

Stevens-Johnson sendromlu bir olgu sunumu

The Stevens-Johnson syndrome: a case report

Şükran KÖSE¹, Arzu Didem YALÇIN², Gülgün AKKOÇLU¹

¹ SB Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

² SB Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
Clinic of Allergy and Immunology, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

ÖZ

Stevens-Johnson sendromu yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve jeneralize ekzantemli deri lezyonlarıyla karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Olguların yarısından çoğunda ilaçlar sorumlu olmakla birlikte infeksiyonlar, kimyasallar ve malign hastalıklar da etyolojide rol alabilir. Acil müdahale ile kendini sınırlayabilirken, sepsis veya ölümle de sonuçlanabilir. Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Şüphelenilen ilacın kesilmesi tedavide ilk basamaktır ve destek tedavisiyle birlikte Stevens-Johnson sendromu tedavisinin temelini oluşturur. Stevens-Johnson sendromu tedavisinde sistemik steroid kullanımı tartışmalı bir konudur. Sistemik steroid tedavisine çok iyi yanıt veren Stevens-Johnson sendromlu bir olgu sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:158-162*)

Anahtar kelimeler: Stevens-Johnson sendromu

Geliş Tarihi: 25/09/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/12/2012

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome is a serious systemic disorder in which there are fever, vesicobullous lesions involving the skin and mucous membranes. It can result as an immune response to an antigen or as a drug reaction. Most often it is considered as an allergic reaction. It is a self-limiting condition which responds to immediate management or may result in fluid loss, sepsis and death. There is no specific treatment for Stevens-Johnson syndrome. Suspected drug discontinuation and supportive therapy is the first step in treatment of Stevens-Johnson. Systemic steroid use in the treatment of Stevens-Johnson syndrome is a controversial issue. Here, we present a case of Stevens-Johnson syndrome who responded well to the treatment with systemic steroids.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:158-162*)

Key words: Stevens-Johnson syndrome

Received: 25/09/2012 • Accepted: 13/12/2012

GİRİŞ

Stevens-Johnson sendromu yüksek ateş, pürülan konjunktivit, eroziv stomatit ve jeneralize ekzantemli deri lezyonlarıyla karakterize bir hastalıktır^[1]. Stevens-Johnson sendromunun insidansı 1-7/1.000.000'dur. Her iki cinsiyette görülmele birlikte kadın/erkek oranı 1/1.5'tir^[2]. Stevens-Johnson sendromu etyolojisinde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda Stevens-Johnson sendromu tanısı konulan hastaların %64'ünde ilaç kullanım öyküsü saptanırken, 1/3'ünde altta yatan bir neden saptanamamıştır^[1]. İlaçlar dışında infeksiyonlar, kimyasallar ve malign hastalıklar da etyolojide rol alabilir^[3-5].

Stevens-Johnson sendromunda deri tutulumu olarak, pembemsi maküllerle karakterize hedef tarzı vezikülobüllöz lezyonlar vardır. Lokalize alanlarda epidermal tabakanın ayrılmasına Nikolsky bulgusu denilmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ında mukoz membranlar tutulur. Stevens-Johnson sendromunda ayrılmış deri alanları tüm vücut yüzeyinin %10'undan azdır^[1]. Lezyonlar genellikle 2-8 hafta kadar sürer. Oral, oküler, nazal ve genital mukozanın tutulumu hastalığın seyrini belirler^[6]. Ateş, yorgunluk, bitkinlik, kas-eklem ağrıları, fotofobi ve iç organ tutulumu olabilir^[3-6]. Mortalite oranı %5 olarak bildirilmiştir^[7]. Soyulmuş deri nedeniyle gelişen infeksiyonlar genellikle en sık ölüm nedenidir. Hastalığın tanısı daha çok klinik bulgular, Nikolsky bulgusunun pozitifliği ve deri lezyonlarının histopatolojik incelemesiyle konulmaktadır.

