

Rumień wysiękowy wielopostaciowy

Opis przypadku

Wioleta Majdanik, Anna Janczarska-Breitkopf, Jan Kowalski, Renata Górka

Erythema exudativum multiforme – case report

Praca recenzowana

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Renata Górka

Adres do korespondencji:
lek. dent. Anna Janczarska-Breitkopf
Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia WUM
ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

Streszczenie

Rumień wysiękowy wielopostaciowy (EM – erythema exudativum multiforme) to ostra choroba śluzówkowo-skórna. Jej etiopatogeneza nie została do końca poznana, ale wskazuje się na reakcję nadwrażliwości, która manifestuje się klinicznie różnymi stopniami ciężkości choroby. W jamie ustnej mogą występować zmiany o charakterze rumieniowym w postaci plam rozmaitego kształtu, pęcherzy, nadżerek i owrzodzeń, a na wargach charakterystyczne są strupy krwotoczne. W pracy opisano przypadek pacjenta, u którego rozpoznano rumień wysiękowy wielopostaciowy. Omówiono zastosowane leczenie miejscowe i ogólne.

Abstract

Erythema exudativum multiforme (EM) is an acute mucocutaneous disease. Etiopathogenesis of EM is not completely clear but it indicates on hypersensitivity reaction that occurs with varying degrees of clinical severity. In oral cavity lesions of EM may appear as variously shaped red macules, blisters, erosions and ulcerations. Hemorrhagic crusts on lips are characteristic feature. The paper describes the case of a patient diagnosed with erythema exudativum multiforme. The applied local and systemic therapy was described.

Hasła indeksowe: rumień wysiękowy wielopostaciowy, etiologia, obraz kliniczny, leczenie

Key words: erythema exudativum multiforme, etiology, clinical presentation, treatment

Wprowadzenie

Rumień wysiękowy wielopostaciowy (EM – erythema exudativum multiforme) jest ostrą chorobą śluzówkowo-skórną, nawracającą w 25% przypadków. Chorują młodzi dorośli, najczęściej mężczyźni, a szczyt zachorowań przypada między 20. a 40. rokiem życia. Około 20% przypadków występuje u dzieci (1).

Etiologia rumienia wysiękowego wielopostaciowego jest u wielu pacjentów nieznana, jednak można przypuszczać, że u podłoża choroby leży reakcja nadwrażliwości z obecnością w nabłonku komórek cytotoksycznych i limfocytów CD8⁺, które indukują apoptozę keratynocytów, prowadząc do martwicy komórek sąsiadujących. Reakcja wywoływana jest przez rozmaite czynniki patologiczne, najczęściej są to nadkażenia wirusowe, w szczególności HSV1 (70%), zakażenia mykoplazmatyczne, bakteryjne, powodowane głównie przez paciorkowce pochodzące z ognisk zakaźnych, takich jak korzenie zębów z martwą zakażoną miazgą czy migdałki. EM wywołują także niektóre leki, zwłaszcza z grupy sulfonamidów, barbituranów, kwas acetylosalicylowy, leki przeciwpadaczkowe, inhibitory proteaz oraz związki chemiczne, takie jak ben-

zoesany, nitrobenzeny, związki pierścieniowe i terpeny. W etiopatogenezie odgrywają również rolę stany zmienionej reaktywności immunologicznej, np. po szczepieniu przeciwko gruźlicy (BCG) lub wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, w sarkoidozie, w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi, w zapalnych chorobach jelit, guzkowym zapaleniu tętnic lub toczniu rumieniowatym układowym. Może występować predyspozycja genetyczna związana z antygenem HLA DQ3 (1, 2).

Ze względu na zaawansowanie objawów klinicznych można wyróżnić: postać łagodną (minor), określaną jako rumień wysiękowy wielopostaciowy, postać ciężką (major), nazywaną zespołem Stevensa-Johnsona (SJS – Stevens-Johnson syndrome), oraz postać najcięższą – toksyczną nekrolizę naskórka (TEN – toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome) (2). Część autorów uważa jednak, że zasadne jest oddzielenie zespołu Stevensa-Johnsona i zespołu toksycznej nekrolizy naskórka od wspólnej klasyfikacji z rumieniem wysiękowym wielopostaciowym z uwagi na ich bardziej nasilony przebieg i indukcję głównie przez leki, a nie przez czynniki infekcyjne, jak w przypadku rumienia (3, 4).

