

LYELLŮV SYNDROM

Plk. MUDr. Vladimír DBALÝ, CSc., pplk. MUDr. Adolf JESENSKÝ

Oddělení pro nemoci kožní s ambulantní částí ÚVN v Praze

(náčelník: plk. MUDr. Vladimír DBALÝ, CSc.)

Jednou z oblastí, v které úzce spolupracujeme s oddělením čelistní a obličejové chirurgie, jsou choroby s postižením sliznice dutiny ústní, která bývá spolupostihována u mnohých kožních chorob. Z této skupiny je kasuistika naší nemocnice, která zároveň dokumentuje jednu z nejdramatičtějších kožních chorob, kterou řadíme do urgentní medicíny.

V roce 1956 popsal Lyell v *British Journal of Dermatology* generalizovanou bulózní erupci a nazval ji toxickou epidermální nekrolýzou [2]. Jde o akutně vzniklou dermatitidu s nekrotickým odlučováním epidermis, nápadně připomínající opaření II. st. (odtud eponym *combustiforme*). Do r. 1972 bylo u nás publikováno 22 případů [7]. Etiologie není jednotná, podle další práce Lyella v r. 1967 [3], v které shrnul poznatky o 128 případech tohoto onemocnění, přicházejí v úvahu:

1. Stafylokoková infekce u kojenců a malých dětí, kde často předchází impetigo, purulentní *conjunctivitis* či *rinitis*. Stafylokok je prokázán téměř ve všech případech, klinický obraz je stejný, ale vysoké teploty a toxické stavy vzácnější, prognóza lepší než u forem dospělých. Tato forma je identická s dříve uváděnou zvláštní klinickou jednotkou *Dermatitis exfoliativa neonatorum* Ritter von Rittershain [5].

2. Forma medikamentózní, která se často nápadně podobá *Stevens-Johnsonově* syndromu. Nejčastější příčinou jsou pyrazolidinové deriváty a sulfonamidy, byly však popsány i po barbiturátech, fenolftaleinu, hydaintonu aj. Prognóza nepříznivá, letalita až 50 %, podle některých autorů jde o nejtěžší formu exsudativního erytému a je identická s dřívějším „akutním řeznickým pemphigem“, *pemphigus acutus febrilis gravis* [1].

3. Vznik na podkladě jiných dermatóz, které se tzv. lyelizují. Tento přechod byl pozorován u pemphigu, pustulózní psoriázy, morbil, varicely a u herpes zoster.

4. Idiopatická forma, především u žen středního věku, kde se nedá prokázat vliv léků ani infekce, ataky se opakují a mortalita je u dané skupiny nejvyšší.

Je zajímavé, že $\frac{2}{3}$ se vyskytují u dětí do 10 let, kde je mortalita nejnižší (do 10 %), u dospělých se pohybuje mezi 25–50 %, nejvyšší u formy idiopatické, velmi závažná zůstává u medikamentózních (25 %). Ženy onemocní častěji než muži, v prognóze na rozdíl od popálenin nezáleží tolik na rozsahu, jako na konstituci nemocného a příčině vzniku [6].

Klinický průběh onemocnění lze rozdělit do 4 fází [7]:

1. Krátkodobá fáze prodromální, která předchází 7–14 dnů příznakům na kůži. Projevuje se neurčitými chřipkovými obtížemi, revmatoidními bolestmi, konjunktivitidou, subfebriliemi a pálením kůže a sliznic.

