

Kombinált kortikoszteroid és etanercept terápia toxikus epidermális nekrolízisben

Combined corticosteroid and etanercept therapy in toxic epidermal necrolysis

KOSZORÚ KAMILLA DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹,
RÓBERT LILI DR.¹, KEMÉNY LAJOS VINCE DR.^{1,2}, HÁRSING JUDIT DR.¹,
MAKÓ SAROLTA DR.^{1,3}, CZINTNER DÓRA DR.¹, BLÁGA KINCŐS DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, HCEMM-SE Transzlációs Dermatológiai Kutatócsoport, Budapest²,
Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy lamotrigin által indukált toxikus epidermális nekrolízis (TEN) miatt hospitalizált 34 éves nőbeteg esetét mutatják be. A beteg hospitalizációjakor észlelt kezdeti klinikai kép alapján bőr-, valamint száj- és genitális nyálkahártya érintettséggel járó TEN diagnózisa merült fel, melyet a szövettani vizsgálat később alátámasztott. A megkezdett magas dózisú szisztémás kortikoszteroid kezelés mellett észlelt progresszió miatt, a hospitalizáció második napján a terápia etanercepttel való kiegészítése mellett döntöttünk. A beteg összesen 2x50 mg etanercept kezelésben részesült, három nap különbséggel, indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában. A kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése mellett a betegség progressziója megállt, az alkalmazott kombinált terápia mellett adverz esemény nem lépett fel. Tekintettel a betegség ritkaságára, kevés evidencia áll rendelkezésre a TEN esetén alkalmazható terápiás lehetőségekről. Esetünkben az etanercept kezelés indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában történt. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztunk TNF- α gátló etanerceptet TEN-ben és eredményeink megerősítik azon irodalmi adatokat, melyek szerint a kortikoszteroidok etanercepttel való kombinációja biztonságos és valószínűleg hatékony kezelés TEN-ben, csökkenti a kortikoszteroid igényt és lerövidíti a felépülési időt.

Kulcsszavak:

**Toxikus epidermális nekrolízis –
Lyell-szindróma – TNF- α gátló, etanercept**

SUMMARY

The authors present the case of a 34-year-old female patient hospitalized for lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). The initial clinical presentation suggested TEN with cutaneous, oral, and genital mucosal involvement, which was later confirmed by histopathological examination. Because of the progression observed with the high-dose systemic corticosteroid treatment, etanercept was added to the therapy on the second day of hospitalization. The patient received a total of 2x50 mg etanercept subcutaneously, three days apart. The corticosteroid dose could be gradually reduced, the progression of disease stopped, and no adverse effects were observed. Due to the rarity of the disease, there is little evidence on therapeutic options for TEN. To our knowledge, the treatment was provisioned by licensing of Health Authorities our case was the first in Hungary to apply the TNF- α inhibitor etanercept in TEN and our results support the available data in the literature that the combination of corticosteroids with etanercept may be a safe and effective treatment in TEN and may reduce the dose of corticosteroids and recovery time.

Key words:

**Toxic epidermal necrolysis – Lyell syndrome –
TNF- α inhibitor – etanercept**

A toxikus epidermális nekrolízis (TEN, más néven Lyell-szindróma) egy ritka, általában gyógyszer által kiváltott, potenciálisan életveszélyes betegség, melyet keratino-

cita necrosis következtében kiterjedt bőr- és nyálkahártya eróziók jellemeznek. A gyógyszereszedés kezdetét követően általában 4-28 nappal indulnak a tünetek, a leggyakrabban

	Pontszám	
	0	1
Életkor	40 év alatt	40 év fölött
Malignus alapbetegség	nem	igen
Szívfrekvencia	< 120/perc	≥ 120/perc
Szérum karbamid szint	≤ 10 mmol/l	> 10 mmol/l
Hámszáj által érintett testfelszín	< 10%	≥ 10%
Szérum bikarbonát szint	≥ 20 mmol/l	< 20 mmol/l
Szérum glukóz szint	≤ 13,88 mmol/l	> 13,88 mmol/l