W literaturze rumień wysiękowy wielopostaciowy bywa także dzielony na dwie podgrupy: postać łagodną (EMm – erythema multiforme minor) i postać ciężką (EMM – erythema multiforme major), które różnią się stopniem zajęcia błon śluzowych. Postać łagodna manifestuje się głównie na skórze i obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała. Jeśli błony śluzowe są zajęte, to tylko w jednej lokalizacji, zazwyczaj w jamie ustnej. EMm może być także ograniczony wyłącznie do błony

śluzowej jamy ustnej. W postaci ciężkiej rumienia wysiękowego wielopostaciowego dochodzi również do zajęcia skóry, tak jak w postaci łagodnej, ale zmiany na błonie śluzowej obserwuje się przynajmniej w dwóch lokalizacjach (5, 6).

Niektórzy autorzy uważają EMM i SJS za tę samą jednostkę chorobową (7). Najbardziej akceptowalnymi kryteriami różnicującymi EMM z SJS, bez względu na stopień zajęcia skóry, są pozytywny objaw Nikolskiego i objawy ogólnoustrojowe (8). Stałym objawem w SJS są zmiany oczne, często o ciężkim przebiegu, mogące prowadzić do ślepoty (2). Zmiany w jamie ustnej są bardzo bolesne, mogą goić się z pozostawieniem blizn. Najbardziej zaawansowane zmiany śluzówkowo-skórne występują w zespole Lyella (TEN) – dochodzi do oddzielania się naskórka, który spęła całymi płatami, przypomina to oparzenia drugiego stopnia. Stan pacjentów jest bardzo ciężki, wymagają pilnej hospitalizacji, a śmiertelność wynosi 30-40% (5).

Występowanie zmian o charakterze EM u pacjentów z toczniem rumieniowatym zostało opisane przez Rowella w 1963 roku. Zdefiniował on nowy zespół kliniczny, obejmujący chorych z objawami: tocznia rumieniowatego, rumienia wysiękowe-

go wielopostaciowego, z obecnością czynnika reumatoidalnego, dodatkowymi przeciwciałami przeciwwądrowymi o plamistym typie świecenia oraz przeciwciałami anty-La (9, 10). W 2000 roku Zeitouni i wsp. (11) zaproponowali nowe kryteria diagnostyczne dla zespołu Rowella (tab. I). Rozpoznanie jest zasadne przy spełnieniu wszystkich trzech dużych kryteriów i przynajmniej jednego kryterium mniejszego. Należy zaznaczyć, że chorzy z klasycznym EM nie wykazują żadnych specyficznych zaburzeń immunologicznych (9, 11).

W literaturze pojawia się także akronim EMDART (Erythema Multiforme associated with Drugs And Radiation Therapy) opisujący przypadki występowania zmian skórno-śluzówkowych wywołanych jednoczesnym stosowaniem radioterapii i leczenia farmakologicznego. Akronim ten obejmuje wszystkie choroby ze spektrum EM (również SJS i TEN), które mają związek ze stosowaniem leków w skojarzeniu z radioterapią, niezależnie od lokalizacji (12).

Dla rumienia wysiękowego wielopostaciowego charakterystyczne są polimorficzne zmiany o charakterze wysiękowym. Na skórze podstawowymi wykwitami są nieznacznie swędzące, różnej wielkości żywo-

TABELA I. Duże i małe kryteria diagnostyczne zespołu Rowella według Zeitouni i wsp. (9, 11)

Kryteria duże	1) toczeń rumieniowaty (SLE, DLE, SCLE)
	2) rumień wysiękowy wielopostaciowy (z zajęciem/bez zajęcia błon śluzowych)
	3) ANA o plamistym typie świecenia
Kryteria małe	1) toczeń odmrozinowy
	2) przeciwciała anty-Ro lub anty-La
	3) dodatni czynnik reumatoidalny
Rozpoznanie jest zasadne przy spełnieniu wszystkich 3 dużych kryteriów i przynajmniej 1 kryterium mniejszego	

