

KLINIKINIS ATVEJIS: STIVENSO-DŽONSONO SINDROMAS

Jolanta Česienė¹, Dalia Bračkienė¹, Jūratė Šaknienė¹, Inga Daugalienė^{1,2},
Gabrielė Bružaitė³, Egidijus Petraitis³

¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

³Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Raktažodžiai: Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, SCORTEN skalė, kortikosteroidai, imunoglobulinai.

Santrauka

4 metų berniukui pirmąją atvykimo į ligoninę dieną pagal būdingus ligos simptomus ir požymius buvo nustatytas Stivenso–Džonsono sindromas. Priežastis liko neidentifikuota. Ligos baigtis buvo gera. Trumpai aptariame šį klinikinį atvejį ir palyginame su literatūroje pateiktais mokslinių tyrimų duomenimis.

Įvadas

Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė yra ūmi dermatozė, charakterizuojama epidermio atsiskyrimu bei įvairios lokalizacijos gleivinių uždegimu, lydimu sisteminio sutrikimo (1).

Stivenso-Džonsono sindromas pasireiškia švelnesne forma, nei toksinė epidermio nekrolizė. Stivenso-Džonsono sindromas – būklė, kurios metu odos atsiskyrimas apima <10 proc. viso kūno paviršiaus. Gleivinės pažeidžiamos daugiau nei 90 proc. pacientų, dažniausiai keliuose skirtingose lokalizacijose (akių, burnos bei lytinių organų gleivinėse). Toksinė epidermio nekrolizė pažeidžia daugiau nei 30 proc. odos paviršiaus. Odos pažeidimui apėmus nuo 10 iki 30 proc. viso kūno paviršiaus, konstatuojama Stivenso-Džonsono sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės persidengiančioji forma (1).

Apskaičiuota, jog Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė pasireiškia maždaug 1-2 atvejų milijonui gyventojų per metus (kai kuriais duomenimis iki 7 atvejų/mln.) (2,3).

Stivenso-Džonsono sindromas/toksinė epidermio nekrolizė yra charakterizuojama kaip plačiai paplitusi epitelio keratinocitų apoptozė ir nekrozė. Tai procesas, kurį dažniausiai inicijuoja vaistų paveikti citotoksiniai limfocitai (1).

Stivenso-Džonsono sindromo ir toksinės epidermio ne-

krozės pasireiškimą dažniausiai lemia vaistų (ypač antibiotikų) vartojimas arba infekcija. Daugeliu atvejų pagrindinė ligos priežastis yra medikamentai. Nustatyta, jog toksinė epidermio nekrolizė daug rečiau sąlygoja infekcija nei Stivenso-Džonsono sindromą (3).

Dažniausi etiologiniai veiksniai: antibiotikai (sulfonamidai, penicilinas, cefalosporinai, tetraciklinas), prieštraukuliniai vaistai (fenobarbitalis, fenitoinas), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Prodromo periodas pasireiškia karščiavimu, bendru silpnumu bei viršutinių kvėpavimo takų sutrikimu. Po keleto dienų atsiranda bėrimas. Akių gleivinės uždegimas gali pasireikšti anksčiau nei pastebimi odos pokyčiai. Odos skausmas yra ankstyvas pastebimas Stivenso-Džonsono sindromo/toksinės epidermio nekrolizės požymis. Anksčiausias odos pažeidimas – atipinės „taikinio“ dėmelės ir/arba purpurinės makulos. Paprastai pirminės pažeidžiamos vietos – viršutinė liemens dalis, proksimalinės galūnių dalys bei veidas. Vėliau odos pažeidimas apima dalį kaklo ir distalines galūnes. Delnuose ir paduose pasitaiko dažnai. Sunkesniais atvejais eritema susilieja ir užima vis didesnius odos plotus. Išberta oda tampa jautri lietimui. Net ir minimaliai tempiant pažeistą odos vietą, pažeistas epidermis lengvai nusilupa (teigiamas Nikolskio simptomas). Nikolskio simptomas nėra specifiskas Stivenso-Džonsono sindromui ar toksinei epidermio nekrolizei, tačiau kliniškai labai naudingas siekiant nustatyti epidermio nekrolizę. Pūslėlės yra linkusios didėti, jungtis. Jų pikas pasiekiamas per 5-7 d. nuo pažeidimų odoje atsiradimo dienos. Pūslėms pratrūkus apsinuogina epidermio neapsaugotas dermos sluoksnis, kuris yra lengvas taikinytis infekcijai (1,4).

Stivenso-Džonsono sindromo diagnostikai dažniausiai užtenka klinikinio vaizdo. Nustatyti aiškią sindromo priežastį gali būti sunku, nes nėra jokio tam skirto specifiško laboratorinio tyrimo. Tokiu atveju reikia įtarti bet kokią naujai skirtą ir vartotą vaistą 1-2 savaitių (kartais net 8 savaitių) laikotarpiu iki pirmųjų Stivenso-Džonsono sindromo požy-

mių atsiradimo (5). Reikia nepamiršti, kad panašų klinikinį vaizdą gali sąlygoti infekcija, todėl siekiant atmesti virusinę ar bakterinę infekciją, verta atlikti serologinius (IgM ir IgG) ir PGR tyrimus. Galimi infekcijos sukėlėjai, pasireiškiantys panašia klinika: *herpes simplex* virusas (1 ir 2), *varicella-zoster* virusas, *citomegalo* virusas, *Epstein-Barr* virusas, 6 ir 7 tipo žmogaus *herpes* virusas, parvovirusas ir *M. pneumoniae* (1,5).

