

# Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza z pohledu patologa

Eva Sticová<sup>1</sup>, Jitka Kyclová<sup>2</sup>, Miroslav Důra<sup>3</sup>, Jiří Štork<sup>3</sup>, Břetislav Lipový<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Dermatovenerologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

<sup>4</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

## SOUHRN

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom) jsou vzácně se vyskytující onemocnění charakterizovaná rychlým vznikem puchýřů s následnou rozsáhlou kožní a slizniční exfoliací doprovázenou celkovými příznaky. Hlavním spouštěčem bývají ve většině případů léky, etiopatogeneze onemocnění však není zcela objasněna. Lyellův syndrom je spojen s vysokou letalitou, v průměru udávanou kolem 35 %, proto je naprosto klíčová včasná diagnostika vyžadující těsnou mezioborovou spolupráci. Diagnostika stanovená na základě klinického obrazu a podrobné farmakologické anamnézy by měla být potvrzena histopatologickým vyšetřením kožního vzorku, vč. vyšetření přímou imunofluorescencí.

**Klíčová slova:** toxická epidermální nekrolýza – Lyellův syndrom – Stevens-Johnsonův syndrom – histopatologické vyšetření – přímá imunofluorescence

## Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from pathologist's point of view

### SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) are rare diseases characterized by rapid blistering followed by extensive skin and mucosal exfoliation and constitutional symptoms. In most cases, drugs are the main triggers, but the etiopathogenesis of the diseases is not fully understood. Lyell syndrome is associated with a high mortality rate, reported to be around 35%. Therefore, early diagnosis requiring close interdisciplinary cooperation is essential. The diagnosis based on the clinical picture and a detailed pharmacological history should be confirmed by histopathological examination of the skin specimen, including analysis by direct immunofluorescence.

**Keywords:** toxic epidermal necrolysis – Lyell syndrome – Stevens-Johnson syndrome – histopathological examination – direct immunofluorescence

*Cesk Patol 2023; 59(3): 124–128*

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je vzácné akutní, život ohrožující onemocnění charakterizované rychlým vznikem puchýřů a rozsáhlou kožní a slizniční exfoliací postihující minimálně 30 % tělesného povrchu (1). Jako první TEN popsal skotský dermatolog Alan Lyell v roce 1956, proto je též nazývána Lyellovým syndromem (2).

V případech menšího rozsahu postižení mluvíme o Stevens-Johnsonově syndromu (SJS), který je považován za nozologickou jednotku s obdobnou etiologií a patogenetickými mechanismy jako TEN, nicméně s mírnějším fenotypem charakterizovaným menší plochou postižené kůže (< 10 %) a dominantním postižením sliznic (1,3). Dle původního konceptu bylo do spektra nekrolytických dermatóz zahrnuto i erythema multiforme major (EM) jako nejmírnější forma onemocnění, nicméně současné pozorování podporují domněnku, že EM, zejména případy spojené s infekcí herpes simplex, je onemocnění odlišné od SJS a TEN (3,4).

Podle četnosti výskytu TEN se jedná o vzácnou nozologickou jednotku s incidencí 0,4-1,9/1 milion obyvatel a rok (5,6). Onemocnění je spojeno s vysokou letalitou, v průměru udávanou kolem 35 % (1,5,6).

### ✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.,

Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 1150/50, Praha 10, 100 00,

e-mail: eva.sticova@fnkv.cz

Etiopatogeneze SJS a TEN dodnes není zcela jasná, spouštěčem však bývají v převážné většině případů léky. Typicky jde o antibiotika a chemoterapeutika, dále nesteroidní antirevmatika, alopurinol, antiepileptika, kortikosteroidy nebo antidepressiva (1,4). TEN se většinou rozvíjí mezi 7 dny až 8 týdny po podání léku, s maximem vzniku do 2 týdnů. Mezi další vzácné asociace TEN patří systémový lupus erythematosus, angioimmunoblastický lymfom T-buněk a hemofagocytární lymfohistiocytóza (7-9). U 5-10 % pacientů se nepodaří nalézt spouštěcí faktor.

V patogenezi onemocnění se pravděpodobně uplatňuje abnormální metabolismus léku, což vede ke zvýšené produkci reaktivních metabolitů a spuštění kaskády imunopatologických procesů. Zvýšená incidence HLA-B12 naznačuje určitou genetickou predispozici u postižených jedinců (1,4). Byla rovněž nalezena významná souvislost mezi HLA-B\*5801 a alopurinolem indukovaným SJS/TEN (10) a HLA-B\*15:02 a karbamazepinem indukovaným SJS/TEN (11). Specifická imunitní reakce u SJS/TEN je pravděpodobně iniciována cytotoxickými CD8<sup>+</sup> T lymfocyty, produkujícími tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), granulysin, perforin a granzym B. Tyto mediátory jsou zodpovědné za nekrozu a zejména za masivní apoptotický zánik keratinocytů epidermis, epitelu sliznic a adnex. Působení cytokinů by vysvětlovalo rozpor mezi rozsahem poškození epitelových struktur a malou intenzitou dermální zánětlivé reakce. Finálním krokem v indukci apoptózy je zřejmě aktivace intracelulárních kaspáz navázáním transmembránového proteinu FasL (CD95L) na jeho cílový receptor na buňkách epidermis FasR (CD95R) (1,4,12).