SLE (systemic lupus erythematosus) – układowy toczeń rumieniowaty; DLE (discoid lupus erythematosus) – toczeń rumieniowaty krążkowy; SCLE (subacute cutaneous lupus erythematosus) – podostry skórny toczeń rumieniowaty

czerwone plamy, umiejscowione symetrycznie na odsiebnych częściach kończyn górnych i dolnych, układające się koncentrycznie na kształt obrączek lub tarcz strzelniczych. Wykwity na błonie śluzowej jamy ustnej, początkowo o charakterze rumieniowym w postaci plam różnego kształtu, poprzez fazę pęcherzykową i pęcherzową (pęcherze pod- i śródnabłonkowe), przechodzą w nadżerki o nieregularnych kształtach z tendencją do zlewania się. Występują zazwyczaj na nierogowaczącej błonie śluzowej i szczególnie nasilone są w przedniej części jamy ustnej. Wargi są obrzmiałe i spękane, krwawiące i pokryte strupami. Wykwity w jamie ustnej są bolesne, goją się dość długo, nie wywołując zbliznowaceń. Choroba trwa 1-5 tygodni (1, 13).

Szybkie rozpoznanie rumienia wysiękowego wielopostaciowego może być trudne, diagnoza opiera się głównie na wywiadzie i obrazie klinicznym.

Badanie histopatologiczne tkanek z okolicy wykwitu może być użyteczne, aby odróżnić EM od innych jednostek chorobowych o podobnym obrazie klinicznym. W tym badaniu zmiany śluzówkowe i skórne mają podobne cechy diagnostyczne, do których należą: okołonaczyniowy naciek z limfocytów, obrzęk i umiarkowana egzocytoza krwinek czerwonych, zwyrodnienie wodniczkowe warstwy podstawnej oraz martwica keratynocytów (6, 14).

W EM badanie immunofluorescencyjne jest niespecyficzne, może wykazać obecność złogów C3 dopełniacza i IgM w strefie błony podstawnej oraz w ścianach naczyń krwionośnych (6).

W ciężkich przypadkach EM mogą występować nieprawidłowości w ba-

daniach laboratoryjnych krwi, takie jak zwiększenie szybkości opadania krwinek czerwonych, wzrost liczby leukocytów, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych. Obecność przeciwciał ANA należy oznaczyć, jeżeli w diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę zespół Rowella.

Pomocne może być badanie serologiczne z oznaczeniem miana przeciwciał przeciw HSV lub *Mycoplasma pneumoniae*, ewentualnie przeciwko innym drobnoustrojom (1).

W przebiegu EM zmiany skórne wymagają różnicowania z osutkami polekowymi, łuszczycą, kiłą drugorzędową, pokrzywkami, uogólnionym zespołem Sweeta, a zmiany na błonie śluzowej z chorobami pęcherzowymi, rumieniem trwałym, ostrym toczniem rumieniowatym, pierwotnym opryszczkowym zapaleniem jamy ustnej i dziąseł (15).

Opis przypadku

Pacjent 62-letni został skierowany przez lekarza dentystę do Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia WUM z powodu bolesnych zmian zlokalizowanych na błonie śluzowej jamy ustnej i czerwieni wargowej, w celu diagnostyki i leczenia. Mężczyzna był ogólnie zdrowy, nie przyjmował na stałe leków. Uzyskano informację, że zmiany w jamie ustnej pojawiły się miesiąc wcześniej, dzień po kontakcie z nawozem roślinnym, nigdy wcześniej nie zaobserwowano podobnych. Zmiany były bardzo bolesne, utrudniały przyjmowanie pokarmów (ryc. 1-4).

W badaniu zewnątrzustnym nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych. Wyczuwalny był przykry zapach z ust. Stwierdzono krwa-



Ryc. 1-4. Stan pacjenta w dniu zgłoszenia do Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia WUM.

wiącące pęcherze, nadżerki i strupy na obrzmiałej czerwieni wargowej. Nie zaobserwowano patologicznych wykwitów na skórze, błonach śluzowych ani w innych lokalizacjach.

W badaniu wewnątrzustnym stwierdzono uzębienie reszkowe, brak uzupełnień protetycznych, złą higienę jamy ustnej, obfite miękkie złogi nazębne na powierzchni wszystkich zębów. Na błonie śluzowej warg, policzka prawego i lewego występowały rozlane zmiany w formie plam przechodzących w pęcherze i nadżerki.

