

Stevensův–Johnsonův syndrom při infekci dýchacích cest způsobené *Mycoplasma pneumoniae*

MUDr. Lenka Šigutová¹, MUDr. Eva Klásková¹, MUDr. Marie Rohanová¹, MUDr. Michaela Špenerová¹, MUDr. Jan Saitz¹, prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.¹, doc. MUDr. Světlana Brychtová, Ph.D.², MUDr. Vratislav Smolka¹

¹Dětská klinika FN a LF UP v Olomouci

²Katedra patologické anatomie LF UP a FN Olomouc

Infekce vyvolané mikroorganizmem *Mycoplasma pneumoniae* jsou v dětském věku poměrně časté, jejich průběh a projevy postižení dýchacích cest jsou pediatriům dobře známy. Autoři prezentují závažný průběh mykoplazmové infekce dolních dýchacích cest u 16letého chlapce s vzácnými mimoplicními projevy. Kromě těžkého průběhu pneumonie se infekce manifestovala postižením kůže a sliznic splňujícím kritéria Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Prokázaná infekce mikroorganizmem *Mycoplasma pneumoniae* byla s největší pravděpodobností příčinou tohoto život ohrožujícího onemocnění. Správná diagnóza a kauzální léčba významně ovlivnily průběh a délku léčby. Autoři upozorňují na možnost recidivy SJS u popsaného pacienta.

Klíčová slova: Stevensův-Johnsonův syndrom, *Mycoplasma pneumoniae*, infekce dolních dýchacích cest.

Stevens–Johnson syndrome in the course of infection of the airways caused by *Mycoplasma pneumoniae*

Infections caused by the microorganism *Mycoplasma pneumoniae* are quite common in childhood and paediatricians are familiar with their course and their symptoms. In this paper the authors present a case demonstrating a serious course of mycoplasmatic infection of the lower respiratory tract of a 16-year old boy with rare extrapulmonary symptoms. Apart from a severe course of pneumonia, the infection was manifested by affection of the skin and the mucous membranes, thus complying with the criteria of a Stevens-Johnson syndrome. The established *Mycoplasma pneumoniae* infection was most likely the cause of this life-threatening disease. A proper diagnosis and casual treatment had a significant influence on the course and the duration of the treatment. The authors also draw attention to a possible relapse of SJS of the patient in question.

Key words: Stevens–Johnson syndrome, *Mycoplasma pneumoniae*, infection of the lower respiratory tract.

Pediatr. praxi 2014; 15(5): 294–297

Úvod

Stevens-Johnsonův syndrom je akutní pu-
chyřnaté onemocnění kůže a sliznic s pestrým
klinickým obrazem a s tendencí k recidivám.
Typický je těžký průběh s celkovými příznaky.
Podstatou onemocnění je pravděpodobně imu-
nologická reakce na přítomnost cizího antigenu.
U 90 % pacientů se dá v anamnéze vystopovat
lék indukující rozvoj syndromu (možnou příči-
nou je porucha detoxikace reaktivních meta-
bolitů léku, které jsou tvořeny v první fázi jejich
metabolizmu), infekce (virové, bakteriální a aty-
pické) či systémový lupus. Na rozvoji se podílejí
s největší pravděpodobností CD8+ lymfocyty,
paměťové T-lymfocyty, které jsou schopné zpro-
středkovat interakci mezi výkonnými cyto-
toxickými lymfocyty T a kožními endoteliálními
buňkami či mezibuněčnou hmotou, lymfocyty
s aktivačním receptorem CD 94/NKG2C a buňky,
které mohou být zapojeny do spuštění cyto-
toxických T-buněk v akutní fázi onemocnění.
Cytotoxické T lymfocyty a NK buňky tvoří granu-
lyzin – cytolytický protein. Jiným mechanismem
vzniku onemocnění je aktivita apoptózy – zvý-

šená exprese receptoru Fas a Fas ligandu i apo-
ptóza indukovaná látkami – jako jsou perforin,
TNF -alfa a granzym B.

Přenášený gen HLA-B12 je asociován s vy-
ším rizikem Stevensova-Johnsonova syndromu.

Etiologickým podnětem u dětí bývají bak-
teriální nebo virové infekce. U dospělých vzniká
častěji v souvislosti s užíváním léků, především
antiepileptik. Roční incidence se odhaduje
na 2,6–6,1 na milion obyvatel, frekventnější je
výskyt u dospělých pacientů, u žen se vysky-
tuje 2x častěji než u mužů. Dětské pacienty tvoří
40 % všech nemocných se SJS. Mortalita nemoci
všech pacientů dosahuje až 5 %.