Bu makalede, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı sonrası gelişen Stevens-Johnson sendromu olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında erkek hasta, bir hafta önce başlayan, gözlerde yanma, batma, ışıktan rahatsız olma; ağızda, dudakta, burunda, gövde ve tüm ekstremitelerde, her iki el ve ayakta yaygın kaşıntılı deri döküntüsü; boğaz ağrısı, yutama, nefes darlığı nedeniyle dış merkeze başvurmuş. Burada parenteral antihistamin ve steroid

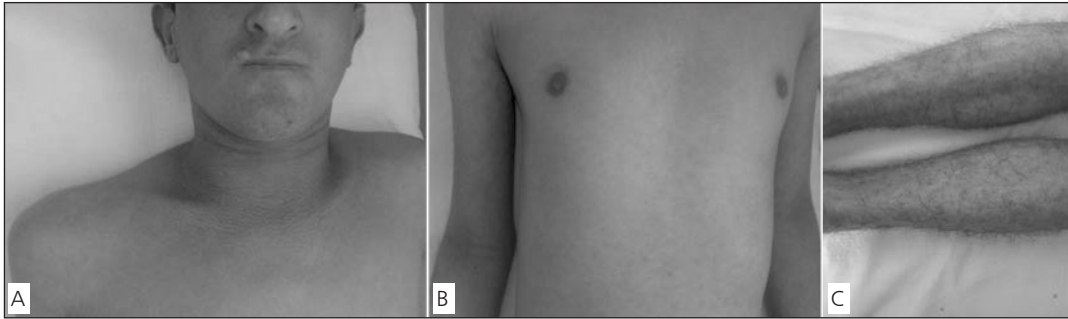
tedavisi verilerek taburcu edilmiş. Taburculuğunun ardından aynı gün içinde şikayetleri artan hasta, acil servise başvurdu.

Hasta acil servisten infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisine yatırıldı. Öyküsünde yaklaşık 10 gün önce adını bilmediği NSAİİ kullanımı mevcut olup alkol, sigara veya madde bağımlılığı yoktu. Hastanın bilinen alerjik bir hastalığı yoktu. Yapılan muayenesinde hastanın bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Hastanın arteriyel tansiyonu 100/60 mmHg, nabızı 90/dakika ve ritmik, ateşi ise 36.8°C idi. Her iki gözde pürülan konjunktivit, ikterik skleralar, burun mukozasında hiperemi, ağız muayenesinde orofarenks hiperemik, ağız hijyeni kötü olarak saptandı. Kalp ve akciğer oskültasyonu olağandı. Batın hassasiyeti saptanmadı. Palpasyonla karaciğer kot altından 2 cm ele geldiği saptandı ve traube açıktı. Deri muayenesinde baş-boyun, el ve ayak tabanları dahil olmak üzere tüm deride (tüm vücudun %90'ı) erode, basmakla solmayan, hiperemik döküntülerin mevcut olduğu görüldü (Resim 1).

Hastanın laboratuvar bulgularında beyaz küresi 35.900 K/UL olup, periferik yaymasında genç nötrofil hakimiyeti ve sola kayma görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 9 saat/mm, rutin biyokimyasal testlerinde ALT 132 U/L, AST 1060 U/L, albumin 3.3 g/dL, total bilirubin 8.83 mg/dL, direkt bilirubin 4.39 mg/dL, GGT 164 U/L, glukoz 45 mg/dL, IgE 382 IU/mL, LDH 2136 U/L, INR 1.5, PTZ 16.5 saniye saptandı. Diğer laboratuvar bulguları olağandı. Tam idrar tahlili, idrar mikroskopisi, akciğer grafisi olağandı. Batın ultrasonografisinde 200 mm hepatomegali saptandı. Salmonella grup ve wright aglutinasyon testleri, dışkıda gizli kan negatif saptandı. Dışkı incelemesinde parazit kist ve trofozoiti görülmedi. Viral ve otoimmün hepatit, TORCH grubu tetkikleri negatif saptandı. Kompleman düzeyleri, spesifik IgE, p-ANCA ve c-ANCA negatif saptandı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası üredi. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Deri biyopsisinde bulgular likenoid



Resim 1. Hastanın başvurusundaki baş gövde ve ekstremitelerdeki deri lezyonlarının görünümü.