Pacjent został poinformowany o przyczynach choroby, możliwych następstwach i o konieczności unikania kontaktu z czynnikiem sprawczym, którym prawdopodobnie był nawóz roślinny. Powierzchnie zębów zostały oczyszczone kulką waty zwilżoną 3% H₂O₂. Zalecono korzystanie z miękkiej szczoteczki do zębów. Le-

czenie miejscowe zmian pęcherzowo-nadżerkowych obejmowało aplikację preparatu steroidowego trzy razy dziennie oraz spryskiwanie zmian przed jedzeniem sprayem o działaniu antyseptycznym zawierającym chlorowoderek benzydaminę. Zalecono miękką, łagodną dietę, unikanie potraw pikantnych, gorących i drażniących błonę śluzową. Szczególną uwagę zwrócono na przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów. Leczenie ogólnoustrojowe polegało na doustnym stosowaniu leku przeciwhistaminowego (dichlorowoderek cetyryzyny) 10 mg raz dziennie.

Podczas wizyty kontrolnej po 7 dniach pacjent zgłosił mniejsze nasilenie objawów miejscowych i dolegliwości bólowych ze strony jamy ustnej. Podtrzymano zalecenia z poprzedniej wizyty.

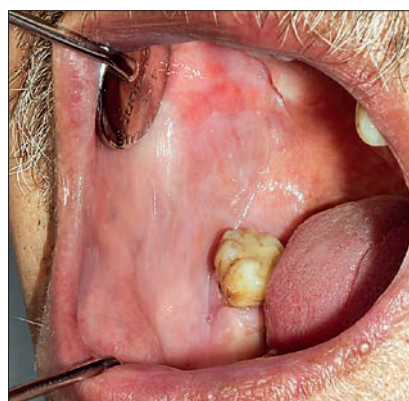
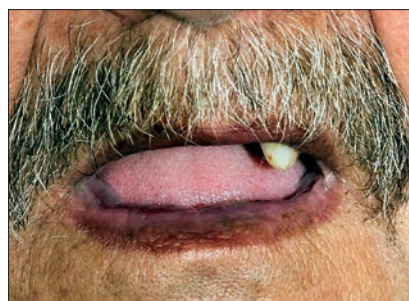
Kolejna wizyta kontrolna odbyła się po 7 dniach od poprzedniej.

Zmiany w jamie ustnej całkowicie ustąpiły bez pozostawienia blizn (ryc. 5-8).

Omówienie

Ze względu na różnice w kryteriach diagnostycznych i klasyfikacji nie ma ogólnie przyjętych algorytmów leczenia EM, SJS, TEN.

Rozpoczynając leczenie zmian o charakterze rumienia wysiękowego wielopostaciowego, należy zwrócić szczególną uwagę na wywiad i starać się ustalić ewentualny czynnik sprawczy, którego wyeliminowanie jest podstawą terapii. Leczenie swoiste nie jest możliwe, ważne jest postępowanie wspomagające, w postaci ciężkiej niezbędne może być zastosowanie diety płynnej i dożylnie podawanie elektrolitów. W najłżejszych przypadkach najczęściej wystarczające jest podanie leków przeciwhistaminowych i leczenie miejscowe. Na zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej polecane są steroidy (fluocynolon). Dodatkowo wykorzystywane są leki przeciwbólowe (anestezyna w glicerynie, ksylokaina w żelu), antyseptyczne (benzydamina w aerozolu, chlorheksydyna w żelu). Na zmiany skórne najbardziej odpowiednie są steroidy (hydrokortyzon, deksametazon, mometazon). W cięższych przypadkach leczenie ogólne powinno być uzupełnione podawaniem steroidów (prednizon w dawce dziennej 40-60 mg lub prednizolon w dawce 30-60 mg) przez 7 dni, ze stopniowym zmniejszeniem dawki w następnym tygodniu. Ze względu na powiązanie nadkażenia wirusem HSV i nawracającego EM (70% przypadków) stosuje się ogólnie leczenie przeciwwirusowe (5, 16). Zaleca się terapię acyklowirem 400 mg 2 razy dziennie przez 4 miesiące lub



Ryc. 5-8. Stan pacjenta po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia.

w przypadku oporności na ten lek – walacyklowirem 500 mg lub famcyklowirem 250 mg 2 razy dziennie przez 4 miesiące (2). W najcięższych przypadkach, kiedy leczenie prowadzi się w trybie stacjonarnym, zalecane jest dożylne stosowanie kortykosteroidów (metyloprednizolon), łączone z podawaniem ludzkich immunoglobulin (2). U pacjentów z nawrotami choroby powinno się wykonać testy płatkowe, aby wykluczyć nadwrażliwość na pokarmy, a w szczególności konserwanty oparte na benzoesanach (E210-E219) (17).