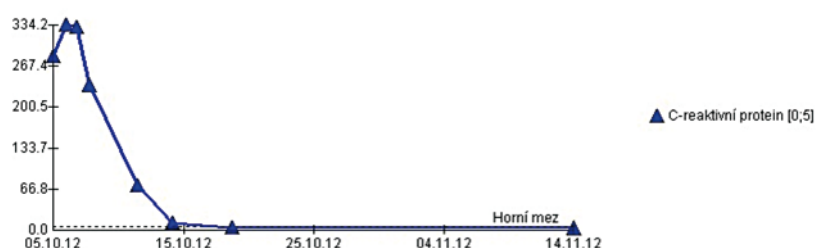
Kazuistika

Pacient ve věku 16 let byl přeložen ze spádo-
vé nemocnice na JIRP Dětské kliniky v Olomouci
pro septický stav při infektu dýchacích cest a her-
petiformní eflorescence na kůži a sliznicích. V ro-
dinné anamnéze byl údaj o léčené hypertenzi
matky, starší bratr byl sledován v alergologické
poradně pro asthma bronchiale. Chlapec se naro-
dil z druhé fyziologické gravidity, porodní hmot-

nost byla 3 750 g a poporodní adaptace proběhla
bez komplikací. Ve spádové nemocnici byl hospi-
talizován v 8 letech pro komoci mozkovou a v 10
letech pro akutní bronchitidu. V 15 letech byl
hospitalizován na Dětské klinice FN v Olomouci
pro bakteriální infekci dýchacích cest, jejíž etiologii
se nepodařilo prokázat. Kožní projevy odpovídaly
diagnóze erythema multiforme.

Týden před hospitalizací si začal stěžovat
na bolesti v krku a měl subfebrilní teploty. Stav
chlapce se postupně zhoršoval, teploty stouply
na 40 stupňů Celsia a objevil se suchý dráždivý
kašel. Pro zhoršující se obtíže byl vyšetřen na LSPP,
kde byla doporučena hospitalizace na základě
závažného klinického stavu s prokázanou pravo-
strannou bazální pneumonií a vyšší hladinou CRP.

Při přijetí ve spádové nemocnici měl výrazné
překrvené spojivky, sliznice úst, včetně gingivy byla
zarudlá, byl patrný enantém na patře. Na bukál-
ních sliznicích a jazyku byly bělavé povlaky. Měl
zvětšené citlivé submandibulární uzliny, při posle-
chu bylo dýchání oboustranné s pneumonickými
fenomény. Na kůži hrudníku a horních končetin
byly patrné ojedinělé červené ostře ohraničené

Obrázek 1. Postižení spojivky v akutní fázi onemocnění**Obrázek 2.** Postižení sliznic dutiny ústní v akutní fázi onemocnění**Obrázek 3.** Detail praskajících vezikul v akutní fázi onemocnění**Graf 1.** Vzestup a následný pokles CRP v průběhu infekce

papuly, na horní polovině hrudníku rush. Byla zahájena terapie cefuroximem v intravenózní formě, vzhledem k výsevu herpetiformních morf na rtech acyclovirem a pro podezření na kvasinkovou infekci ketokonazolem. Klinicky dominovala centralizace oběhu, trvala tachykardie a tachypnoe, opakovaně zvracel, zhoršoval se nále v dutině ústní, na kůži trupu přibývalo makulopapulózních eflorescencí, místy vezikul s čirým obsahem. Pro progresi klinického stavu byl pacient pod obrazem sepse přeložen na naši kliniku.

Chlapec při přijetí spolupracoval, ale byl depresivně laděný, stěžoval si na bolesti v dutině ústní a při polykání. Na kůži i sliznicích horní poloviny těla byly variceliformní eflorescence (obrázky 1, 2, 3). Pokračovali jsme v zavedené terapii a byl přiřazen clarithromycin k pokrytí možnosti atypické etiologie infektu dýchacích cest. Kůže byla ošetřována ve spolupráci s dermatologem mastí s kortikoidy. Prohlubující se úzkost byla řešena podáním anxiolytik. Poslechově bylo oboustranně oslabené dýchání, trvala tachypnoe (40–50/min) s mírnou respirační alkalózou. Kontrolní snímek hrudníku prokázal již oboustrannou bronchopneumonii (obrázek 4). Byly známky parciální dechové nedostatečnosti, která však nedospěla do nutnosti umělé plicní ventilace. Vzhledem k podezření na možné slizniční změny v dýchacích cestách byla provedena bronchoskopie, která zobrazila prosáklé, zánětlivě změněné sliznice dýchacích cest (obrázek 5). Na kůži přetrvávaly variceliformní eflorescence s exantémem v okolí, některé praskaly a morfy se rozšířily na genitál a dolní končetiny. Čtvrtý den hospitalizace