Resim 2. Tedavi sonrası baş, gövde ve ekstremitelerdeki deri lezyonlarının iyileşmiş görünümü.

ilaç erüpsiyonunda görülebilecek değişikliklerle uyumluydu.

Öykü, klinik bulgular ve deri biyopsisi sonucu ile hastaya NSAİİ kullanımına bağlı Stevens-Johnson sendromu tanısı konuldu. Hastanın oral beslenmesi olmadığından parenteral beslenmeye başlandı. Metilprednizolon (1 mg/kg/gün intravenöz) ve desloratadin (5 mg 1 x 1, oral) tedavisi başlandı. Ayrıca sekonder deri infeksiyonlarından korumak için levofloksasin (1 x 500 mg/gün, intravenöz), antibakteriyel etkili deri lezyonlarına sürülmek üzere mupirosin krem ve göz lezyonları için netilmisin göz damlası başlandı. Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan hastaya gastroenteroloji tarafından tıkanma ikteri olabileceği için manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) önerildi. MRCP'de hepatomegali haricinde intrahepatik safra yolları olağan görüldü ve tıkanma

ikterinden uzaklaşıldı. Hasta yaklaşık olarak dört hafta takip edildi. Tedavinin birinci haftasının sonunda yeni deri lezyonu oluşmama, mevcut deri lezyonları düzelmeye başladı. Takiplerde hastanın kliniğinde belirgin olarak bir düzelme saptandı, ayrıca deri lezyonları, göz lezyonları, lökositozu ve yüksek seyreden karaciğer fonksiyon testleri geriledi. Hasta oral beslenmeye başladı. Beş gün 60 mg metilprednizolon alan hastanın steroid dozu azaltılarak kesildi (Resim 2).

TARTIŞMA

Stevens-Johnson sendromunun en sık sebebi ilaç kullanımınıdır^[8]. Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 7-21 gün sonra ortaya çıkar. Ancak daha önceden duyarlı hale gelmiş bir bireyin tekrar bu ilaçla karşılaşması durumunda döküntüler 1-2 gün içinde de çıkabilir. İlaçlarla Stevens-Johnson sendromu gelişmesi arasında

çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi apopitozdan sorumlu Fas antijeninin ilaçlar tarafından aktive edilmesidir. Ayrıca yavaş asetilleyici aktivitesi olanlarda ilaç metabolizmasındaki yavaşlamaya bağlı olarak reaktif metabolitlerin temizlenmesinde azalma olur. Buna bağlı olarak epidermise karşı hücre ilişkili sitotoksikite oluşur^[2]. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen en sık sorumlu ajanlar antibiyotikler, antikonvülzanlar ve NSAİİ'dir. Japonya'da 2000-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada Stevens-Johnson sendromuna en sık neden olan ilaçların antibiyotikler, antikonvülzanlar, NSAİİ ve soğuk algınlığı ilaçları olduğu bildirilmiştir^[9]. Bizim olgumuzda da NSAİİ kullanımına bağlı Stevens-Johnson sendromu tanısı konulmuştur.

Stevens-Johnson sendromu için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Şüphelenilen ilacın kesilmesi tedavide ilk basamaktır ve destek tedavisiyle birlikte Stevens-Johnson sendromu tedavisinin temelini oluşturur. Şüphelenilen ilacın erken dönemde kesilmesi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır^[10]. Destek tedavisini sıvı replasmanı, yeterli beslenme desteği, yara bakımı ve infeksiyonlardan korunma oluşturmaktadır^[6]. Stevens-Johnson sendromlu hastalarda katabolizma arttığı için yüksek kalorili ve proteinden zengin diyet uygulanmalıdır^[11]. Ağır olguların yoğun bakım ünitesinde veya yanık merkezinde takibi önerilmektedir^[6].

Stevens-Johnson sendromunun temelinde immünolojik ve sitotoksik mekanizmaların yer alması nedeniyle antiinflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında sistemik kortikosteroidler, siklosporin, siklofosfamid, talidomid ve intravenöz immünglobulinler yer almaktadır.