1. táblázat

A SCORTEN pontszám számítása (5)

jelentett kiváltó gyógyszerek többek között az allopurinol, antiepileptikumok, szulfonamidok és penicillin származékok (1). A patomechanizmus középpontjában a CD8+ citotoxikus T-limfociták és NK-sejtek, valamint az általuk termelt citolitikus mediátorok (FasL, granulizin, perforin, granzim B) állnak, továbbá több citokin (pl. IL-15, TNF- α , IFN- γ) is hozzájárul a folyamat fenntartásához (2, 3). A TNF- α pl. szerepet játszik a keratinocita apoptózisban és jelenléte kimutatható a TEN betegek szérumában, illetve hólyag bennéjében (4). A súlyosság és prognózis megítélésére nemzetközileg egységes pontrendszerek léteznek, ilyen pl. a SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrolysis), mely az alábbi paraméterek figyelembe vételével adja meg a mortalitás rizikóját: életkor, malignus alap-

betegség megléte, szívfrekvencia, hámszáj által érintett testfelszín %-a, szérum karbamid-, glukóz-, és bikarbonát-szint (1. táblázat) (5). A skálán 0-1 pontszám esetén a mortalitás 3,2%, míg 5, vagy afölötti pontszám esetén 90%<.

A kezelés a kiváltó gyógyszer azonnali elhagyásán és szupportív terápián (sebkezelés, elektrolit- és cukorháztartás stabilizálása, volumenpótlás, fájdalom- és lázcsillapítás, trombózis profilaxis, infekció kontroll, stb.) alapul (6). Az aktív kezeléssel jelenleg nincs egyértelmű konszenzus; tekintettel a súlyos betegség ritka mivoltára, nem áll rendelkezésre elegendő nagy elemszámú, randomizált kontrollált vizsgálat, mely megfelelően magas szintű evidenciát biztosítana. Mindazonáltal az irodalomban elérhető adatok alapján az intravénás immunglobulin (IVIG),



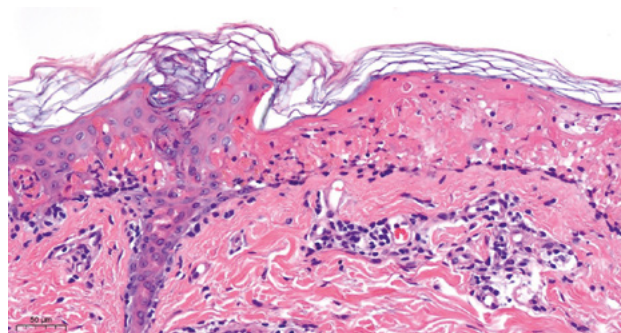
1. a, b, c ábra

Kezelés előtti állapot, a tünetek indulása utáni 5. napon

a szisztémás kortikoszteroid és a ciklosporin kezelés széleskörben elfogadott terápiák, továbbá az utóbbi években egyre több megfigyelés született TNF- α gátlók sikeres alkalmazásáról is (6-11).

Esetismertetés

Cikkünkben egy 34 éves nő esetét mutatjuk be. Klinikánkon öt napja tartó panaszokkal jelentkezett, melyek lázzal kezdődtek, majd másnapra viszkető exanthea és nyelési nehezítettség alakult ki. Fizikális vizsgálat során testszerte kiterjedten, részben konfluáló, lividvörös papulák, plakkok látszódtak (1. a, b, c ábra). Az ajkakon, szájnyalvárhártyán és anogenitalisan eróziók, a tenyereken és talpakon bullák voltak láthatók, a Nikolszkij-tűnet pozitív volt. Közvetlen anamnézisést explorálva kiderült, hogy két héttel a tünetek kezdete előtt bipoláris affektív zavar miatt lamotrigin és vortioxetin került beállításra, majd egy héttel később a beteg kérésére a vortioxetint venlafaxinra váltották. A láz és bőrtünetek ezután egy héttel indultak, ekkor a beteg a fenti gyógyszerek szedését abbahagyta. Távolabbi kórtörténetében obesitas miatt liraglutid kezelés melletti testsúly normalizálódás, valamint Hashimoto-betegség szerepelt, aktuálisan szedett gyógyszerei (alprazolam, cinolazepam, diosmin/hesperidin, liraglutid) közül mind-egyiket legalább egy éve szedte. Az előzmények és a klinikai kép alapján a beteget TEN iránydiagnózissal sürgősen hospitalizáltuk, SCORTEN pontszáma ekkor 0 volt. Laborjában érdemi eltérés nem volt és később sem alakult ki, szemészeti panaszok háttérben szemészeti vizsgálat conjunctivitist és blepharitis posteriorit véleményezett. Szövettani és direkt immunfluoreszcens vizsgálat a TEN diagnózist később alátámasztotta (2. ábra). Szisztémás kortikoszteroid (metilprednizolon) kezelést indítottunk 2 mg/ttkg dózisban, mely mellett azonban gyors progressziót észleltünk: másnapra a bőrtünetek és hámszájnyak terjedése miatt a beteg



