Diagnosticul clinic: Sindromul Stevens Johnson, evoluție gravă, de etiologie medicamentoasă – toxică.

Tratament:

- 1) Dieta 5;
- 2) Terapie infuzională;
- 3) Corticosteroizi sistemici (Prednisolon i/v 60 mg de 3 ori pe zi, apoi 30 mg de 2 ori pe zi; Dexametazon i/v – 28 mg);
- 4) Antihistaminice;
- 5) Enterosorbenți;
- 6) H₂-blocatori;
- 7) Gastroprotectori;
- 8) Antibiotice;
- 9) Antimicotice;
- 10) Metilxantine;
- 11) Prelucrarea tegumentelor și mucoaselor în stadiu I eritematos bulos cu preparate antiseptice; în stadiu II (de regresie) și stadiu III (reparativ) – emulsia Secalia DS cu efect antiinflamator, desensibilizant ce reglează metabolismul lipidic al pielii (compania Isispharma);
- 12) Gimnastica respiratorie și baroterapie.

Discuții

În cazul prezentat boala a avut o evoluție severă, dar cu prognostic favorabil. Maladia a decurs asemănător sindromului Stevens-Johnson descris în literatură, parcurgând toate fazele de

evoluție ale acestui sindrom. Monitorizarea, evaluarea stării bolnavei, îngrijirea, tratamentul corect, respectarea principiilor de tratament menționate în literatura de specialitate, au preîntâmpinat complicațiile severe, ce însoțesc de obicei sindromul Stevens-Johnson. Tratamentul hormonal, administrarea căruia este controversată în diferite surse, în complex cu preparatele enumerate, au fost efective, contribuind la însănătoșirea pacientei.

În baza celor relatate, concluzionăm, că atât SSJ, cât și eritemul polimorf, și sindromul Lyell sunt reacții adverse cutanate severe, ce se întâlnesc relativ rar, dar se soldează cu consecințe foarte grave, inclusiv deces, iar lista de medicamente responsabile de declanșarea reacției date este suficient de mare și tinde să se extindă în continuare. Recunoașterea și diagnosticarea cât mai precoce a reacției adverse este garanția unei reușite în combaterea ei, iar atenționarea asupra remediilor capabile să inducă anumite reacții adverse, este primul pas în acest proces. Este important de menționat faptul, că asocierea reacției adverse date, și complică stabilirea factorului-cauză.

Informația prezentată este binevenită, pentru cliniciștii de profil terapeutic, medici de familie, etc., cu scopul atenționării necesității acordării la timp a ajutorului medical specializat, cu internarea urgentă în clinicile ce posedă servicii de reanimare și servicii specializate de alergologie, dermatologie.

Bibliografie

1. Beltrani V.S. Cutaneous manifestation of adverse drug reaction. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 1998, 18(4), 867-888.
2. Correia O., Delgado L., Ramos J.P. et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis further evidence of CD8+ lymphocytes involvement. *Arch. Dermatol.*, 1993, 129, 466-472.
3. Levenson D.H., Arndt K.A., Stern R.S. Cutaneous manifestation of adverse drug reaction. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 1991, 2(3), 493-508.
4. Onu Vera. Imunitate și alergii. Chișinău, 2007, p. 262-334.
5. Patterson R., Cheriyan S. Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. In: *Allergic Diseases Diagnosis and Management.* //Editor R. Patterson. Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 16, 311-316.
6. Rasmussen J.E., Erythema multiforme. Should anyone care about the standards of care? *Arch. Dermatol.*, 1995, 131, 726-729.
7. Revuz J., Roujeau J.C. Advance in toxic epidermal necrosis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 1996, 15(4), 258-266.
8. Signal. Analyses of Adverse reaction reports in the WHO Database. Vol. 1, March, 2002.
9. Signal. Analyses of Adverse reaction reports in the WHO Database. Vol. 2, March, 2002.
10. Wolkenstein P., Chosidow O., Flechet M.L. et al. Patch testing in severe cutaneous drug reaction including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*, 1996, 35(4), 234-236.