Ze względu na wyżej wspomniany brak spójnej, powszechnie akceptowanej klasyfikacji i ogólnie przyjętych algorytmów leczenia terapia rumienia wysiękowego wielopostaciowego, zespołów Stevensa-Johnsona i Lyella może narażać na trudności. Niezaprzeczalnie istotne są: zidentyfikowanie czynników powodujących wystąpienie EM i ich eliminacja. Szybkie rozpoznanie choroby może zapobiec rozwinięciu się objawów klinicznych. Łagodne postaci choroby mogą być leczone w gabinecie dentystycznym i mają charakter

samoustępujący. Ciężkie przypadki wymagają natomiast leczenia stacjonarnego, w szpitalu, przez dermatologa. W związku z istotnym powiązaniem występowania EM i infekcji HSV (HAEM: herpes-associated erythema multiforme) u każdego chorego powinna być rozważana indukcja choroby przez ten czynnik sprawczy. Wdrożenie leczenia przeciwwirusowego może być niezbędne w przypadku profilaktyki nawracających epizodów EM (16).

PIŚMIENNICTWO

1. Scully C.: Choroby jamy ustnej. Diagnostyka i leczenie. Rozdz. 24. Red. wyd. pol. Górski R. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006, 301-307.
2. Górski R. (red.): Diagnostyka i leczenie chorób błony śluzowej jamy ustnej. Rozdz. 8. Med Tour Press Int., Otwock 2011, 186-191.
3. Auquier-Dunant A. i wsp.: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. Arch. Dermatol., 2002, 138, 1019-1024.
4. Łoboda J., Dudzik A., Chomyszyn-Gajewska M.: Zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka – na podstawie piśmiennictwa. Prz. Lek., 2015, 72, 1, 35-37.
5. Al-Johani K.A., Fedele S., Porter S.R.: Erythema multiforme and related disorders. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2007, 103, 642-654.
6. Sokumbi O., Wetter D.A.: Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int. J. Dermatol., 2012, 51, 889-902.
7. Katz J. i wsp.: Herpes simplex-associated erythema multiforme HAEM: a clinical therapeutic dilemma. Pediatr. Dent., 1999, 21, 6, 359-362.
8. Celentano A. i wsp.: Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol., 2015, 120, 707-716.
9. Nastalek M., Wojas-Pelc A.: Rumień wielopostaciowy wysiękowy jako skórna manifestacja układowego tocznia rumieniowatego. Zespół Rowella. Prz. Dermatol., 2010, 97, 21-28.
10. Rowell N.R., Beck J.S., Anderson J.R.: Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. Arch. Dermatol., 1963, 88, 2, 176-180.
11. Zeitouni N.C. i wsp.: Redefining Rowell's syndrome. Br. J. Dermatol., 2000, 142, 2, 343-346.
12. Waśkiel A. i wsp.: Zespół Stevensa-Johnsona wywołany leczeniem karbamazepiną i radioterapią głowy. Przypadek zespołu EMDART? Prz. Dermatol., 2017, 104, 331-336.
13. Knychalska-Karwan Z.: Fizjologia i patologia błony śluzowej jamy ustnej. Rozdz. 11. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, 112-113.
14. Burgdorf W.H.C. i wsp.: Dermatologia Braun-Falco. Red. wyd. pol. Gliński W. i wsp. Tom I. Rozdz. 35. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010, 511-512.
15. Wolff K., Johnson R.A., Saavedra A.P.: Atlas i zarys dermatologii klinicznej. Red. wyd. pol. Krasowska D. Tom II. Rozdz. 14. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2014, 296-299.
16. Staikuniene J., Staneviciute J.: Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for Herpes-associated erythema multiforme. Centr. Eur. J. Immunol., 2015, 40, 3, 387-390.
17. Lewis M.A.O., Jordan R.C.K.: Medycyna jamy ustnej. Rozdz. 3. Red. wyd. pol. Nędzi-Góra M. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013, 56-57.