2. ábra

Szövettani kép. A hám részben egycsejtű nekrozist mutat, részben csaknem teljesen elhalt. A bazális hámsor alatt limfociták sorakoznak

SCORTEN pontszáma 1-re emelkedett. Figyelembe véve a szakirodalomban fellelhető adatokat, a beteggel egyetértésben TNF- α gátló (etanercept) adása mellett döntöttünk. Az indikáción túli alkalmazásra sürgősséggel megkérve engedélyt néhány órán belül megkaptuk, így hospitalizációjának másnapján és három nappal később (tehát a bőrtünetek indulása utáni 6., majd 9. napon) a beteg 50-50 mg subcutan etanercept kezelésben részesült. A szteroid dózisa emellett gyorsan csökkenthetővé vált, már az első adag etanercept után megállt a progresszió, a nyelési nehezítettség csökkent, a második adagot követően néhány nappal a lízis teljesen megszűnt, a második adagot követően néhány nappal a lízis teljesen megszűnt, a bőr és a nyálkahártyák hámosodása megindult. Az alkalmazott terápia mellett mellékhatást nem észleltünk.

Az etanercept kezelés indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában történt. A kezelés megválasztása során fontos szempont volt az is, hogy a hospitalizáció első néhány napjában a leállított pszichiátriai gyógyszerek és egy váratlan magánéleti krízis kapcsán a beteg bipoláris tünetei nagymértékben rosz-



3. a, b, c ábra

Kezelés utáni állapot, a tünetek indulása utáni 14. napon, 2x50 mg etanercept megadását követően

szabodtak. Tekintettel az ismert pszichiátriai mellékhatásokra, a szisztémás kortikoszteroid dózisának mielőbbi csökkentésére törekedtünk, szem előtt tartva a TEN tüneteinek változását. Több alkalommal történt pszichiátriai konzílium, ennek javaslatára a TEN akut szakaszában benzodiazepin monoterápiát alkalmaztunk, melyet később quetiapinnal tudtunk kiegészíteni. A bőrtünetek javulásával, a kortikoszteroid dózis csökkentésével és többszörös pszichológiai konzultációval párhuzamosan a beteg hangulata is stabilizálódott. Végül összesen 10 nap hospitalizációt követően a beteget maradványtünetekkel, hámosodó eróziókkal, jó általános állapotban bocsátottuk otthonába (3. a, b, c ábra).