2. Fáze exsudativní: Na bolestivé kůži vznikají urtikariální erytémy, zprvu v axilách a tříslech, rychle se šíří na trup a končetiny, brzy je pozitivní Nikolského fenomén. Na takto zánícené kůži se vysévají plihé puchýře s čirým obsahem, jakoby spařená nekrotická epidermis se odlučuje v cárech a zbývají červené mokvavé eroze jako při opaření. Pravidelně jsou postiženy sliznice dutiny ústní a často i genitálu, v tuto dobu je již souvislá vysoká teplota, nemocný bývá letargický, somnolentní. Životní funkce jsou ohroženy ztrátou bílkovin, rozvratem elektrolytového a vodního hospodářství, hyperpyrexii a sekundární infekcí. Hrozí nebezpečí srdečního a oběhového selhání, bronchopneumonie a poškození ledvin a jater. Tato fáze trvá 7–14 dnů a je pro prognózu onemocnění rozhodující.

3. Fáze zasychání a epitelizace nastává po odloučení nekrotické epidermis, erodované plochy pozvolna epitelizují, v tuto dobu je největší nebezpečí lokálních infekčních komplikací. Hojení většinou *ad integrum*, někdy s přechodnou hyperpigmentací.

4. Rekonvalescence je zdlouhavá, přetrvává slabost, únavnost a dlouho vysoká FW. Nezbytná je rehabilitace.

Novější klinické dělení Rasmussenovo [4] na prodromální a „crescendo“ fázi, kritickou, „descrescendo“ a rekonvalescentní se nezdá výhodnější.

Laboratorní vyšetření: není pro onemocnění patognomické, odpovídá spíše tíži stavu. V krvním obraze bývá leukocytoza s posunem doleva a toxické změny v neutrofilech, je vysoká sedimentace, v moči se objevuje bílkovina a erytrocyty, v séru je zvýšená hladina globulinů alfa 2 a gamaglobulinů [6].

Histologické vyšetření: u časných změn je málo prozkoumáno. V pozdějších stádiích nacházíme u formy stafylokokové štěpení epidermis jako u *pemphigus foliaceus* s tvorbou dutin v stratum granulosum s malým obsahem zánětlivých elementů. U formy medikamentózní vznikají puchýře subepidermálně, nejspíše primárním poškozením bazální vrstvy. Elektronovým mikroskopem byl pozorován intracelulární edém s následnou nekrózou buněk, což nasvědčuje toxickému poškození [6]. Elektronově mikroskopické ani imunofluorescenční vyšetření však není diagnostické [4].

Diagnóza je poměrně snadná, nutno však vyloučit skutečné opaření nebo popáleninu. Puchýře na ohraničených plochách mohou vznikat ve stavech bezvědomí (otrava kysličníkem uhelnatým, barbituráty). Obtížnější je odlišit těžký Stevens-Johnsonův syndrom, který někdy v toxickou epidermální nekrolýzu přechází [6].

Terapie se řídí celkovým stavem nemocného, důležité je její včasné zahájení. Základní je terapie protizánětlivá vysokými dávkami kortikoidů, zprvu nejlépe solubilních, u perorálních dávkou 60–100 mg Prednisonu. Nezbytná jsou antibiotika, nejlépe širokospektrá, vhodný je Tetracyklin. Důležitý je přívod tekutin a náhrada bílkovin, předejít interním komplikacím aplikací kardiotonik, sledovat oběhové parametry a komplikace ze strany ledvin a jater. Lokálně aplikace odpařujících obkladů, antiseptických roztoků organických barviv a antibiotických masť, zajistit sterilní režim.

Vlastní pozorování

Pacientka O. R., 1956, svobodná. Anamnesticky údajně alergie na PNC, makulopapulózní exantém v dětství.