Stevens-Johnson sendromu tedavisinde sistemik steroid kullanımı tartışmalı bir konudur. Medikal tedavide sistemik steroid kullanımı, yara iyileşmesinde gecikme, sekonder infeksiyon riskinde artış, gastrointestinal kanama gibi nedenler dolayısıyla hala tartışmalıdır. Sistemik steroid kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar

olmamakla beraber özellikle ilaca bağlı Stevens-Johnson sendromunda erken dönemde kullanımının etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^[12]. Erken dönemde kısa süreli olarak prednizolon (1-2 mg/kg/gün, 3-5 gün) kullanımının mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır^[3]. Kardaun ve Jonkman 12 hastaya 1.5 mg/kg dozunda üç günlük deksametazon pulse tedavisi uygulamışlar ve bu tedavinin hasta sayıları az da olsa mortalite hızını azalttığını belirtmişlerdir^[13]. Bizim olgumuzda da beş gün 60 mg metilprednizolon tedavisiyle yeni lezyon oluşumu durmuş, mevcut lezyonlar gerilemeye başlamıştır. 2000-2008 yılları arasında yapılan bir çalışmada Stevens-Johnson sendromu-toksik epidermal nekroz (TEN) tanısı konulan ve tedavi edilen ardışık 20 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 14'üne uygulanan, kısa süreli (5 gün), 1-2.5 mg/kg arasında değişen dozlarda sistemik kortikosteroid tedavisinden hastaların tümünde olumlu yanıt alınmış ve mortalite gözlenmemiştir. Özellikle ilaç nedeni Stevens-Johnson sendromu-TEN'de erken başlanan kortikosteroid tedavisinin, sorumlu ilacın hemen kesilmesi yanında tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olabileceğini bildirmişlerdir^[14].

Bununla birlikte steroid kullanmadan iyileşen hastalar da bildirilmiştir^[15]. Son yıllarda sık kullanılan diğer bir tedavi şekli de intravenöz immünglobulindir. Uzun süreli intravenöz immünglobulin kullanımının morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[16,17]. Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 g/kg/gün 3-5 gün en sık kullanılan dozudur^[18]. Bunların dışında tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü infliksimab, siklosporin 3-5 mg/kg/gün intravenöz/oral ve siklofosfamid 300 mg/gün dozunda Stevens-Johnson sendromu tedavisinde kullanılabilir^[19].

Tüm bu tedavi önerilerinin aksine EuroSCAR çalışması olarak bilinen, Fransa ve Almanya'dan toplam 281 hastanın retrospektif değerlendirmeye alındığı çalışmada; kortikosteroid, intravenöz immünglobulin veya bu tedavilerin kombinasyonunun, sadece destekleyici tedavi

alan gruba göre mortalite oranında olumlu bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır^[14]. Sistemik steroid ve intravenöz immünglobulin kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Atipik deri lezyonlarıyla hastaneye başvuran olgularda Stevens-Johnson sendromu da ön tanılarda yer almalıdır. Stevens-Johnson sendromunun nadir görülen fakat hayatı tehdit eden bir hastalık olduğu, günümüzde sık kullandığımız birçok ilaca karşı oluşabilecek immün bir reaksiyon olduğu uygun ve hızlı tedaviyle mortalitenin azaltılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Medicine* 2008;40:129-38.
3. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:366-70.
4. Turhan V, Adam E, Can M, Haznedaroğlu T, Beşirbelioğlu B. Stevens Johnson sendromu. *Klinik Bilimler & Doktor* 2000;6:33-6.
5. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-52.
6. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy* 2002;15:397-408.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
8. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:349-60.
9. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:238-40.
10. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
11. Serdaroğlu S, Uysal S. Eritema multiforme. *Dermatose* 2002;1:9-15.
12. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
13. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
14. Dicle O, Yılmaz E, Alpsoy E. Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz: Retrospektif bir değerlendirme. *Turkderm* 2009;43:15-20.
15. Prendiville JS, Hebert AA, Greenwald MJ, Esterly NB. Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr* 1989;115:881-7.
16. Prins C, Kerdel AF, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al; TEN IVIG Study Group. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
17. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:359-68.
18. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:458-61.
19. Yeung CK, Lam LK, Chan HH. The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:600-22.