klesla teplota k subfebrilním hodnotám, dechová frekvence ve spánku byla pod 20/min, v bdělém stavu kolísala kolem 26/min a bylo možné snížit oxygenoterapii. Na spojivkách přetrvávaly krvavé sufuze, morfy na rtech a bukalních sliznicích praskaly. Stále se vysévaly variceliformní formace na distálních částech dolních končetin a opakovala se vývojová stadia již prasklých morf v proximální polovině těla, kde po prasknutí vezikul zůstala rudá, ostře ohraničená ložiska.

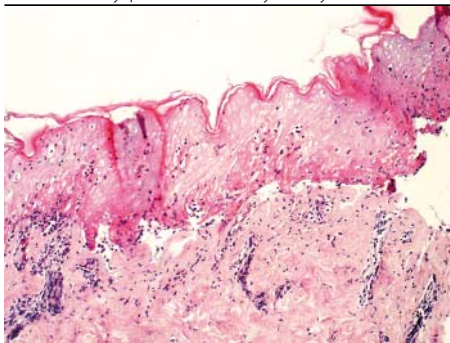
V krevním obraze při přijetí byl počet leukocytů v normě, ale byl přítomen velký počet mladých forem (61 % tyčů). Do týdne počet tyčů klesl k normě, ale došlo k vzestupu leukocytů s maximem $17,9 \times 10^9/l$, které klesly k normě v průběhu následujících 6 týdnů. Vysoká hladina CRP v úvodu onemocnění postupně poklesla do normy během 14 dnů (graf 1). Sérologickým vyšetřením i metodou PCR byla v bronchoalveolární laváži prokázána mykoplazmová infekce. PCR metodou byly vyloučeny infekce cytomegalovirem a herpetickými viry. Na základě získaných výsledků jsme ukončili léčbu cefuroximem, acyclovirem a pro nepřítomnost mykotické infekce také ketokonazolem. Byla provedena biopsie kůže (obrázky 6, 7) s nálezem nekrózy epidermis s neutrofilní infiltrací, apopticky zanikajícími keratinocyty, odtržením epitelu od koria, tvorbou subepidermálních puchýřů a perivaskulárním lymfocytárním infiltrátem.

Lokální nálezy očí se postupně zlepšovaly, oftalmolog doporučil změnu terapie na kombinovaný antibiotickokortikoidní preparát (Spersadex compositum). Nové morfy na kůži po týdnu již nepřibývaly, spodina popraskaných byla červenofí-

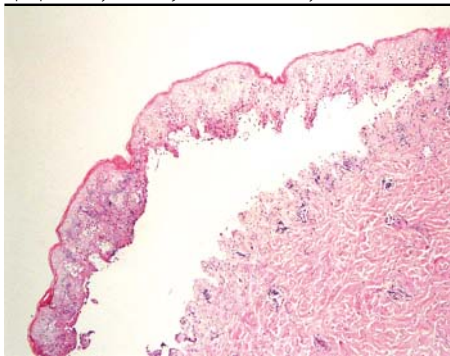
Obrázek 4. Snímek plic v předozadní projekci s oboustrannou pneumonií a elevací levé bránice**Obrázek 5.** Bronchoskopický obraz – zánět v odstupu pro dolní lalok levé plice

alová a zasychala. Vzhledem ke zlepšení klinického nálezu doprovázeného poklesem zánětlivých parametrů bylo změněno intravenózní podávání clarithromycinu po 5 dnech na perorální. Po 9 dnech ATB terapie bylo zahájeno podávání kortikoidů – prvních 10 dní v dávce 1 mg/kg/den, následně byly kortikoidy postupně vysazeny. Makrolidem byla léčena infekce celkem 21 dní. Po 18 dnech hospitalizace byl chlapec propuštěn v dobrém stavu do domácí péče a při ambulantním sledování nebyl zvažován imunitní defekt potvrzen.