Dne 13. 8. 1980 užila 3 tbl. Sulfamethoxydinu z gynekologické indikace. Druhý den otok rtů, proto lék dále nebrala. Edém zmizel, 15. 8. recidiva otoku, navíc se zrudnutím a palčivou bolestivostí sliznice dutiny ústní, subfebrilie. Závodním lékařem ordinován TTC 2 g denně. Pro prudké zhoršení stavu s teplotou kolem 38 °C lék vysazen. Od 18. do 21. 8. krátkodobě hospitalizována na oddělení obličejové a čelistní chirurgie. Při přijetí febrilní, apatická, obličej zduřelý, jakoby oteklý, spojivky překrvené, edematózní, „žabího vzhledu“, rty pokryté hemoragickými krustami, erozemi, na četných místech ragády (obr. 1). Sliznice dutiny ústní již vykazuje rozsáhlejší mapovité eroze, edematózní erytémy, výraznou exsudaci s povlaky fibrinoidního charakteru. Kožním konziliem uzavřeno jako Stevens-Johnsonův syndrom, nasazen Prednison per os a Linkomycin. Třetí den pobytu výsev urtikariálních erytémů na obličej, krku a v třech lokalizacích. Apatie se prohlubuje, přechází v somnolenci. V den překladi na jednotku intenzivní péče (21. 8.) prudké rozšíření erytémů na trup a končetiny, místy již naskakování plhých puchýřů, Nikolského fenomén pozitivní (obr. 2). Jsou přítomny ulcerace na genitální a anální sliznici.

V prostředí „popáleninového režimu“ provedena kanylace subclavie vpravo, pacientka převedena na infúzní léčbu solubilním Hydrocortisonem 200 mg denně, zahájena reanimace. Dne 22. 8. krize vrcholí, nemocná v bezvědomí, živě zbarvené mapovité erytémy pokrývají kůži celého těla. Mnohočetné puchýře splývají (na akrech končetin vykazují symptom „nafouklých gumových rukavic“), praskají, místy obnažují secernující červené plochy. Epiteliální krytba se řasí, obsah se zakaluje. Pro suspekci na intoleranci ATB tetracyklínové řady vysazen Linkomycin, po konzultacích s mikrobiologií a internistou kryto cefalosporinem. Pokračováno v intenzivní reanimaci infúzemi glukózy, fyziologického roztoku, Nutraminu. Pravidelným odsáváním a zvlhčováním párou zajišťována průchodnost dýchacích cest. Dochází k onycholýze nehtů, počíná deflúvium ve kšticí. Místně ošetřováno sterilně připravenými obklady borovou vodou, fy-



Obr. 1



Obr. 2

ziologickým roztokem a gentiánovou violetí, na sliznici aplikována organická barviva a Kenalog v orabázi.

23. 8. dramatický zvrát choroby s náhlým zahnědáváním a výbledem projevů, přiletování krytek puchýřů ke spodině, nekrotická epidermis zasychá v suché, droplící se plochy. Pacientka začíná reagovat, pozvolna nabývá vědomí, které se stává za několik hodin lucidní. Stěžuje si na velkou únavnost, vyčerpanost. Hrozí se stavu, ve kterém se nachází.

Z hlediska prevence sekundární infekce a akutní toxémie z rozpadových produktů resorbovaných z kůže, rozhodnuto o nekrektomické toaletě povrchu, která byla za přísně sterilních kautel provedena v celkové anestézii odborníkem na popáleniny na ortopedickém oddělení.

Po výkonu předána dne 28. 8. do péče kliniky plastické chirurgie, oddělení pro léčbu popálenin, kde přes kanylaci femorální žíly pokračováno v infúzní terapii Hydrocortisonem solubile, dávka první 2 dny po výkonu zvýšena až na 800 mg denně, pak snižována na 100 mg.

Pokračováno v infúzní léčbě cukernými roztoky, Nutramin, mraženou plazmou, čerstvou krví. Pro sekundární kontaminaci rané plochy *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus pyogenes* podle citlivosti nasazen Gentamycin 160 mg i. v. denně. Denně převazována na sále, obkládována borovou vodou, balena do sterilního ampíru. Od 7. 9. převedena na Prednison perorálně 80 mg, s rychlým klesáním dávky na udržovací 20 mg denně. Pacientka již trvale afebrilní, zrušena kanylace, zahájeno podávání pevné stravy. Ve stadiu pokračující epitelizace 9. 9. předána k doléčení na naše oddělení. Po ukončení epitelizace 29. 9. zahájena pozvolná rehabilitace, ukončena léčba Prednisonem. Plné lokomoční a žádoucí fyzické kompenzace dosaženo lázeňským dolčením v rehabilitačním ústavu VLÚ Slapy.