Megbeszélés

A mai napig vita tárgyát képezi a kérdés, hogy TEN esetében a szupportív terápiát indokolt-e kiegészíteni aktív kezeléssel – és ha igen, milyennel. Az aktív kezelés ellen szóló érvek között szerepel, hogy az immunszuppresszió elnyújthatja a sebgyógyulást, növelheti az infekciók, egyéb szövődmények (pl. szepszis, gasztrointesztinális vérzés) kockázatát, illetve, hogy nem áll rendelkezésre megfelelően magas evidenciájú bizonyíték, mely alátámasztaná előnyét a csak szupportív terápia alkalmazásával szemben (6, 12). Az aktív kezelés mellett szól azonban, hogy a betegség első szakaszában megkezdett (amikor többek között a CD8+ T-limfociták aktiválódása zajlik), megfelelő dózisú immunszuppresszió lassíthatja a gyulladást, megállíthatja a keratinocita nekrozis progresszióját és növelheti a túlélést (6). Az Egyesült Királyságban jelenleg érvényes 2016-os irányelvekben nincs egyértelmű állásfoglalás a szupportív terápia szisztémás kortikoszteroiddal, IVIG-gal, vagy ciklosporinnal való kiegészítéséről; az ajánlás szerint ezek elfogadható kezelések, alkalmazásukról minden esetben egy multidiszciplináris csapatnak kell döntenie (6). Az irodalmat áttekintve egyre több megfigyelés szól továbbá a TNF- α gátlók sikeres alkalmazásáról, melyek hatásmechanizmusában a citotoxikus útvonal gátlásán túl feltehetően a regulátoros T-limfociták stimulációja is szerepet játszik (7-9, 11, 13). Alkalmazásuk csökkentheti a mortalitást, a sebgyógyulási időt és a kortikoszteroidok mellékhatásait, azonban hatékonyságuk és biztonságosságuk pontosabb megítélésére a jövőben további randomizált, kontrollált, nagy elemszámú vizsgálatokra van szükség.

Tekintettel a TEN szisztémás terápójával kapcsolatos, magas szintű evidenciát biztosító adatok hiányára és a betegség ritkaságára, fontos megemlíteni az International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (IRTEN) csoportot, mely a betegség és kezelésének pontosabb megértése céljából jött létre és célja, hogy egy globális adatbázist építsen ki, melyhez a világon bármely, TEN beteget kezelő centrum hozzájárulhat (14).

Összegzőként elmondható, hogy Magyarországon tudomásunk szerint elsőként és sikeresen alkalmaztunk szisztémás kortikoszteroiddal kombinált etanerceptet egy fiatal TEN-es nőbetegnél. A terápia mellett a tünetek gyors javulása volt megfigyelhető, mellékhatások nélkül. Fontosnak tartjuk az esetünkhöz hasonló tapasztalatok megosztását, ugyanis ezek hozzájárulnak a leghatékonyabb és

legkedvezőbb mellékhatás profilú terápiák megtalálásához és alkalmazásuk széleskörben való elterjedéséhez.

IRODALOM

1. Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Purtillo CC és mtsai.: Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis from 1997-2020. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(6), 1581-1584. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.091
2. Downey A, Jackson C, Harun N és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66(6), 995-1003. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.09.029
3. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N és mtsai.: NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy.* (2011) 66(11), 1469-1476. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02677.x
4. Paul C, Wolkenstein P, Adle H és mtsai.: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* (1996) 134(4), 710-714. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06976.x
5. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M és mtsai.: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* (2000) 115(2), 149-153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
6. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P és mtsai.: UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2016) 69(6), e119-e153. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.034
7. Jacobsen A, Olabi B, Langley A és mtsai.: Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2022) 3(3), Cd013130. DOI: 10.1002/14651858.CD013130.pub2
8. Chang HC, Wang TJ, Lin MH és mtsai.: A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines.* (2022) 10(9). DOI: 10.3390/biomedicines10092105
9. Zhang S, Tang S, Li S és mtsai.: Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat.* (2020) 31(1), 66-73. DOI: 10.1080/09546634.2019.1577548
10. Nikitina EA, Fomina DS, Markina UA és mtsai.: Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids. *Front Med (Lausanne).* (2023) 10, 1210026. DOI: 10.3389/fmed.2023.1210026
11. Zhang J, Lu CW, Chen CB és mtsai.: Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2022) 10(5), 1295-1304.e1296. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.038
12. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M és mtsai.: Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* (2013) 133(5), 1197-1204. DOI: 10.1038/jid.2012.510
13. Wang CW, Yang LY, Chen CB és mtsai.: Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* (2018) 128(3), 985-996. DOI: 10.1172/jci93349
14. International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (IRTEN) (Internet). (cited 2024. March 29.). Available from: <https://www.irten.org/en/>.

Érkezett: 2024.05.01.

Közlésre elfogadva: 2024.05.22.