Obrázek 6. Histologický obraz léze, hematoxylin-eosin, 100x. Kožní částice na povrchu s nekrotickou epidermis prostoupenou skupinami neutrofilních leukocytů. Epitel je odtržen od koria a tvoří se subepidermální puchýř obsahující ojedinělé neutrofile. V kriu mírný perivaskulární lymfocytární infiltrát



Obrázek 7. Detail léze, hematoxylin-eosin, 200x, zachycena lamela nekrotického epitelu disperzně prostoupena neutrofilními leukocyty, patrné skupiny apoptoticky zanikajících keratinocytů



Diskuze

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je závažná idiosynkratická reakce, která se vyskytuje především v souvislosti s polékovými komplikacemi (5, 6, 7, 9). Mezi nejčastější léky, které jsou obviňovány ze SJS, patří allopurinol, karbamazepin, lamotrigin, tramadol, kyselina valproová a také kombinace azitromycinu a ibuprofenu (7, 9). Také v dětském věku je SJS spojen s medikací, ale infekce, zvláště *Mycoplasma pneumoniae* a herpetické viry, se podílejí na vysokém procentu a tvoří asi 22 % všech případů u dětských pacientů se SJS (8, 9). Výskyt SJS u chlapců na rozdíl od dospělých mírně převažuje, je to přibližně 59 % postižených (4).

Časným projevem je výsev typických eflorescencí na kůži, který je symetrický, posléze se objevují slizniční projevy – puchýře v oblasti mukokutánních přechodů. Začátek infektu je spojen s teplotou, kloubními bolestmi, na kůži se objevují citlivé červené papuly velikosti čocky, které se šíří do okolí červeným vyvýšeným lemem, střed vklesává, obsah puchýře je čirý až hemoragický. Predilekčními lokalitami jsou ruce, předloktí, nártý, obličej a krk. Nejčastěji je postižena sliznice dutiny ústní, která je popisována skoro u 100 % nemocných. Oční sliznice

jsou zasaženy v 70 % případů, genitální oblast v 75 % případů a nemocní s postižením dýchacích cest tvoří 50–60 % (1, 2, 4). Během několika dní se objevují bolestivé eroze na sliznicích úst a na spojivkách. Hospitalizace je nutná prakticky vždy vzhledem k závažnému klinickému stavu. Ten si může vyžádat léčbu na JIP až u 15 % pacientů, s průměrnou délkou pobytu 7 dní. Naš pacient strávil na JIP 10 dní. V úvodu zvažovaná UPV a zajištění centrálního žilního katétru nakonec nebyla nutnou součástí léčby. Celková doba hospitalizace se pohybuje v rozmezí 14–21 dní (2, 4), v našem případě byla 18 dní.

Při stanovení diagnózy SJS nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN), která odpovídá závažnějšímu a rozsáhlejšímu postižení kůže a sliznic, je nutné vyloučit možnost především polékové komplikace. V případě postinfekčních komplikací je nezbytné pátrat po etiologii onemocnění, včetně kultivačních vyšetření, sérologických vyšetření a využití dostupných PCR metod. Důležité jsou kožní stěry k vyloučení stafylokokové superinfekce. Výsledek stěru z kůže našeho pacienta byl negativní. Histologickým obrazem bývá vakuolární degenerace bazální vrstvy epidermis, variabilní bývá rozsah apoptózy epidermálních keratinocytů, který může přecházet až v nekrozu celé šíře epitelu. Typická je tvorba subepidermálních puchýřů. Horní korium bývá edematózně prosáklé, s perivaskulárním lymfocytárním infiltrátem. Hydropická degenerace a lichenoidní lymfocytární infiltrát jsou často patrné i v oblasti vlasových folikulů. Histologický obraz je však k nerozeznání od toxické epidermální nekrolýzy, těžké formy erythema multiforme a stafylokokového kožního syndromu. Z tohoto důvodu je nález vždy nutné korelovat s klinickým obrazem. U Lyellova syndromu bývá postiženo více než 30 % kožního povrchu, zatímco u Stevensova-Johnsonova syndromu méně než 10 %. U erythema multiforme bývají apoptózy spíše v dolní části epidermis, výraznější je lichenoidní infiltrát s exocytózou lymfocytů. V našem případě nebyl obraz jednoznačný, nicméně diagnózu nevykloučoval. Podle histologického vyšetření se mohlo jednat také o těžkou formu erythema multiforme, toxickou nekrolýzu nebo stafylokokový kožní syndrom.