Z laboratorních vyšetření: Krevní plyny: Po celou dobu metabolická alkalóza — nejvýše pH 7,505, Bx + 8,7. Parciální tlak kyslíku nižší (58—64). Minerály v séru (22. až 25. 8.): hyponatriemie (130) a hypokalemie (2,5), od 27. 8. normální mineralogram. KO: anémie (Ery 3,2, He 0,28), od 25. 8. leukocytóza (10 000) + posun doleva. GPT: nesignifikantně zvýšeno (0,73). Moč: proteinurie, leukocyturie a erytrocyturie. Glykosurie (27. 8.) zřejmě arteficiální při základním onemocnění. ELFO: mírně zvýšené hodnoty alfa 1 (0,06) a alfa 2 (0,12) frakce při nižší celkové B (56). Stěr z pravé DK, levé DK, pravé a levé HK: *Pseudomonas pyocyanea* et *aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes*. Uricult: sterilní. Osmolarita séra 269, moče 354 (25. 8.) — normální nález. Hemokultura (1. 9.): sterilní. EKG: sinusový rytmus, normální křivka. Neurologické vyš.: meningeální sy při febrilitách a těžké alergické reakci, nelze však vyloučit i drobné subarachnoidální krvácení při povšechné toxické kapilariopatii. RTG S+P: přiměřený nález.

Prezentovali jsme kasuistiku Lyellova syndromu se zcela typickým klinickým průběhem. Etiologicky patřil do skupiny medikamentózní (sulfonamidy), první příznaky typu Stevens-Johnsonova syndromu ukazují na popisovanou souvislost obou těchto afekcí (5). Potvrdila se také závažnost tohoto onemocnění, které bylo zvládnuto jen díky komplexní, velmi intenzivní péči týmu specialistů různých oborů i ústavů. Pod řídicí péčí dermatologů se o vyléčení zasloužili čelistní chirurgové, jednotka intenzivní péče I. vnitřního oddělení, ortopéd, bakteriolog, pracovníci popáleninové stanice a další konzi-liáři.

Souhrn

V práci je podán přehled současných názorů na etiologii, klinický průběh, laboratorní vyšetření a terapii Lyellova syndromu. Dokumentovaná kasuistika 24leté nemocné, kde po aplikaci sulfonamidů došlo k projevům toxické epidermální nekrolýzy s těžkým průběhem. Záčatek onemocnění typu Stevens-Johnsonova syndromu svědčí pro souvislost obou těchto afekcí, další průběh byl již zcela typický. Instruktivní je terapeutický postup, zvláště pak využití jednotky intenzivní péče a popáleninové stanice, který vedl k uzdravení nemocné.

Literatura

1. Corting, G. W. - Denk, R.: Dermatologische differentialdiagnose. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1974.
2. Lyell, A.: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br. J. Dermatol., 68, 1956, s. 355—361.
3. Lyell, A.: A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. Br. J. Dermatol., 79, 1967, s. 662—671.
4. Rasmussen, J.: Toxic Epidermal Necrolysis. Med. Clin. North Am., sv. 64, 1980, s. 901—920.
5. Rook, A. - Wilkinson, D. S. - Ebling, F. J. G.: Textbook of Dermatology. Blackwell publ., London 1972.
6. Štáva, Z.: Nemoci kůže a ústní sliznice. Praha, Avicenum 1977.
7. Voborová, A. - Krtková, J.: Dva případy Lyellova syndromu s těžkým průběhem. Čs. Derm., 48, 1973, č. 6, s. 418—423.

Článek byl přednesen při příležitosti 25. výročí založení oddělení čelistní a obličejové chirurgie ÚVN Praha