Diagnozuoti sindromą galima atlikus odos biopsiją. Mikroskopuojant biopatą matomas epidermio nekrozės vaizdas, kurį lydi uždegiminė odos infiltracija (1,2).

Nustačius Stivenso-Džonsono sindromą ar toksinę epidermio nekrolizę pirmiausia būtina nutraukti vaisto, galimai sukėlusio ligą, vartojimą. Atsižvelgiant į ligos sunkumą, rekomenduojama pacientą gydyti nudegimų ar intensyvios terapijos skyriuje. Į paciento gydymą įtraukiami įvairių sričių specialistai, siekiant išvengti komplikacijų ir suteikti kuo efektyvesnį gydymą. Labai svarbų vaidmenį gydymo procese atlieka tinkama žaizdų priežiūra, skysčių, maistinių medžiagų balanso palaikymas, kvėpavimo funkcijos užtikrinimas, tinkamas nuskausminimas ir galimos infekcijos monitoravimas (1-3).

Dėl tinkamiausio gydymo diskutuojama, tačiau šiuo metu geriausiai kliniškai ištirta gydymo taktika, turinti teigiamą efektą, yra gydymas kortikosteroidais su ar be intraveninių imunoglobulinų terapija. Nesant kontraindikacijų, galima skirti trumpą kursą sisteminiais kortikosteroidais, vidutinėmis ar didelėmis dozėmis, t. y. 1-2 mg/kg per parą 3-5 dienas, pradėdant ankstyvoje ligos fazėje per 24 - 48 valandas nuo simptomų atsiradimo (5). Sunkiais atvejais intraveninio imunoglobulino skiriama 1g/kg per parą 3 paras iš eilės, taip pat ankstyvoje ligos fazėje (6). Kiti gydymo metodai įtraukia gydymą ciklosporinu, plazmaferoze, TNF- α inhibitorius ar skirtingų vaistų kombinacijas. Gydymas antibiotikais turėtų būti svarstomas tik tiems pacientams, kuriems kaip pagrindinė ligos priežastis yra įtariama infekcija.

Per pirmas 24val. po paciento pristatymo į gydymo įstaigą, siekiant nustatyti sergančių toksine epidermio nekrolize komplikacijų riziką ir mirtinumą, sukurta ir plačiai naudojama speciali SCORTEN skaičiuoklė (1 ir 2 lentelės) (1,7,8).

Bendras SDS/TEN mirtinumumas siekia 25%, apie 10% SJS atveju ir 30% TEN atveju (1,7,8). Dažniausios mirties priežastys – išsivystęs sepsis, ūminis kvėpavimo funkcijos distreso sindromas, daugybinis organų nepakankamumas.

Paciento gydymas gali užtrukti nuo kelių savaičių ir ilgiau, priklausomai nuo Stivenso-Džonsono ar toksinės epidermio nekrolizės išraiškos stiprumo, komplikacijų pasireiškimo. Neretai sveikstant formuojasi randinis audinys ligos pažeistuose plaukuotose odos srityse ir gleivinėse. Kaip

liekamieji reiškiniai persirgus liga gali pasireikšti odos hipopigmentaciniai ar hiperpigmentaciniai pokyčiai, alopecija, anonichija, striktūros ar lėtinės opos gleivinėse ar netgi sutrikusį regėjimą ar aklumą (7,8).

Klinikinis atvejis

4 metų ir 10 mėnesių amžiaus berniukas K.G. 2017 metų rugsėjo mėnesį hospitalizuotas į Klaipėdos universitetinės ligoninės Reanimacijos ir intensyvios terapijos vaikų sektorių dėl staiga atsiradusio odos pakenkimo – pūslių atsiradimo ir išsivysčiusio skausminio šoko, Stivenso – Džonsono sindromo.

Pirmieji ligos požymiai: pūslės odoje pradėjo atsirasti 3 dienos iki hospitalizacijos, palaipsniui atsirado pūslių ir burnos gleivinėje. Pacientas konsultuotas PSPC, diagnozuotas pūlingas tonzilitas, gydytas ambulatoriškai, antibiotiko-

1 lentelė. SCORTEN balų skaičiuoklė

Faktorius	Vertinimas	Balai
Amžius	≥ 40 metų	1
Piktybiškumas	Yra	1
Pažeistas kūno paviršiaus plotas	≥ 10%	1
Tachikardija	≥ 120/min.	1
Šlapalo koncentracija serume	≥ 10 mmol/l	1
Gliukozės koncentracija serume	≥ 14 mmol/l	1
Bikarbonatų koncentracija serume	< 20 mmol/l	1
	Galima balų suma	0-7

2 lentelė. SCORTEN balų vertinimas

SCORTEN balai	Nuspėjamas mirtinumumas procentais
0	1%
1	4%
2	12%
3	32%
4	62%
5	85%
6	95%
7	99%

terapija neskirta. Bėrimui išplitus, formuojantis vietomis susiliejančioms pūslėms, joms trūkinėjant ir dėl to intensyveskus skausmui, kreipėsi į Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamento Priėmimo skyrių.