Příčinou vzestupu CRP byla pravděpodobně bakteriální superinfekce. V důsledku antibiotické terapie, která byla zahájena ihned po hospitalizaci ve spádové nemocnici, se ani při opakovaných odběrech hemokultury a dalších kultivačních vyšetřeních nepodařilo její příčinu prokázat. K podání antibiotik je indikováno asi 30 % pacientů se SJS. Jedná se o pacienty s těžkým klinickým stavem a vysokými zánětlivými

parametry. Na základě kultivačních výsledků je samozřejmě nutno počáteční empirickou terapii následně upravit (2, 3, 4). V dostupné literatuře je opakovaně diskutováno podání intravenózních imunoglobulinů a dle studií, které doporučují jejich podání, vedou ke snížení progresu kožního nálezu (3, 4, 5). Našemu pacientovi podány nebyly. Hojně diskutovaným problémem je léčba kortikoidy. Pohledy se mění od jejich doporučení až k téměř úplnému odmítnutí. Tyto názory se opírají o zvýšení rizika krvácení do gastrointestinálního traktu, opožděného hojení a možnosti superinfekce. V odborných publikacích z poslední doby se kortikoidy opět doporučují, a to po zvládnutí akutní infekce (2, 4). Na základě tohoto doporučení jsme ordinovali kortikoidy v dávce 1 mg/kg. V průběhu jejich aplikace nedošlo k žádné komplikaci.

SJS je onemocnění, které má výraznou tendenci k recidivám. Toto tvrzení prokazuje i naše kazuistika. Pacient byl na naší klinice hospitalizován již před 2 lety s diagnózou erythema multiforme. Souvislost se SJS dokládá i v literatuře některými dermatology uváděné synonymum tohoto syndromu – erythema multiforme major (termín erythema multiforme minor je užíván pro formy onemocnění s kožními projevy a nepostiženými sliznicemi).

Na základě nejnovějších informací jsou však erythema multiforme major a Stevensův-Johnsonův syndrom považovány za odlišné jednotky. Erythema multiforme major je charakterizováno přítomností kožních lézí s a/nebo bez postižení sliznic, zatímco v případě Stevens Johnsonova syndromu jde o postižení kůže a sliznic s vezikulárními lézemi nad erytematózně změněnou pokožkou. Rozlišení těchto dvou jednotek souvisí také s jejich etiologií, erythema multiforme major je nejčastěji asociována s infekcí herpetickým virem 1, zatímco v etiologii Stevensova-Johnsonova syndromu dominují medikamenty. Nelze vyloučit, že u vnímavých jedinců se mohou manifestovat různé kožní projevy v průběhu infekcí dýchacích cest nebo při medikamentózní léčbě. Text, který by se zabýval procentuálním vyjádřením frekvence recidiv tohoto onemocnění, se však ani ve světové literatuře nepodařilo dohledat, zřejmě i v důsledku poměrně nízké incidence SJS.

Závěr

Přestože postižení kůže a sliznic není pro infekce mykoplazmové etiologie typické, je nutno na tyto komplikace myslet a dít při prvních příznacích přeložit na JIP dětských klinik vzhledem k možnosti rozvoje život ohrožujících komplikací.

Literatura

1. Tay Y-K, Huff JC, Weston WL. Mycoplasma pneumoniae infection associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme/Von Hebra/. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 757–760.
2. Kumini Y, Hirata Y, Aihara M. Statiscital analysis of Stevens-Johnson syndrome, caused by Mycoplasma pneumonia infection. Allergology international, 2011; 60: 525–532.
3. Reichert – Penetrat S, Barbaud A, Antunes A. Anusual form of Stevens-Johnson syndrome with subcorneal pustules associated with Mycoplasma pneumonie infection. Pediatric Dermatology 2000; 17(3): 202–204.
4. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, Etiologic and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic, Mayo Clinic Proc. 2010; 85(2): 131–138.
5. Klásková E, Smolka V, Dobešová J. Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza u dětí. Českoslov. Pediatrie, 2007; 1: 31–36.
6. Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009: 651.
7. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M. Medications as risk factors of Stevenes-Johnson syndrome and toxic epidermal nekrolysis in children: a pooled analysis. Pediatrics 2009; 123: e297.
8. U.S. Food and Drug Administration. Acetaminophen: Drug Safety Communication – Association with Risk of Serious Skin Reactions. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm> (Accessed on August 05, 2013).
9. Dore J, Salisbury RE. Morbidity and mortality of mucocutaneous Diseases in the pediatric population at a tertiary care center. J Bum Care Res 2007; 28: 865.

Článek doručen redakci: 10. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 5. 2014

MUDr. Lenka Šigutová

Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
lenka.sigutova@fnol.cz