Atvykus vaiko būklė labai sunki. Fiksuota normali temperatūra. Apžiūrint vyravo skausminio šoko klinika. Viso kūno oda raudona, kūno odoje daugybė nusilupusių ir šlapiuojančių pūslių, besiformuojančios naujos. Stebimas lūpų patinimas, burnos gleivinės pažeidimas, ryklėje – nekrozinės masės. Akių vokai sutinę, junginės paraudusios. Prisilietimas prie kūno odos skausmingas. Kitos sistemos – normos ribose.

Atliktame bendraklinikiniame kraujo tyrime leukocitų skaičius normalus pagal amžių, stebėta saikinga eozinofilija (abs.sk. $0,77 \times 10^9/l$, norma $0,01 - 0,70 \times 10^9/l$), C – reaktyvus baltymas $5,43 \text{ mg/l}$.

Hospitalizacijos eigoje atlikti serologiniai tyrimai galimam infekciniam agentui išaiškinti: CMV IgG(+), HSV1 ir2 IgG(+); imunologiniai tyrimai: ANA(-), ANCA(-). Rastas padidėjęs bendras IgE 290 KIU/l (normalus kiekis pagal amžių 0–60 IU/l), atlikti alergologiniai testai – rastas padidėjęs antikūnų titras dulkių erkutėms ir katėms.

Remiantis ANG gydytojo išvadomis diagnozuotas ūminis tonzilitas ir abipusis išorinės ausies uždegimas, oftalmologo - ūminis konjungtyvitas, dermatologo ir alergologo konsultacijų išvada patvirtino Stivenso-Džonsono sindromo diagnozę.

Skausminio šoko gydymui taikytas nuskausminimas opioidiniais analgetikais – morfino infuzija. II kartos cefalosporinų antibiotikų priedangoje skirtas intensyvus gydymas intraveniniais gliukokortikoidais, infuzoterapija. Esant teigiamam gydymo efektui palaipsniui pereita į peroralinę gliukokortikoidoterapiją. Suminė GKS dozė siekė 925 mg.

Stacionarinio gydymo trukmė 21 para: RITS - 16 parų, skyriuje – 5 paros.

Odai epitelizavusis ir sugijus gleivinėms pacientas išrašytas ambulatoriniam gydymui patenkinamos būklės. Gydymas peroraliniais gliukokortikoidais užbaigtas per 1 savaitę prižiūrint šeimos gydytojui.

Išvada

Hipererginę organizmo reakciją (SDS) sukėlęs agentas liko nenustatytas. Gydymas intensyvios terapijos skyriuje ir taikyta gliukokortikosteroidų terapija buvo efektyvi. Laiku taikyto gydymo rezultatas: ligos baigtis be ilgalaikių liekamųjų reiškinių.

Literatūra

1. Creamer. et al. U.K. guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *British Journal of Dermatology* 2016; 174:1194–1227. <https://doi.org/10.1111/bjd.14530>
2. Ferrandiz-Pulido C. et al. A review of causes of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013;98:998–1003. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303718>
3. Narkevičiūtė I. ir kt. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2008; 12(3):234-237.
4. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chemical immunology and allergy* 2012;97:149-66. <https://doi.org/10.1159/000335627>
5. <http://oxfordmedicine.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt:2048/view/10.1093/med/9780198527480.001.0001/med-9780198527480-chapter-015?rskey=NBhnWB&result=1>. (2017 09 17).
6. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stevens-johnson-syndrome/symptoms-causes/syc-20355936>. (2017 09 17).
7. Bansal S, Garg VK, Sardana K, Sarkar R. A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of SCORE of toxic epidermal necrolysis. *International Journal of Dermatology* 2015; 54(1):18-26.
8. Beck A, Quirke KP, Gamelli RL, Mosier MJ. Pediatric toxic epidermal necrolysis: using SCORTEN and predictive models to predict morbidity when a focus on mortality is not enough. *Journal of Burn Care and Research: Official Publication of the American Burn Association* 2015; 36(1):167-77. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000204>

CLINICAL CASE REPORT: STEVENS-JOHNSON SYNDROME

J. Česienė, D. Bračkienė, J. Šaknienė, I. Daugalienė,
G. Bružaitė, E. Petraitis

Key words: Stiven-Johnsons syndrome, toxic epidermal necrolysis, SCORTEN scale, corticosteroids, imunoglobulines.

Summary. We present the clinical case of Stevens-Johnson syndrome. This diagnosis was established by evaluation typical symptoms and signs in the boy aged 4 years on the first day of hospitalization. The cause of the disease was not identified. The outcome of the disease was good. We discussed this clinical case and compared with the data in the scientific literature.

Correspondence to: jolantaces@hotmail.com

Gauta 2017-11-06